

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة باجي مختار – عنابة



Badji Mokhtar-Annaba
University

Université Badji Mokhtar-
Annaba

Année 2018

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT en Chimie Organique

Option : Synthèse et Développement de Molécules Bioactives

***N*-Benzyloxycarbonylation des Amines et Préparation des α -
Hydroxyphosphonates dans les Conditions de la Chimie Verte
&
Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues
Carbonylés et Sulfonylés de la *Fotémustine***

Présenté par : **Zineb AOUF**

Devant le jury :

M ^f Yacine Abdelkader BOUHEDJA	Pr. Université Badji Mokhtar-Annaba	Président
M ^f Nour-Eddine AOUF	Pr. Université Badji Mokhtar-Annaba	Directeur de thèse
M ^f Jacques LEBRETON	Pr. Université de Nantes- France	Co-directeur de thèse
M ^{me} Monique MATHE-ALLAINMAT	Dr. Université de Nantes- France	Examinatrice
M ^f Zine REGAINIA	Pr. Université ^{Med} Cherif Messaidia-Souk Ahras	Examineur
M ^{me} Nassima BOUZEMI	Pr. Université Badji Mokhtar-Annaba	Examinatrice

Dédicaces

*Je dédie ce travail aux étoiles
qui éclairent ma vie, à ma source de tendresse*

« Mes parents ».

*Ces deux êtres qui ont su m'éduquer, qui étaient toujours derrière moi et
qui m'ont poussé à aller de l'avant. Chers parents veuillez accepter mes
sentiments les plus profonds.*

*A mes deux sœurs (Fairouz et Rayane) merci d'avoir été à mes côtés et
de partager les bons et les difficiles moments.*

*A toute ma famille, je ne trouve pas les mots adéquats pour vous
exprimer la profondeur de mes sentiments et de ma gratitude.*

*A tous mes amis, merci pour les moments de joie et de détente qu'on a
passé ensemble.*

Savoir n'est pas suffisant,

Il faut appliquer

Vouloir n'est pas suffisant,

Il faut accomplir

« Bruce Lee »

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le MESRS (Programme PNE) pour l'opportunité qui m'a été offerte d'un support financier durant les 11 mois pour finaliser ma thèse dans l'équipe française.

Ce travail a été réalisé au sein du groupe de « Chimie Bio-organique » au niveau du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) à l'université Badji Mokhtar-Annaba et au laboratoire CEISAM (Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation) de l'Université de Nantes. Dans le cadre d'une thèse de Doctorat 3^{ème} cycle en chimie organique.

*Je tiens à remercier particulièrement mon directeur de thèse le Professeur **Nour-Eddine AOUF** de m'avoir accueillie au sein de son équipe, et d'accepter de prendre la direction de cette thèse, transformant ainsi les difficultés rencontrées en une expérience enrichissante. Je lui suis également reconnaissante de m'avoir assuré un encadrement rigoureux tout au long de ces quatre années, tout en me donnant toutefois la possibilité de trouver par moi-même mon cheminement personnel. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.*

*Je tiens à remercier vivement Monsieur **Jacques LEBRETON**, Professeur à l'université de Nantes, pour m'avoir Co-encadrée et pour l'enrichissement scientifique qu'il m'a assuré durant mon stage dans le cadre de la bourse PNE que j'ai effectuée au sein de son laboratoire. Je le remercie aussi pour la confiance, son écoute, sa bonne humeur, ses encouragements continus et ses conseils éclairés qui m'ont beaucoup aidé. Je le remercie aussi pour l'honneur en acceptant de juger ce travail.*

*J'adresse mes vifs remerciements à Madame **Monique MATHE-ALLAINMAT**, Chargée de Recherche à l'université de Nantes, pour son aide et ma prise en charge pendant mon séjour en France. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre écoute et votre soutien moral durant mon stage. J'ai prisé en vous non seulement des qualités professionnelles (culture scientifique, rigueur, exigence...) mais aussi des valeurs humaines. Merci pour tout et votre présence à ce jury est un honneur pour moi.*

*Je voudrais remercier Monsieur **Yacine BOUHADJA**, Professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, de s'être intéressé à ce travail et le temps qu'il y est consacré.*

*Je tiens à exprimer également mes sincères remerciements à Monsieur **Zine REGAINIA**, Professeur à l'université de Souk Ahras d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je remercie également Madame **Nassima BOUZEMI**, Professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba, pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer mes travaux de thèse.*

Remerciements

*Je présente ensuite mes remerciements à Madame **Malika BERREDJEM**, Professeur à l'Université d'Annaba pour ses encouragements et pour son aide précieuse, Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont développé leurs efforts pour assurer ma formation.*

*Un grand merci pour M^{me} **A. AMIRA**, Maitre de conférences à l'École Nationale Supérieure des Mines et Métallurgie-Annaba, M^{lle} **S. OURNA**, Maitre assistante à l'Université de Tébessa et M^{me} **I. GRIB**, Maitre assistante à l'université d'Annaba, pour leurs gentilles, amitiés et leurs aides au laboratoire.*

*Je voudrais associer à ces remerciements M^r **H. KTIR**, Maitre de conférences à l'université Badji Mokhtar-Annaba, Docteurs **S. LAKROUT** et **R. MANSOURI**, pour la disponibilité qu'ils ont toujours manifesté à son égard et leurs encouragements. Travailler en équipe avec vous étaient pour moi un énorme plaisir.*

*Je souhaite remercier vivement tous les membres de notre laboratoire (LCOA) à savoir : **S. BOUGHABA, K. BECHLEM, M. GHERFI, H. BENTOUMI, H. CHELOUFI, A. BOUZINA, B. BELHANI, K. OTHMANE RACHEDI, Y. BOUCHEBCHEB.***

Je remercie également tous les membres du laboratoire CEISAM et l'équipe SYMBIOS que j'ai côtoyée au cours de mon séjour à Nantes, chercheurs, thésards, stagiaires, post-docs, permanents pour leurs aides, leurs conseils, et leurs bonnes humeurs.

*Un grand merci aux personnels de l'unité CEISAM (**Laurence ARZEL** et **Julie HEMEZ**) pour les analyses en spectrométrie de masse), **Virginie SYLVESTRE** (pour les enregistrements de spectres RMN), **Nathalie GLINEL-RESSON** et son aide administrative pendant mon stage, **Aurélien PLANCHAT** pour l'étude cristallographique de mes produits.*

Et enfin merci à tous ceux qui ont croisé mon chemin que ce soit de mon laboratoire d'origine (LCOA Annaba) ou mon laboratoire d'accueil (CEISAM Nantes), et dont la liste serait ici beaucoup trop longue, mais qui ont contribué à faire passer ces années finalement tellement vite, et dans les meilleures conditions qui soient.

Le présent travail de ce manuscrit renferme deux parties.

Dans la première partie, nous avons développé deux nouveaux protocoles simples et efficaces qui respectent quelques principes de la chimie verte.

Nous avons développé un premier protocole de la protection de diverses amines (primaires, secondaires, β -aminoalcools, α -aminoesters et des sulfonamides) avec le groupement benzyloxycarbonyle *Cbz* sous irradiations micro-ondes et sans solvant. Les carbamates obtenus ont montré une meilleure sélectivité, des rendements quantitatifs et des temps de réaction relativement courts.

Nous avons également mis au point un protocole de synthèse d' α -hydroxyphosphonates *via* la réaction de *Pudovik-Abramov* en présence de 1 % de $H_6P_2W_{18}O_{62}.14H_2O$ comme catalyseur vert. La réaction se fait dans des conditions simples et sans solvant, ce protocole permet de minimiser le temps de la réaction et le recyclage du catalyseur.

La deuxième partie du travail entre dans le cadre de la recherche et l'amélioration des propriétés chimiques et biologiques de nouvelles molécules analogues sulfonylés et carbonylés de la *Fotémustine* (agent alkylant de type nitroso-urée). Dans un premier temps, nous avons proposé la synthèse de diéthyl(((*N*-(2-chloroéthyl)-*N*-nitrososulfamoyl)amino)phosphonates substitués en quatre étapes (carbamoylation-sulfamoylation, déprotection, réaction multi-composants *via Kabachnik-Fields* et nitrosation). Nous avons réussi à synthétiser de nouveaux sulfamidophosphonates dérivés de 2-chloroéthylamine sous ultrasons dans des conditions écoenvironnementales. Malheureusement les essais tentés pour la nitrosation des sulfamidophosphonates obtenus n'ont pas donné les résultats escomptés, le produit nitrosé souhaité n'a pas été obtenu, nous avons récupéré un produit de réarrangement identifié par les rayons X.

Ensuite nous avons réalisé une étude comparative avec l'analogue carbonylé ou nous avons obtenus le composé nitrosé dans les mêmes conditions opératoires que celles effectuées pour l'obtention d'analogue sulfonylé.

L'étude cytotoxique de certains composés synthétisés a montré une activité encourageante *vis-à-vis* de lignées cellulaires.

Les méthodes spectroscopiques RMN 1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR, et spectrométrie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

Mots clés : chimie verte, protection, *N*-Cbz, micro-ondes, α -hydroxyphosphonates, réaction de *Pudovik-Abramov*, $H_6P_2W_{18}O_{62}.14H_2O$, *Fotémustine*, analogues sulfonylés et carbonylés, ultrasons, sulfamidophosphonates, réaction de *Kabachnik-Fields*.

The work of thesis presented in this manuscript consists of two parts,

In the first part of the thesis, we have developed two new simple and efficient protocols that respect some principles of green chemistry.

We have developed in first protocol the protection of various amines (primary, secondary, β -aminoalcohols, α -aminoesters and sulfonamides) with the benzyloxycarbonyl group *Cbz* under microwave irradiations and neat conditions. Better selectivity and quantitative yields of the *N*-benzyloxycarbamates compounds were obtained in short reaction times without any side products.

Also, we have developed another protocol for the synthesis of α -hydroxyphosphonates *via Pudovik-Abramov reaction* in the presence of 1% of $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ as a green catalyst. The reaction is carried out under simple conditions without solvent; this procedure makes it possible to minimize the reaction time and easy reusability of our catalyst.

The second part of our memory is registered in the search and improvement of the chemical and biological properties of new molecules; carbonyl and sulfonyl analogs of Fotemustine (alkylating agent of nitrosourea type). On the first time, we proposed the synthesis of diethyl (((*N*-(2-chloroethyl)-*N*-nitrososulfamoyl)amino)phosphonates substituted in four steps (carbamoylation-sulfamoylation, deprotection, multicomponents reaction *via Kabachnik-Fields* and nitrosation). The synthesis of new sulfamidophosphonates derived from 2-chloroethylamine under ultrasound irradiations is successfully obtained in eco-environmental conditions. Unfortunately, the attempted nitrosation tests for the sulfamidophosphonates obtained previously did not give the expected results. The desired nitroso product was not obtained; we improved a rearrangement product identified by X-rays crystallography.

Then we carried out a comparative study with the carbonyl analogue where we obtained the nitroso compound under the same operating conditions as those carried out to achieve a sulfonyl analogue.

The cytotoxic study of some compounds synthesized showed encouraging activity to the various cell lines.

The different spectroscopic methods (1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, MS and IR) were used to determine the structural characteristics of the synthesized compounds.

Key words: Green chemistry, protection, *N*-Cbz, microwave-assisted, α -hydroxyphosphonates, *Pudovik -Abramov* reaction, $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$, Fotemustine, sulfonyls and carbonyls analogues, ultrasound, sulfamidophosphonates, *Kabachnik-Fields* reaction.

استطعنا في الجزء الأول من هذا العمل بتطوير طريقتين جديدتين وفعاليتين تتدرجان ضمن مبادئ الكيمياء الخضراء. البروتوكول الأول يتضمن حماية مختلف الأمينات (الابتدائية، الثانوية، الكحولات والأسترات الأمينية، السلفاميدات) بمجموعة الواقية Cbz تحت أشعة الميكروويف دون استعمال المذيبات العضوية. أظهرت الكريامات المتحصل عليها انتقائية جيدة إضافة إلى ذلك نتائج كمية خلال أوقات زمنية قصيرة نسبياً.

من جهة أخرى يعتمد البروتوكول الثاني على تركيب الهيدروكسيفوسفونات عبر تفاعل $Pudovik-Abramov$ في وجود 1 % من $H_6P_2W_{18}O_{62}.14H_2O$ كمحفز أخضر. يتم تنفيذ هذا التفاعل تحت ظروف بسيطة مصحوبة بفوائد مهمة منها تقليل وقت التفاعل وإعادة استخدام المحفز.

يندرج الجزء الثاني من هذا البحث على تحسين الخصائص الكيميائية والبيولوجية للمركبات جديدة مماثلة للفوتوميسيتين ألا وهي المركبات السلفونية والكربونيلية. كخطوة أولى، اقترحنا تركيب مشتقات السلفاميدات التي تحتوي على الوظيفة الكلوروايثيلية في أربع مراحل (كربوميلسيون-سلفوميلسيون، نزع مجموعة الحماية، تفاعل متعدد العناصر من نوع $Kabachnik-Fields$ و عملية النترزة). من خلال هاته السلسلة الاخيرة نجحنا في تركيب نوع جديد من السلفاميدوفوسفونات التي تحتوي على 2-كلورو إيثيل أمين تحت تأثير الموجات فوق الصوتية في ظل الظروف البيئية. اختبارات عملية النترزة التي أجريت على السلفاميدوفوسفونات الناتجة لم تعطي النتائج المتوقعة، حيث لم تتمكن من الحصول على النيتروزسلفاميدوفوسفونات المرغوب فيها بل بالأحرى على منتج آخر مغاير تم تحديد صيغته الكيميائية بواسطة الأشعة السينية. أجرينا تجربة أخيرة تفاعل كيميائي بتطبيق نفس الشروط الكيميائية للمقارنة بين نظيري الفوتوميسيتين، من خلال النتائج المتحصل عليها تبين لنا أن عملية النترزة على المركب الكربونيلي تتم بسهولة مقارنة بنظيرتها السلفونية.

أظهرت الدراسة البيولوجية لبعض المركبات المصطنعة، تأثير معتدل إزاء النشاط السام للخلايا.

استخدمت الطرق الطيفية المختلفة (الرنين المغناطيسي النووي، مطيافية الكتلة والأشعة تحت الحمراء) لتحديد الخصائص الهيكلية للمركبات المصطنعة.

الكلمات المفتاحية: الكيمياء الخضراء، حماية، $N-Cbz$ ، الموجات فوق الصوتية، أشعة الميكروويف، نظائر سلفونية وكربونية، $H_6P_2W_{18}O_{62}.14H_2O$ ، تفاعل $Pudovik-Abramov$ ، تفاعل $Kabachnik-Fields$ ، فوتوميسيتين.

Cette thèse est le fruit de la collaboration entre le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée LCOA (Université Badji Mokhtar Annaba) et le laboratoire CEISAM (Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation) de l'Université de Nantes.

Les recherches menées dans le cadre de cette thèse couvrent deux thématiques différentes, d'une part le développement d'une nouvelle méthode verte pour la protection de la fonction amine sous micro-ondes et la préparation des α -hydroxyphosphonates dans des conditions catalytiques. D'autre part, la synthèse d'analogues modifiés de la *Fotémustine*.

Le mémoire est subdivisé en deux parties distinctes :

Les deux parties renferment en tout six chapitres, trois chapitres pour chaque partie, chaque partie possède sa propre bibliographie, méthodes de synthèse et protocoles expérimentaux.

Cette thèse de doctorat intitulée '*N*-Benzyloxy-carbonylation des Amines et Préparation des α -Hydroxyphosphonates dans les Conditions de la Chimie Verte & Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine' est présentée à l'université de Badji Mokhtar-Annaba Algérie, pour l'obtention du grade de docteur en sciences.

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication,

- Zineb Aouf, Rachida Mansouri, Salah Lakrouf, Malika Berredjem, Nour-Eddine Aouf, a simple, efficient, catalyst-free and solvent-less microwave-assisted process for *N*-cbz protection of several amines, *J. Korean. Chem. Soc.*, **2017**, *61*(4), 151.

Une seconde publication est actuellement en cours de soumission,

- Zineb Aouf, Sara Boughaba, Salah Lakrouf, Ouahiba Bechiri, Nour-Eddine Aouf, A methodology study to hydrophosphonylation of aldehyde derivatives with $H_6P_2W_{18}O_{62}.14H_2O$ as a recyclable catalyst.

Les travaux effectués dans le cadre de la bourse PNE ne sont pas encore publiés

1. Solvants et réactifs

Les réactions sensibles à l'eau ont été effectuées sous atmosphère d'argon, la plupart des solvants sont distillés avant utilisation. Les autres produits commerciaux ont été, dans la majorité des cas, utilisés sans purification préalable.

Le Tetrahydrofurane (THF) et l'éther d'éthyle ont été distillés sur sodium/benzophénone.

Le DCM et le méthanol ont été distillés à partir d'hydrure de calcium sous argon.

La TEA a été distillée à partir d'hydrure de calcium sous argon.

2. Micro-ondes

Les irradiations micro-ondes ont été fournies par un appareil de type SAMSUNG M1610N, 230-50Hz, 100W.

3. Bain à ultrasons

La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique FUNGILAB de fréquence de 40 KHz et de puissance de 250 W.

4. Chromatographies

La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (Art. 5554). Les produits ont été révélés sous lumière ultraviolette (254 nm) pour les composés comportant un ou plusieurs groupements chromophores puis par pulvérisation à la ninhydrine ou vanilline, ensuite par chauffage pour caractériser les fonctions amines.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-ACC 40–63 μm 5SDS-CarloErba).

5. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN sont enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker (400 ou 300 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C , 161.1 MHz ^{31}P) au laboratoire CEISAM de l'université de Nantes.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au TMS pris comme référence et au signal du solvant deutéré (CDCl_3 ou du DMSO). Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet dédoublé, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

6. Spectrométrie IR

Les spectres infrarouges sont enregistrés avec un spectrophotomètre IRTF Brüker ou Perkin-Elmer FT-600, les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression.

7. Spectrométrie de masse à haute résolution

La spectrométrie de masse à basse résolution (MS) a été réalisée au laboratoire CEISAM sur un spectromètre quadripolaire Thermo-Finnigan DSQII utilisant l'ionisation chimique (IC) à 70 eV avec l'ammoniaque gazeux.

8. Point de fusion

Les points de fusion des produits solides ont été déterminés en capillaire sur un appareil électrothermal.

<i>Dédicaces</i>	<i>i</i>
<i>Remerciements</i>	<i>ii</i>
<i>Résumé</i>	<i>iv</i>
<i>Abstract</i>	<i>v</i>
<i>ملخص</i>	<i>vi</i>
<i>Avant-propos</i>	<i>vii</i>
<i>Généralités expérimentales</i>	<i>viii</i>
<i>Liste d'abréviations</i>	<i>x</i>
<i>Sommaire</i>	<i>xiii</i>
<i>Liste des schémas</i>	<i>xxi</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>xxvi</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>xxxi</i>
 <i>Partie 01 : N-Benzoyloxycarbonylation Des Amines Et Préparation Des Composés Phosphorylés Dans Les Conditions De La Chimie Verte</i>	
<i>Introduction Générale</i>	<i>1</i>
 <i>Chapitre 01 : Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique</i>	
1. Introduction	<i>5</i>
2. La chimie verte : contexte et éléments de définition	<i>6</i>
2.1. Développement durable	<i>6</i>
2.2. Quelques dates importantes	<i>6</i>
2.3. Naissance de la chimie verte	<i>7</i>
2.4. Les quatre concepts de base	<i>7</i>
3. Les douze principes d'Anastas et Warner	<i>8</i>
4. Principe 5 : Solvant et auxiliaire plus sécuritaire	<i>9</i>
4.1. Chimie sans solvant	<i>9</i>
4.1.1. Techniques de réaction sans solvant	<i>9</i>
4.1.2. Quelques exemples de réaction sans solvant	<i>10</i>
5. Principe 6 : Amélioration des rendements énergétiques	<i>11</i>
5.1. Synthèse sous irradiations micro-ondes	<i>11</i>
5.1.1. Principe d'activation par micro-ondes	<i>11</i>
5.1.2. Comparaison entre irradiations micro-ondes et chauffage classique	<i>13</i>
5.1.3. Quelques exemples de réactions de protection assistée par micro-ondes	<i>14</i>

5.2. Synthèse sous irradiations ultrasoniques	15
5.2.1. Généralité sur les ondes ultrasonores.	15
5.2.1.1. Les ondes	15
5.2.1.2. Les ondes sonores.	16
5.2.2. Les ultrasons	16
5.2.2.1. Définition.	16
5.2.2.2. Bref historique	16
5.2.2.3. Classification des ultrasons	17
5.2.3. Cavitation acoustique	18
5.2.3.1. Paramètres influençant la cavitation	18
5.2.3.2. Formation de la bulle de cavitation	19
5.2.4. Sonochimie	19
5.2.5. Synthèse des composés phosphorylés assistée par US	20
6.Principe 9 : La catalyse	22
6.1. Principe de la catalyse	22
6.2. Classification des catalyseurs	23
6.2.1. Catalyse homogène.	24
6.2.2. Catalyse hétérogène.	24
6.3. Hétéropolyanions	25
6.3.1. Application d'hétéropolyacide de type dawson en synthèse organique.	26
7. Conclusion	27

Chapitre 02 : Chimie Des Groupements Protecteurs

Concept Et Travaux Personnelles

1. Introduction	28
2. Principe de la protection	29
3. Protection de la fonction amine	31
3.1. Protection d'amine sous forme amide	31
3.1.1. Acétylation des amines	31
3.1.2. Benzoylation des amines	32
3.2. Benzoylation des amines	33
3.3. Protection d'amine sous forme sulfonamide	34
3.3.1. Protection avec le groupement méthanesulfonyle <i>Ms</i>	34
3.3.2. Protection avec le groupement <i>p</i> -toluène sulfonique <i>Ts</i>	35

3.4. Protection d'amine sous forme carbamate	35
3.4.1. Protection avec le groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyle <i>Boc</i>	36
3.4.2. Protection avec le groupement 9-Fluorényméthoxyloxycarbonyle <i>Fmoc</i> .	36
3.4.3. Protection avec le groupement benzyloxycarbonyle <i>Cbz</i>	37
4. Travaux Antérieurs réalisées de notre laboratoire	42
4.1. Protection dans l'eau	42
4.2. Protection sous irradiations ultrasoniques	44
4.3. Protection sous micro-ondes.	45
5. Travaux personnels : <i>N</i> -Benzyloxycarbonylation des amines sous irradiations micro-ondes.	46
5.1. Objectif du travail	46
5.2. Optimisation des conditions opératoires	46
5.2.1. Influence des irradiations	46
5.2.2. Influence du solvant.	49
5.2.3. Étude structurale du <i>N</i> -Cbz de l'aniline.	48
5.3. Protection <i>N</i> -Cbz des amines primaires et secondaires.	49
5.4. Protection des β -aminoalcools	51
5.5. Protection d' α -aminoesters.	52
5.6. Protection des sulfamides.	53
5.7. Mécanisme réactionnel général proposé.	54
6. Protocoles expérimentaux.	54
6.1. Procédure générale de la protection <i>N</i> -benzyloxycarbonylation	54
6.2.1. Mode opératoire	54
6.2.2. Traitement	55
6.2.3. Caractéristiques physico-chimiques des produits protégés.	55
7. Conclusion.	61

Chapitre 03 : Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits

Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/Fields Et Pudovik /Abramov

1. Généralités sur les composés phosphorylés	62
2. Mise au point bibliographique.	63
2.1. Les phosphonates	63
2.1.1. Propriétés et utilisations des phosphonates	64
2.1.1.1. Application des phosphonates en industrie.	65

2.1.1.2. Application des phosphonates en médecine.	65
2.1.2. Préparation des phosphonates	67
2.1.2.1. Réaction de Michaelis-Arbuzov.	67
2.1.2.2. Réaction de Michaelis-Becker	68
2.1.3. Réactivités des phosphonates	68
2.1.3.1. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons	69
2.1.3.2. Réaction de Diels-Alder incorporant un phosphonate d'acyle.	69
2.1.4. Dérivés des phosphonates	70
2.2. La chimie des acides α -aminophosphoniques.	70
2.2.1. Intérêt pharmacologique d' α -aminophosphonates.	70
2.2.1.1. Activité anticancéreuse d' α -aminophosphonates.	71
2.2.1.2. Activité antibactérienne et antifongique d' α -aminophosphonates.	71
2.2.1.3. Activité antiviral d' α -aminophosphonates.	72
2.2.2. Réactivités d' α -aminophosphonates	72
2.2.3. Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates.	73
2.2.4. Exemples de synthèse d' α -aminophosphonates dans des conditions vertes.	76
2.2.4.1. Utilisation des irradiations micro-ondes.	76
2.2.4.2. Utilisation des irradiations ultrasoniques.	77
2.3. Les α -hydroxyphosphonates.	78
2.3.1. Intérêt pharmacologique d' α -hydroxyphosphonates	78
2.3.1.1. Activité anticancéreuse d' α -hydroxyphosphonates	78
2.3.1.2. Activité antibactérienne d' α -hydroxyphosphonates	79
2.3.1.3. Activité antioxydante d' α -hydroxyphosphonates	79
2.3.2. Méthodes de synthèse d' α -hydroxyphosphonates	80
2.3.3. Réactivité d' α -hydroxyphosphonates	81
2.3.4. Quelques exemples sur les méthodes catalytiques pour la préparation d' α -hydroxyphosphonates	82
2.3.4.1. Catalyseurs basiques	82
2.3.4.1. Catalyseurs acides	83
3. Présentation de notre étude	85
3.1. Objectifs de l'étude.	85
3.2. Mise au point des conditions réactionnelles.	85

3.2.1. Étude spectrale.	86
3.3. Hydrophosphorylation de différentes structures	90
3.4. Mécanisme réactionnel général proposé.	92
4. Protocoles expérimentaux	92
4.1. Préparation du catalyseur	92
4.2. Procédures d'hydrophosphonylation d'aldéhydes.	93
4.3. Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus.	93
5. Conclusion	99
Conclusion Générale et Perspectives	100
Partie 02 : Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine	
Introduction Générale.	102
Chapitre 01	
Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-Urées	
1. Qu'est-ce qu'un mélanome ?	106
2. Organisation de la peau.	106
2.1. Différentes couches de la peau.	107
2.1.1. Hypoderme.	107
2.1.2. Le derme.	107
2.1.3. L'épiderme	108
2.2. Mélanocytes : des cellules de l'épiderme.	108
3. Développement d'un mélanome de la peau.	109
3.1. Principaux types de mélanomes de la peau	110
3.1.1. Mélanome superficiel extensif	110
3.1.2. Mélanome de Dubreuilh	110
3.1.3. Mélanome nodulaire	111
3.1.4. Mélanome acrolentigineux.	111
3.2. Facteurs de risque.	111
4. Traitements du mélanome de la peau.	111
4.1. Chirurgie	112
4.2. Radiothérapie.	112
4.3. Traitement médicamenteux	112
4.4. Chimiothérapie classique.	113

5. Nitroso-urées	113
5.1. Structure et caractéristiques des nitroso-urées.	114
5.2. Données pharmacocinétique de nitroso-urées.	116
5.2.1. Absorption.	116
5.2.2. Distribution tissulaire.	116
5.2.3. Biotransformation.	116
5.2.4. Élimination.	117
5.3. Mécanisme d'action.	117
6. Exemples de synthèse de nitroso-urées	119
6.1. Synthèse des nouveaux nitroso-urées (TNU)	119
6.2. Synthèse de nouvelle combi-nitroso-urée (BGCNU)	120
6.3. Synthèse de nouvelles nitroso-urées analogues fluorés de la fotémustine.	121
7. Nouvelles structures de chloroéthylnitrososulfamides (CENS)	122
8. Conclusion	125

Chapitre 02

Résultats Et Discussion

1. Présentation de travail	126
2. Synthèse d'analogues sulfonylés de la Fotémustine.	128
2.1. Synthèse de <i>N</i> -carboxysulfamide dérivé de 2-chloroéthylamine	129
2.2. Déprotection de <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate.	132
2.3. Synthèse de nouveaux sulfamidophosphonates dérivés de <i>N</i> -(2-chloroéthyl)	134
2.3.1. 1 ^{ère} voie de synthèse	134
2.3.1.1. Préparation de sulfonylimine	134
2.3.1.2. Condensation de la triéthylphosphite sur le sulfonylimine	135
2.3.2. 2 ^{ème} voie de synthèse	136
2.3.2.1. Étude spectrale	136
2.3.3. Synthèse de diverses structures d' α -sulfamidophosphonates	140
2.4. Synthèse des dérivés de 2-chloroéthylnitrososulfamidophosphonates	143
2.4.1. Étude spectrale	146
2.4.2. Mécanisme réactionnelle proposée.	149
3. Synthèse d'analogues carbonylés de la Fotémustine	150
3.1. Synthèse d'analogues carbonylés selon la 1 ^{ère} stratégie	150
3.1.1. Synthèse de 1-(2-chloroéthyl) urée selon la première voie	150
3.1.2. Synthèse de 1-(2-chloroéthyl) urée selon la deuxième voie	151

3.2.	Synthèse d'analogues carbonylés selon la 1 ^{ère} stratégie à partir de 1-(2-chloroéthyl) urée commerciale	152
3.3.	Alkylation de diéthyl(phényl(uréido)méthyl)phosphonate	153
4.	Étude méthodologique	154
4.1.	Synthèse d'analogue carbonylé selon l'approche 1	154
4.1.1.	Préparation de 2-chloroéthyluréidophosphonate	154
4.1.2.	Nitrosation de 2-chloroéthyluréidophosphonate	158
4.2.	Synthèse de (CENS) selon l'approche 2 (exemple issu de la littérature)	161
4.2.1.	Carbamoylation sulfamoylation	161
4.2.2.	Chloroéthylation selon la réaction de Mitsunobu	162
4.2.3.	Déprotection du groupement Boc	164
4.2.4.	Nitrosation de <i>N</i> -2-chloroéthylsulfamide.	166
4.3.	Synthèse de nitroso-sulfamide dérivé de butylamine selon l'approche 3.	166
5.	Évaluation de l'activité cytotoxique de quelques dérivés synthétisés	166
5.1.	Choix des lignées cellulaires testées	167
5.2.	Mode opératoire général.	168
5.1.1.	Ensemencement des plaques à 96 puits.	168
5.1.2.	Ajout des molécules.	169
5.1.3.	Dose unique.	169
5.1.4.	Concentration inhibitrice IC ₅₀	169
5.3.	Interprétation des résultats	170
6.	Conclusion	171

Chapitre 03

Protocoles Expérimentaux

1.	Préparation de <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl)sulfamoylcarbamate.	172
1.1.	Mode opératoire général	172
1.2.	Traitement	172
1.3.	Caractéristiques physico-chimiques	172
2.	Déprotection de <i>tert</i> -butyl <i>N</i> -(2-chloroéthyl)sulfamoylcarbamate.	173
2.1.	Déprotection dans l'eau	173
2.2.	Déprotection avec l'acide trifluoroacétique TFA	173
2.3.	Caractéristiques physico-chimiques	173
3.	Préparation des sulfamidophosphonates	174
3.1.	Mode opératoire général	174

3.2.	Caractéristiques physico-chimiques.	174
4.	Nitrosation des sulfamidophosphonates.	184
4.1.	Mode opératoire.	184
4.2.	Caractéristiques physico-chimiques	184
5.	Synthèse d'analogue carbonylé de la Fotémustine	185
5.1.	Addition d'aminophosphonate sur le 2-chloroéthyle isocyanate.	185
5.2.	Nitrosation d'uréidophosphonate dérivé de 2-chloroéthylamine.	185
5.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	188
6.	Synthèse de 2-chloroéthylnitrososulfamide dérivé de benzylamine	189
6.1.	Préparation de <i>tert</i> -butyl (<i>N</i> -benzylsulfamoyl) carbamate.	189
6.2.	Préparation de <i>tert</i> -butyl (<i>N</i> -benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate.	189
6.3.	Déprotection de <i>tert</i> -butyl (<i>N</i> -benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate.	190
6.4.	Caractéristiques physico-chimiques	190
7.	Préparation d' α -sulfamidophosphonate dérivé de butylamine	191
7.1.	Mode opératoire	191
7.2.	Caractéristiques physico-chimiques.	191
	Conclusion Générale et Perspectives	194

Liste Des Schémas

Partie 01 : N-Benzoyloxycarbonylation Des Amines Et Préparation Des Composés Phosphorylés Dans Les Conditions De La Chimie Verte		
Introduction Générale		
Schéma 1 :	Schéma synoptique 1	03
Chapitre 01 : Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique		
Schéma 2 :	Benzoylation des amines sans solvant.	10
Schéma 3 :	Hydrophosphorylation catalytique des cétones sans solvant.	11
Schéma 4 :	N-tert-butylloxycarbonylation des amines sous irradiations micro-ondes.	14
Schéma 5 :	Protection du benzylamine avec différents groupements protecteurs sous MO.	14
Schéma 6 :	Acylation des phénols assistée par irradiations micro-ondes en présence d'iode	15
Schéma 7 :	Synthèse d' α -aminophosphonates par ultrasons	21
Schéma 8 :	Synthèse des amidophosphonates activée par ultrasons.	21
Schéma 9 :	Synthèse des oxazaphosphinanes sous irradiations ultrasoniques.	21
Schéma 10 :	Synthèse de Sitagliptin (JANUVIA®)	23
Schéma 11 :	Synthèse de dérivés quinazolinones en présence d'HPAs.	27
Schéma 12 :	Synthèse de dérivés pyrano [4,3-b] pyranes cycliques en présence d'HPAs.	27
Chapitre 02 : Chimie Des Groupements Protecteurs		
Concept Et Travaux Personnelles		
Schéma 13 :	Protection chimiosélective du p-aminophénol par l'anhydride éthanoïque.	29
Schéma 14 :	Protection régiosélective de 4-aminophénéthylamine	30
Schéma 15 :	Acétylation de la morpholine avec l'acétate d'isopropyle	32
Schéma 16 :	Benzoylation d'amines et d'aminoacides dans une solution saturée de NaCl.	33
Schéma 17 :	Benzoylation d'amine dans l'eau en présence de In (OTf) ₃	33
Schéma 18 :	Mésylation de la fonction amine en milieu catalytique.	34

Liste Des Schémas

Schéma 19 :	Tosylation de la 4-bromoaniline en présence de l'oxyde de cuivre.	35
Schéma 20 :	Formation du carbamate <i>N</i> -Boc en présence de l'amberlyst-15.	36
Schéma 21 :	Protection <i>N</i> -Fmoc d'aminoacides en présence de milieu basique.	37
Schéma 22 :	Synthèse de pipérazinylphényloxazolidinone	38
Schéma 23 :	Benzyloxycarbonylation d'aminoacides en milieu basique.	39
Schéma 24 :	<i>N</i> -Benzyloxycarboylation en présence de PEG-600.	40
Schéma 25 :	<i>N</i> -Benzyloxycarboylation en présence de SSA.	40
Schéma 26 :	<i>N</i> -benzyloxycarbonylation des amines en présence de CTAB/H ₂ O.	41
Schéma 27 :	Protection <i>N</i> -Cbz en présence d'iode moléculaire	42
Schéma 28 :	Protection <i>N</i> -Boc et <i>O</i> -Boc dans l'eau.	43
Schéma 29 :	Déprotection <i>N</i> -Boc et <i>O</i> -Boc dans l'eau.	43
Schéma 30 :	Acylation des amines dans l'eau.	44
Schéma 31 :	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylation des amines sous ultrasons.	44
Schéma 32 :	Protection <i>N</i> -Fmoc des amines sous ultrasons.	44
Schéma 33 :	Protection <i>O</i> -Boc sous micro-ondes.	45
Schéma 34 :	Sulfonylation <i>N</i> -Ts et <i>O</i> -Ts sous micro-ondes.	45
Schéma 35 :	Protection de l'aniline assistée par micro-ondes (réaction modèle)	47
Schéma 36 :	Protection d'amines primaires et secondaires sous micro-ondes	49
Schéma 37 :	Protection <i>N</i> -Cbz de β -aminoalcools sous micro-ondes.	51
Schéma 38 :	Protection <i>N</i> -Cbz de α -aminoesters sous micro-ondes.	52
Schéma 39 :	Protection <i>N</i> -Cbz des sulfamides sous micro-ondes.	53
Schéma 40 :	Mécanisme réactionnel proposé.	54

Chapitre 03 : Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/Abramov

Schéma 41 :	Réaction de Michaelis-Arbuzov.	68
Schéma 42 :	Réaction de Michaelis-Becker.	68
Schéma 43 :	Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.	69

Liste Des Schémas

Schéma 44 :	Synthèse du vinylphosphonate cyclique par la réaction de Diels-Alder. . .	69
Schéma 45 :	Aldolisation asymétrique en présence des α -aminophosphonates chiraux	73
Schéma 46 :	Addition de Michael catalysé par l' α -aminophosphonate	73
Schéma 47 :	Schéma général de la réaction de Kabachnik-Fields.	74
Schéma 48 :	Proposition du mécanisme de la réaction de Kabachnik-Fields.	75
Schéma 49 :	Synthèse d' α -aminophosphonates selon la réaction d'Arbuzov.	75
Schéma 50 :	Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés de cétones assistée par micro-ondes.	76
Schéma 51 :	Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés d'aldéhydes assistée par micro-ondes.	77
Schéma 52 :	Synthèse d' α -aminophosphonates assistée par ultrasons en présence de <i>p</i> -TSA.	77
Schéma 53 :	Synthèse d' α -aminophosphonate assistée par ultrasons en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	78
Schéma 54 :	Réactions de Pudovik et Abramov.	80
Schéma 55 :	Synthèse d' α -aminophosphonates à partir d' α -hydroxyphosphonates. . .	81
Schéma 56 :	Synthèse d' α -cétophosphonates à partir d' α -hydroxyphosphonates. . . .	81
Schéma 57 :	Hydrophosponylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par la quinine.	82
Schéma 58 :	Hydrophosponylation d'aldéhydes catalysée par l'oxyde de magnésium	83
Schéma 59 :	Hydrophosponylation d'aldéhydes et des cétones par l'acide chlorhydrique.	83
Schéma 60 :	Hydrophosponylation des cétones catalysées par l'isopropoxyde de titane.	84
Schéma 61 :	Hydrophosponylation des carbonyles catalysés par le perchlorate de lithium.	84
Schéma 62 :	Réaction de phosphosponylation du benzaldéhyde catalysée par HPA. .	85
Schéma 63 :	Hydrophosphosponylation de différents aldéhydes catalysés par HPA. .	90
Schéma 64 :	Mécanisme réactionnel proposé.	92

Partie 02 : Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine

Liste Des Schémas

Chapitre 01		
Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-Urées		
Schéma 65 :	Mécanisme d'action des nitroso-urées.	118
Schéma 66 :	Mécanisme de formation de ponts inter-brins par les nitroso-urées.	119
Schéma 67 :	Synthèse de nouveaux nitroso-urées (TNUs)	120
Schéma 68 :	Synthèse de combi-nitroso-urée BGCNU.	121
Schéma 69 :	Synthèse d'analogues fluorés de la Fotémustine.	122
Schéma 70 :	Synthèse de CENS dérivés d'amines.	123
Schéma 71 :	Synthèse de CENS dérivés d'acides aminés et aminoesters	124
Chapitre 02		
Résultats Et Discussion		
Schéma 72 :	Synthèse classique de la Fotémustine.	126
Schéma 73 :	Synthèse de nouveaux analogues sulfonylés de la Fotémustine.	127
Schéma 74 :	Stratégie proposée pour la synthèse de nouveaux analogues sulfonylés de la Fotémustine.	128
Schéma 75 :	Synthèse de <i>N</i> -carboxysulfamide dérivé de 2-chloroéthylamine.	129
Schéma 76 :	Déprotection de <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate.	132
Schéma 77 :	Schéma descriptif du 1 ^{er} enchainement.	134
Schéma 78 :	Préparation de sulfonylimine (388)	135
Schéma 79 :	Condensation de la triéthylphosphite sur le sulfonylimine.	135
Schéma 80 :	Synthèse d' α -sulfamidophosphonate selon la 2 ^{ème} voie.	146
Schéma 81 :	Synthèse des α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques.	150
Schéma 82 :	Optimisation des conditions opératoires.	153
Schéma 83 :	Nitrosation d' α -sulfamidophosphonates.	155
Schéma 84 :	Mécanisme réactionnel proposé pour le réarrangement des sulfamidophosphonates en composés sulfamates phosphorylés.	159

Liste Des Schémas

Schéma 85 :	1 ^{ère} stratégie proposée pour accéder aux analogues carbonylés.	160
Schéma 86 :	Essai de préparation du 1-(2-chloroéthyl) urée selon la voie 1.	160
Schéma 87 :	Préparation du carbamate (422) à partir de l'isocyanate du trichloroacétyle.	161
Schéma 88 :	Essai de préparation du 1-(2-chloroéthyl) urée selon la voie 2.	161
Schéma 89 :	Stratégie employée par Bouzina et <i>al</i> pour obtenir les dérivés d' α -uréidophosphonates	162
Schéma 90 :	Essais de préparation d' α -uréidophosphonate (427) et l'imine (428)	162
Schéma 91 :	Essai de préparation d'uréidophosphonate (432) via l'alkylation de diéthyl(phényl(uréido)méthyl)phosphonate (430)	163
Schéma 92 :	Principles séquences réactionnelles envisagées	164
Schéma 93 :	Préparation de 2-chloroéthyluréidophosphonate.	165
Schéma 94 :	Nitrosation de 2-chloroéthyluréidophosphonate.	168
Schéma 95 :	Synthèse de (CENS) utilisant la méthode d'Abdaoui.	171
Schéma 96 :	Synthèse de nitroso-sulfamide dérivé de la butylamine	176
<i>Conclusion Générale</i>		
Schéma 97 :	Séquence réactionnelle pour la synthèse d'analogues nitroso-sulfonylurées	195
Schéma 98 :	Séquence réactionnelle pour la synthèse d'analogues carbonylés de la Fotémustine à partir d' α -hydroxyphosphonate.	196

Liste Des Figures

<i>Partie 01 : N-Benzylxycarbonylation Des Amines Et Préparation Des Composés Phosphorylés Dans Les Conditions De La Chimie Verte</i>		
<i>Introduction Générale</i>		
<i>Figure 1 :</i>	Nombre de publication parues dans le revu 'Green Chemistry'	<i>1</i>
<i>Figure 2 :</i>	Propriétés biologiques de quelques dérivés d' α -aminophosphonates .	<i>2</i>
<i>Figure 3 :</i>	Exemples d' α -hydroxyphosphonates bioactifs naturels et synthétiques.	<i>3</i>
<i>Chapitre 01 : Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique</i>		
<i>Figure 4 :</i>	Trois piliers du développement durable.	<i>6</i>
<i>Figure 5 :</i>	Les 12 Principes de la chimie verte	<i>8</i>
<i>Figure 6 :</i>	Spectre électromagnétique.	<i>12</i>
<i>Figure 7 :</i>	Comparaison entre l'énergie libre d'activation micro-ondes et thermique.	<i>13</i>
<i>Figure 8 :</i>	Gamme de fréquence acoustique.	<i>16</i>
<i>Figure 9 :</i>	Onde ultrasonore sinusoïdale.	<i>16</i>
<i>Figure 10 :</i>	Cycle de croissance de la bulle de cavitation.	<i>19</i>
<i>Figure 11 :</i>	Différentes structures d'hétéropolyanions.	<i>26</i>
<i>Chapitre 02 : Chimie Des Groupements Protecteurs</i>		
<i>Concept Et Travaux Personnelles</i>		
<i>Figure 12 :</i>	Critères de choix d'un groupement protecteur.	<i>30</i>
<i>Figure 13 :</i>	Différents réactifs permettant l'introduction du groupement Cbz. . .	<i>39</i>
<i>Figure 14 :</i>	Spectre RMN ^1H du N-Carbobenzyloxyaniline.	<i>48</i>
<i>Figure 15 :</i>	Spectre RMN ^{13}C du N-Carbobenzyloxyaniline.	<i>48</i>
<i>Figure 16 :</i>	Spectre IR du N-Carbobenzyloxyaniline.	<i>49</i>
<i>Chapitre 03 : Développement de nouvelles voies d'accès aux produits phosphorylés via les réactions de Kabachnik/Fields et Pudovik/Abramov</i>		
<i>Figure 17 :</i>	Composés biologiques contenant le phosphore.	<i>62</i>

Liste Des Figures

Figure 18 :	Composés phosphorylés synthétisés au sein de notre laboratoire. . . .	63
Figure 19 :	Structure générale du phosphonate et de l'acide phosphonique.	64
Figure 20 :	La formule de ciliatine et son homologue.	64
Figure 21 :	Utilisation des phosphonates comme herbicides, insecticides et fongicides	65
Figure 22 :	Dérivés des phosphonates utilisés en clinique.	66
Figure 23 :	Structures chimiques de l'acide 1-aminoéthylphosphonique et l'alafosfaline.	66
Figure 24 :	Structures chimiques des anti-inflammatoires contenant le motif phosphonate.	67
Figure 25 :	Structures chimiques des cyclopropylphosphonates	67
Figure 26 :	α -aminophosphonates à activité anticancéreuse	71
Figure 27 :	α -aminophosphonates contenant le carbazole à activité antibactérienne.	71
Figure 28 :	α -aminophosphonates dérivés de carbazole à activité antifongique. .	72
Figure 29 :	α -aminophosphonate contenant le motif pyridazine à activité antiviral.	72
Figure 30 :	Structures d' α -hydroxyphosphonates à activité anticancéreuse	79
Figure 31 :	Structures d' α -hydroxyphosphonates à activité antibactérienne. . . .	79
Figure 32 :	Structures d' α -hydroxyphosphonates à activité antioxydante	80
Figure 33 :	Spectre RMN ¹ H du diéthylhydroxyl (phényl)méthylphosphonate . .	87
Figure 34 :	Spectre RMN ¹³ C du diéthylhydroxyl (phényl)méthylphosphonate. .	88
Figure 35 :	Spectre RMN ³¹ P du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate. .	88
Figure 36 :	Spectre infrarouge du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate .	89
Figure 37 :	Spectre de masse du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate. . .	89
<i>Partie 02 : Synthèse et Evaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine</i>		

Liste Des Figures

<i>Introduction Générale</i>		
Figure 38 :	Répartition mondiale du nombre de cancers diagnostiqués en 2012. . .	102
Figure 39 :	Distribution relative des principaux types de cancers diagnostiqués dans le monde.	103
Figure 40 :	Médicaments pour le traitement du mélanome.	104
Figure 41 :	Structure de composés organiques synthétisés analogue de la Fotémustine.	104
<i>Chapitre 01</i>		
<i>Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-Urées</i>		
Figure 42 :	Structure de la peau avec les différentes couches.	107
Figure 43 :	Structure de la couche de l'épiderme.	108
Figure 44 :	Structure des mélanocytes (cellules productrices de mélanine).	109
Figure 45 :	Évaluation du mélanome.	109
Figure 46 :	Structure de la fotémustine	113
Figure 47 :	Structures de MNNG, MNU et BCNU.	114
Figure 48 :	Biotransformation de la lomustine.	117
Figure 49 :	Biotransformation de la fotémustine.	117
Figure 50 :	Comparaison entre le mode de décomposition des CNES et CENU. . .	122
Figure 51 :	CENS dérivés d'amines à activité oncostatique.	124
<i>Chapitre 02</i>		
<i>Résultats Et Discussion</i>		
Figure 52 :	Spectre RMN ¹ H du <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (386)	130
Figure 53 :	Spectre RMN ¹³ C du <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (386)	130
Figure 54 :	Spectre IR du <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (386)	131
Figure 55 :	Spectre SM du <i>tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (386)	131

Liste Des Figures

Figure 56 :	Spectre RMN ¹ H du <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamide (387)	132
Figure 57 :	Spectre RMN ¹³ C du <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamide (387)	133
Figure 58 :	Spectre IR du <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamide (387)	133
Figure 59 :	Spectre SM du <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamide (387)	134
Figure 60 :	Spectre RMN ¹ H du composé (389)	137
Figure 61 :	Spectre RMN ¹³ C du composé (389)	137
Figure 62 :	Spectre RMN ³¹ P du composé (389)	138
Figure 63 :	Spectre IR du composé (389)	138
Figure 64 :	Spectre SM du composé (389)	139
Figure 65 :	Spectre COSY du composé (389)	139
Figure 66 :	Spectre HSQC du composé (389)	140
Figure 67 :	ORTEP du 2-chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (4-méthoxyphényl)méthyl) sulfamate (408)	146
Figure 68 :	Spectre RMN ¹ H du composé (405)	147
Figure 69 :	Spectre RMN ³¹ P du composé (405)	147
Figure 70 :	Spectre IR du composé (405)	148
Figure 71 :	Spectre SM du composé (405)	148
Figure 72 :	Préparation des composés 429 et 430 en utilisant la méthode de Bouzina et <i>al.</i>	153
Figure 73 :	Spectre RMN ¹ H du composé (427)	155
Figure 74 :	Spectre RMN ¹³ C du composé (427)	156
Figure 75 :	Spectre RMN ³¹ P du composé (427).	156
Figure 76 :	Spectre IR du composé (427)	157
Figure 77 :	Spectre SM du composé (427)	157
Figure 78 :	Spectre RMN ¹ H du composé (433).	158
Figure 79 :	Spectre RMN ³¹ P du composé (433).	159
Figure 80 :	Spectre COSY du composé (433).	159
Figure 81 :	Spectre IR du composé (433).	160
Figure 82 :	Spectre SM du composé (433)	160
Figure 83 :	Spectre RMN ¹ H du composé (434).	161

Liste Des Figures

Figure 84 :	Spectre RMN ¹³ C du composé (434)	162
Figure 85 :	Spectre RMN ¹ H du composé (435)	163
Figure 86 :	Spectre IR du composé (435).	163
Figure 87 :	Spectre RMN ¹ H du composé (436)	164
Figure 88 :	Spectre RMN ¹³ C du composé (436)	165
Figure 89 :	Spectre IR du composé (436).	165
Figure 90 :	Numération sur le compteur des cellules.	169
Figure 91 :	Cellomics pour le comptage des noyaux.	170
Figure 92 :	Structures de molécules de référence utilisées pour les tests sur lignées cellulaires.	170
<i>Conclusion Générale</i>		
Figure 93 :	Produits α -sulfamidophosphonates synthétisées	194
Figure 94 :	Produits de réarrangement obtenus.	194
Figure 95 :	Analogue carbonylé synthétisé.	195

Liste Des Tableaux

<i>Partie 01 : N-Benzylxycarbonylation Des Amines Et Préparation Des Composés Phosphorylés Dans Les Conditions De La Chimie Verte</i>		
<i>Chapitre 01 : Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique</i>		
<i>Tableau 1 :</i>	Comparaison entre irradiations micro-ondes et chauffage classique. . .	<i>13</i>
<i>Tableau 2 :</i>	Rappels historiques des principales découvertes en ultrasons.	<i>17</i>
<i>Tableau 3 :</i>	Comparaison entre la catalyse homogène et hétérogène.	<i>25</i>
<i>Chapitre 02 : Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnelles</i>		
<i>Tableau 4 :</i>	Effet des tensioactifs sur le rendement du produit <i>N</i> -Cbz.	<i>41</i>
<i>Tableau 5 :</i>	Effets d'irradiations micro-ondes sur la <i>N</i> -benzyloxycarbonylation de l'aniline.	<i>47</i>
<i>Tableau 6 :</i>	Effets de solvants sur la <i>N</i> -benzyloxycarbonylation de l'aniline sous irradiations micro-ondes.	<i>47</i>
<i>Tableau 7 :</i>	<i>N</i> -benzyloxycarbonylation de diverses structures d'amines primaires et secondaires sous irradiations micro-ondes.	<i>49</i>
<i>Tableau 8 :</i>	<i>N</i> -benzyloxycarbonylation de diverses structures de β -aminoalcools sous irradiations micro-ondes.	<i>52</i>
<i>Tableau 9 :</i>	<i>N</i> -benzyloxycarbonylation de diverses structures d' α -aminoesters sous irradiations micro-ondes.	<i>52</i>
<i>Tableau 10 :</i>	<i>N</i> -benzyloxycarbonylation de diverses structures de sulfamides sous irradiations micro-ondes.	<i>53</i>
<i>Chapitre 03 :</i>		
<i>Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov</i>		
<i>Tableau 11 :</i>	Optimisation des conditions réactionnelles.	<i>86</i>
<i>Tableau 12 :</i>	Synthèse d' α -hydroxyphosphonates en présence de 1% de HPA.	<i>90</i>
<i>Partie 02 : Synthèse et Evaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine</i>		
<i>Chapitre 01</i>		
<i>Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-Urées</i>		
<i>Tableau 13 :</i>	Structures de chloroéthyl-nitrosourées.	<i>115</i>
<i>Tableau 14 :</i>	Structures des nitroso-urées glycosylées	<i>115</i>

Liste Des Tableaux

Chapitre 02		
Résultats Et Discussion		
Tableau 15 :	Produits α -sulfamidophosphonates synthétisés.	141
Tableau 16 :	Optimisation des conditions réactionnelles.	143
Tableau 17 :	Synthèse des dérivés de 2-chloroéthyl(diéthoxyphosphoryl) méthylsulfamates.	145
Tableau 18 :	Structures des composés testées	167
Tableau 19 :	Lignées cellulaires utilisés.	168
Tableau 20 :	IC ₅₀ (48 h ; 6 concentration de 0.1 à 25 μ M) des composés synthétisés vis-à-vis des différentes lignées cellulaires utilisés.	170

PARTIE 01

*N-Benzyloxycarbonylation Des Amines Et
Préparation Des Composés Phosphorylés
Dans Les Conditions De La Chimie Verte*

PARTIE 01

Introduction Générale

La synthèse organique est évidemment le domaine clé de la chimie le plus séduisant par ses perspectives sans fin de création. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car la manière avec laquelle est souvent pratiquée laisse généralement une empreinte sur l'environnement, au niveau des quantités de matériaux de départ nécessaires, de l'énergie consommée au moment d'une réaction chimique, ou de résidus issus au cours d'une transformation.¹

Des changements matures sont issus de la mondialisation de l'économie et des préoccupations liées au développement durable créent un axe consécutif de recherche en synthèse organique qui fait l'objet d'une attention toute particulière sert à l'amélioration de conditions opératoires des réactions classiques pour atteindre les meilleurs résultats et limiter les impacts environnementaux négatifs.²

D'après la littérature, plusieurs travaux académiques ont été décrits et des brevets scientifiques ont été déposés dans le contexte de la **chimie verte** en synthèse organique. Selon la revue scientifique '*Green Chemistry*', près de 1200 publications parues entre [2002-2012] (**Figure 1**).³

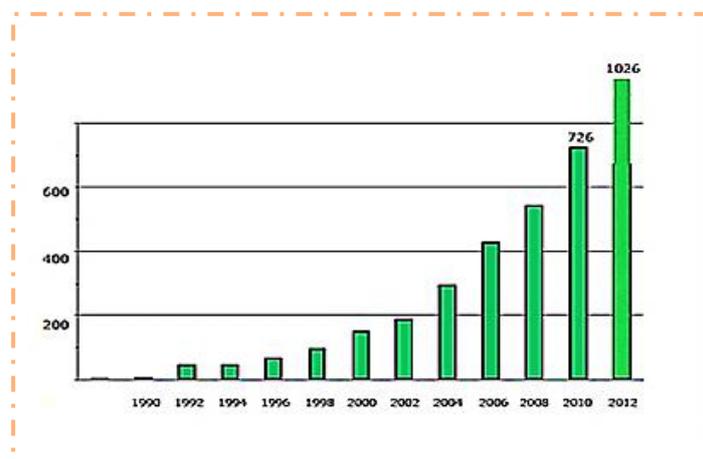


Figure 1. Nombre de publications parues dans la revue '*Green Chemistry*'

L'aménagement fonctionnel sur des molécules polyfonctionnelles est devenu un domaine de recherche attrayant, mais il requiert la prise en compte des réactivités de toutes les fonctions présentes qui peuvent réagir simultanément, conduisant ensuite à d'autres produits non souhaités embarrassant la synthèse décernée. Dans ce contexte, les groupements protecteurs sont alors imposés comme un outil idéal pour résoudre ce genre de problèmes.

¹ E. J. Corey and X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 1^{er} Ed., 1995.

² A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker Inc, New York, 2001.

³ M. Malacria, J. P. Goddard, C. Ollivier, *Chimie et Développement Durable Vers une Chimie Organique Eco-compatible*, Technique de l'ingénieur, 2009.

PARTIE 01 : Introduction Générale

La chimie des groupements protecteurs est un axe de recherche majeur développé au sein de notre laboratoire depuis plus d'une décennie.⁴ Cette chimie s'inscrit dans le cadre d'une recherche méthodologique visant à élargir et valoriser de nouvelles voies faciles et efficaces pour la protection/déprotection de plusieurs groupements.⁵ Les amines et leurs dérivés sont l'une des parties structurelles les plus répandues dans la découverte de nouvelles molécules potentiellement active, la protection de la fonction amine représente aujourd'hui un enjeu essentiel et inévitable dans la synthèse de structures moléculaires complexes.

D'autre part, le phosphore est l'un des principaux éléments de l'écorce terrestre (environ 0.1%) découvert par H. Brand en 1669.⁶ Le champ d'application des composés organophosphorés est très large, il couvre des domaines allant de la synthèse des pesticides et des insecticides, en passant par des produits agrochimiques jusqu'en pharmacie et en médecine.

De nombreuses recherches ont ainsi été consacrées à la préparation et à l'étude biologique de structures comportant un motif phosphoré. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce type de composés et plus particulièrement aux phosphonates et leurs dérivés (α -aminophosphonates et les α -hydroxyphosphonates).

Les α -aminophosphonates occupent une place importante et possèdent des propriétés biologiques et biochimiques diverses et intéressantes : antiviral,⁷ anti-tumoral⁸ et agent cytotoxique.⁹(Figure 2)

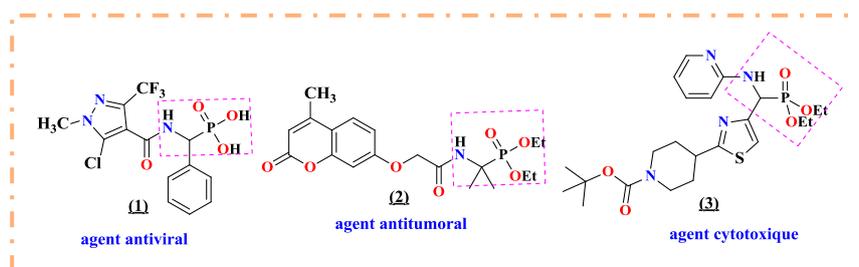


Figure 2. Propriétés biologiques de quelques dérivés d' α -aminophosphonates

Dans le domaine pharmaco-chimique, l'introduction d'un atome de soufre au sein d'une structure peut modifier ses propriétés physico-chimiques et son profil pharmacologique. Dans

⁴ A. Amira, Thèse de doctorat, *Synthèse, Réactivité et Évaluation de l'Activité Biologique d'Hétérocycles Azotés : Conception de Nouveaux Agents Alkylants & Protection N-Boc d'Amines Assistée par Ultrasons*, Badji Mokhtar-Annaba Université, 2015.

⁵ A. J. Pearson, W. R. Roush, *Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, New York, 1999.

⁶ J. F. Lobstein, *Recherches et Observations sur le Phosphore*, La bibliothèque de l'État de Bavière, 1815.

⁷ Y. J. Li, C.Y. Wang, M. Y. Ye, G.Y. Yao, H. S. Wang, *Molecules*, 2015, 20, 14791.

⁸ F. Bahrami, F. Panahi, F. Daneshgar, R. Yousefi, M. B. Shahsavani, A. K. Nezhad, *RSC Adv.*, 2016, 6, 5915.

⁹ G. V. Shitre, R. S. Bhosale, D. S. Karhale, P. Sujitha, C. G. Kumar, K.V.S. R. Krishna, S. V. Bhosale, *Chem. Biol. Inter.*, 2014, 4, 48.

ce contexte, la présence de deux motifs aminophosphonate et sulfonamide dans la même structure peut améliorer largement l'activité biologique des composés obtenus.

Les α -hydroxyphosphonates et leurs dérivés ont suscité un intérêt considérable ces dernières années, en raison de leur activité biologique et comme substrat aux multiples possibilités pour la synthèse des dérivés organophosphorés (**Figure 3**).¹⁰

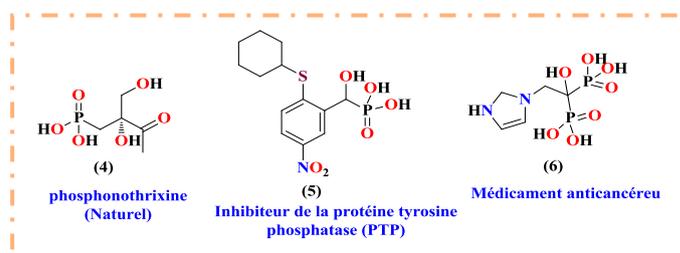


Figure 3. Exemples d' α -hydroxyphosphonates bioactifs naturels et synthétiques

Présentation du Sujet :

Dans cette contribution, il nous a semblé intéressant de mettre au point des méthodes performantes en faisant intervenir quelques principes de la chimie verte (micro-ondes, ultrasons et la catalyse) pour la protection de la fonction amine et la synthèse de phosphonates. Le but visé est de développer des protocoles permettant d'affranchir les inconvénients des méthodes classiques (**Schéma 1**).

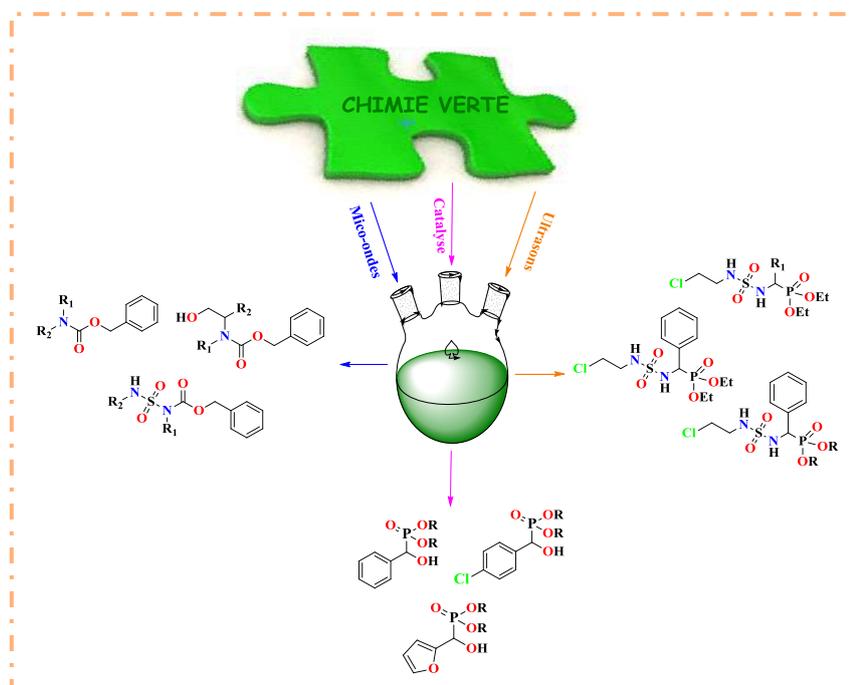


Schéma 1. Schéma synoptique

¹⁰ a) D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 858. b) H. Yorimitsu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 1269.

PARTIE 01 : Introduction Générale

La première partie de ce travail est consacrée à la *N*-benzyloxycarbonylation d'amines et la préparation des α -hydroxyphosphonates dans les conditions de la chimie verte. Cette partie est répartie sur trois chapitres.

Nous présenterons dans le premier chapitre une étude bibliographique sur la chimie verte et ses principes. Nous détaillerons quelques principes ; la chimie sans solvant, l'utilisation des énergies renouvelables et la catalyse.

Le deuxième chapitre présente les différents groupements protecteurs utilisés pour la protection de la fonction amine décrits selon la littérature ainsi que les protocoles de protection/déprotection développés par notre équipe. Notre travail sera axé sur la protection de diverses structures d'amines avec le groupement benzyloxycarbonyle **Cbz** sous irradiations micro-ondes. Les résultats de nos propres travaux, les protocoles expérimentaux suivi par les caractérisations des produits préparés seront détaillés dans ce chapitre.

Le troisième chapitre décrit la chimie du phosphore sur le plan bibliographique : les activités biologiques, les méthodes de synthèse et les réactivités des phosphonates, des acides α -aminophosphoniques et des α -hydroxyphosphonates respectivement. Nous décrirons également notre stratégie pour la préparation de différents dérivés d' α -hydroxyphosphonates en présence d'hétéropolyacide HPAs comme catalyseur.

En dernier lieu, les résultats présentés ainsi que les perspectives envisagées seront résumés dans la conclusion générale de cette partie de thèse. Les analyses spectrales des composés synthétisés seront présentées dans les annexes 1 et 2.

PARTIE 01 : CHAPITRE 01

*Chimie Verte Et Ses Applications En
Synthèse Organique*

1. Introduction

La chimie souffre d'une image de marque entachée par de vieux dogmes se basant sur des faits marquants de l'essor industriel. La pollution directe de l'atmosphère ou des sols par des rejets non contrôlés d'effluents toxiques et la catastrophe de Bhopal (Inde) en **1984** n'ont guère contribué à la popularisation et l'appréciation de cette science à sa juste valeur qui, malgré tout, se retrouve au centre de notre société par ses applications diverses.¹¹

La *chimie verte*¹² fournit un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. Cette chimie bénéfique pour l'environnement a pour but de « concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation de substances dangereuses ». Elle s'applique aussi bien à la préparation de nouveaux produits ou procédés plus écologiques qu'à la recherche de solutions alternatives ou encore à l'amélioration d'approches déjà existantes.

Des nouveaux procédés mettant en pratique une chimie sécuritaire incitent les chercheurs à revoir leurs conditions réactionnelles en remplaçant les techniques classiques par des méthodes alternatives utilisant les conditions de la chimie verte telles que :

- Les solvants verts.
- Les techniques d'activation par micro-ondes ou ultrasons.
- La catalyse verte.

C'est ce que nous allons développer dans ce chapitre.

¹¹ C. G. Bruntland, *The World Commission on Environment and Development: Our Common future*, University Press, Oxford, **1987**, pp. 43-66.

¹² J. H. Clark, D. J. Marcquarrie, *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Publishers, Oxford, **2002**.

2. La chimie verte : contexte et éléments de définition

2.1. Développement durable¹³

Le développement durable est le développement qui satisfait les besoins de la génération actuelle sans priver les générations futures de la possibilité de satisfaire leurs propres besoins. Cette notion a été développée dès les années **1980** en réponse à certaines questions environnementales (changement climatique, épuisement des matières fossiles, etc...) mais dont les principes n'ont pu être concrétisés qu'à partir de **1992** lors du sommet de la terre organisée par les Nations Unis à Rio de Janeiro. Le concept de développement durable sera dès lors très largement médiatisé et exposé comme un engagement public dans la gestion des excès et des dysfonctionnements du développement économique par une meilleure prise en charge des aspects écologiques et culturels. L'écologie, l'économie et le social constituent alors les « trois piliers » du développement durable et visent à établir un cercle vertueux entre eux, tel que présenté dans la figure ci-dessous :

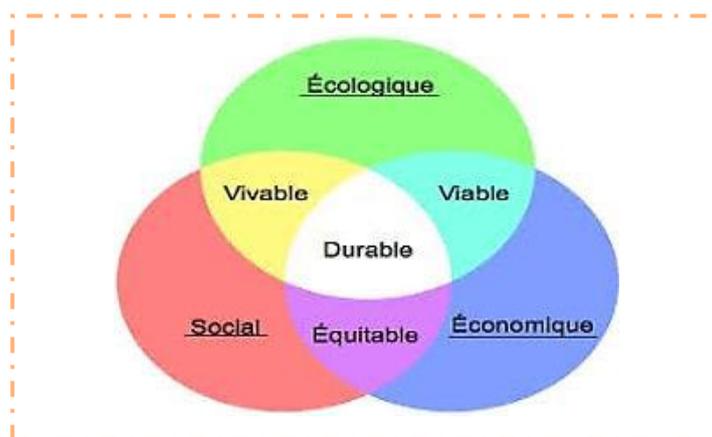


Figure 4. Trois piliers du développement durable

2.2. Quelques dates importantes

1972 : Premier Sommet des Nations Unis, organisé à Stockholm dédié aux premières réflexions sur l'impact des activités humaines sur l'environnement.

1980 : Émergence de la notion du développement durable, traduite de l'anglais *sustainable development*.

1987 : Publication du rapport Brundtland : du nom de la présidente de la commission sur l'environnement et le développement, ce document définit la politique nécessaire de mettre en œuvre pour parvenir à un « développement durable ».

¹³ a) K. Courtois, C. Adit, *La Chimie Verte : Les Enjeux et Le Positionnement de la Picardie*, Centre d'Analyse Régional des Mutations de l'Économie et de l'Emploi (CARMEE), **2009**. b) J. Auge, M. C. Scherrmann, *Chimie Verte Concepts et Applications*, EDP Sciences / CNRS Editions, Paris, **2016**.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

1992 : Second Sommet de la Terre à Rio de Janeiro. Médiatisation du développement durable et concrétisation des premiers traités et engagements (adoption de la convention cadre sur les changements climatiques).

1997 : 3^{ème} conférence des Nations Unis à Kyoto sur les changements climatiques.

2002 : Sommet du Développement Durable à Johannesburg, adoption de conventions internationales.

2007 : Lancement du Grenelle de l'Environnement, qui s'inscrit comme un point de départ à la mobilisation de la société française pour inscrire son développement dans une perspective durable.

2.3. Naissance de la chimie verte

La notion de la *chimie verte* est apparue en **1991** aux Etats-Unis, et s'inscrivait pleinement dans le cadre de la loi de prévention de la pollution (*Pollution Prevent Act*) adoptée en **1990**. Cette loi a permis d'instaurer une politique de prévention et de réduction de la pollution à la source, en organisant la conception de produits ou de procédés chimiques, réduisant ou éliminant l'utilisation de substances dangereuses pour la santé et/ou l'environnement. Ces premières initiatives de recherches répondaient à quatre concepts fondamentaux, qui seront plus tard repris et détaillés par *Paul Anastas* et *John Warner* à travers les 12 principes, aujourd'hui mondialement connus comme les bases de la chimie verte.

2.4. Les quatre concepts de base ¹⁴(selon la définition de Stéphane Sarrade)

- Mieux utiliser la matière première : Utiliser au maximum les matières premières et limitant ainsi la production de sous-produits. Ceci sous-entend d'appauvrir au maximum la matière première utilisée et les déchets résiduels produits (devenant ainsi plus inoffensif pour l'environnement).
- Utiliser des solvants propres, non toxiques et compatibles avec l'environnement. Par exemple, abandonner, certains solvants organiques tel que le benzène au profit d'utilisation croissante de fluides supercritiques.
- Utiliser au mieux l'énergie, en termes de rendement, d'économies, de sources et de rejets. Exemple d'application : Recherche et développement d'agro-carburants de première et de seconde génération, maîtrise des rejets gazeux des véhicules (utilisation des catalyseurs dans les pots d'échappement, filtres à particules... etc.).

¹⁴ S. Sarrade, *Quelles Sont les Ressources de la Chimie Verte*, EDP Sciences, France, 2008.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

- Produire des quantités minimales de déchets dans des formes adaptées (solide, liquide ou gazeuse) qui limitent leur dissémination potentielle et facilitent le recyclage (thématique de l'écoconception).

3. Les douze principes d'Anastas et Warner

En 1991, *Anastas* qui était alors le responsable de la direction générale de la chimie industrielle à l'agence pour la protection de l'environnement des Etats-Unis, a énoncé le concept de *Green Chemistry*. L'objectif de la chimie verte est de prévenir la pollution en concevant les produits et les procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer à la source l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. En 1998, *Anastas* et *Warner* ont proposé douze principes pour mettre en pratique la chimie verte, une chimie moderne respectueuse de l'environnement.¹⁵ Tous ces principes visent à diminuer les rejets, la quantité de matière utilisée, en particulier les ressources non renouvelables, la dépense énergétique ainsi que les risques et les dangers.¹⁶

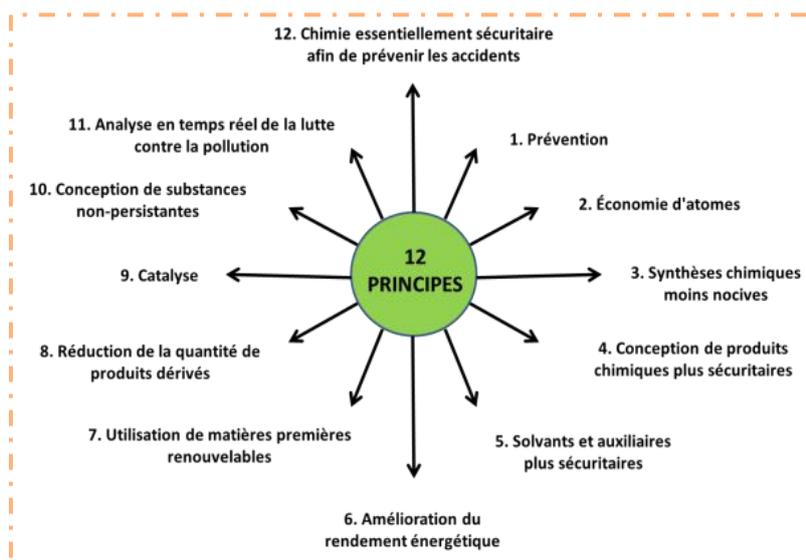


Figure 5. Les 12 Principes de la chimie verte

Ce développement a reçu un grand intérêt dont l'objectif est de prendre en compte ces principes en réalisant un ensemble de procédés et de synthèses chimiques de manière écologique et économique.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons particulièrement aux (principe 5, 6 et 9), en développant leurs principes, ainsi que leurs influences remarquables sur les transformations chimiques.

¹⁵ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.

¹⁶ P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, 686.

4. Principe 5 : Solvant et auxiliaire plus sécuritaire

Les réactions chimiques sont, dans la plupart des cas, menées dans des solvants. Ces derniers sont utilisés pour favoriser les transferts de masse et de chaleur mais également pour faciliter les séparations et les purifications en fin de synthèse. Les solvants sont, pour la plupart d'entre eux, des COV (composés organiques volatils) qui ont un impact négatif sur l'environnement.

C'est pour cela que la conception de solvants verts respectueux de l'environnement est l'un des domaines les plus actifs de la chimie verte.¹⁷

Les chercheurs ont mis au point des méthodes alternatives plus sûres, qui présente de nombreux avantages par rapport aux conditions classiques tels que des procédés sans solvant, l'utilisation des fluides supercritiques, de l'eau comme solvant et les liquides ioniques.

4.1. Chimie sans solvant

Avant d'aborder la problématique de la chimie sans solvant, il est intéressant de passer par le rôle des solvants en synthèse ainsi que leur définition.

Un solvant est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer et d'extraire d'autres substances sans les modifier chimiquement et sans lui-même se modifier.

L'utilisation des solvants est diverse nous citerons quelques exemples :

- Les solvants sont des composés inertes, ils peuvent dissoudre les réactifs dans la même phase.
- Dans le cas où la réaction est exothermique, l'ajout de solvant peut éviter le phénomène d'explosion et fournir une bonne diffusion de la chaleur pour mieux contrôler la réaction.
- Le solvant peut augmenter la réactivité des réactifs. À titre d'exemple, la nécessité de solvant polaire dans les réactions de substitution nucléophiles de type SN.
- La présence de solvant est aussi indispensable dans le cas de purification, extraction et récupération des composés solubles dans un mélange.

4.1.1. Techniques de réaction sans solvant

Les techniques de réaction sans solvant sont particulièrement adaptées aux conditions de la chimie verte. L'intérêt de la chimie sans solvant est très connu depuis longtemps.

L'utilisation des réactions sans solvant souvent à l'état solide présente beaucoup d'avantages :

- Pollution réduite.
- Coût réduit.

¹⁷ a) R. A. Sheldon, *Green. Chem.*, **2005**, 7, 267. b) K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1025.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

- Une meilleure réactivité implique un temps de réaction réduit.
- Possibilité de travailler à haute température (limitation de point d'ébullition en présence de solvant).
- Manipulation plus facile.
- Une bonne sélectivité

4.1.2. Quelques exemples de réactions sans solvant

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée, les traitements simplifiés et les coûts réduits. L'application de cette technique a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature,¹⁸ notamment dans la chimie des groupements protecteurs et aussi dans la synthèse des composés phosphorylés.

Ghosh et al.¹⁹ ont décrit la benzylation de plusieurs structures d'amines avec le groupement benzoyle en absence de solvant. L'efficacité de cette méthodologie permet l'obtention des amines *N*-protégées dans des temps courts avec des bons rendements.

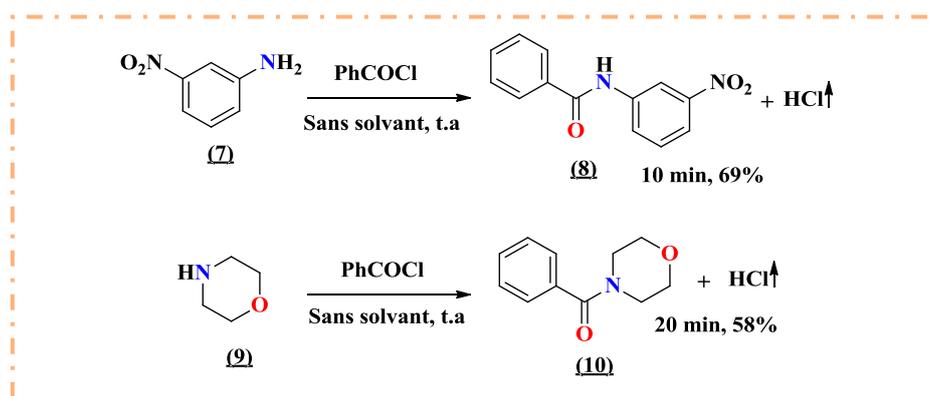


Schéma 2. Benzoylation des amines sans solvant

La réaction de condensation de *Pudovik* a été largement étudiée sans solvant pour la synthèse d' α -hydroxyphosphonates.²⁰

Wang et al.²¹ ont mis au point un procédé simple et performant qui consiste à faire réagir le diméthylphosphite sur des cétones aliphatiques et aromatiques sans solvant en présence de la triéthylamine à 40 C°, les α -hydroxyphosphonates correspondants sont obtenus avec des rendements modérés (Schéma 3).

¹⁸ P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron.*, **2001**, 57, 9225.

¹⁹ S. Ghosh, J. Das, *Org. Chem. Inter.*, **2010**, 743186, 3. DOI:10.1155/2010/743186.

²⁰ A. N. Pudovik, *Chem. Abstr.*, **1953**, 47, 4300.

²¹ C. Wang, J. Zhou, X. Lv, J. Wen, H. He, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2013**, 188, 1334.

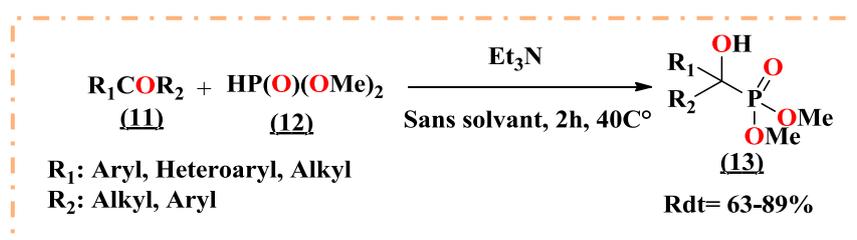


Schéma 3. Hydrophosphorylation catalytique des cétones sans solvant

5. Principe 6 : Amélioration des rendements énergétiques

Privilégier les procédés ayant lieu à température ambiante et à pression normale constitue le sixième principe. Chauffer ou refroidir une réaction nécessite dans les deux cas une énergie thermique qui aura un coût et un impact environnemental. Pour cela, la conception de réactions chimiques qui ne nécessite pas l'utilisation de grandes quantités d'énergie est nécessaire. La réduction de la barrière énergétique lors d'une réaction s'effectue en choisissant des réactifs appropriés ou l'utilisation des catalyseurs pour accélérer les transformations réactionnelles, ou bien l'activation thermique par d'autres méthodes différentes du chauffage classique (micro-ondes, ultrasons).

5.1. Synthèse sous irradiations micro-ondes

En 2004,²² pas moins de 2000 articles ont été publiés dans le domaine de la synthèse organique assistée par micro-ondes. Les premières publications traitent le rôle des micro-ondes dans les processus de transformations chimiques rédigées par *Gedyde* et *Giguere* en 1986.²³ Alors que c'est au cours des années 1975²⁴ que les micro-ondes sont utilisées dans les laboratoires.

5.1.1. Principe d'activation par micro-ondes

Le transfert d'énergie par chaleur se réalise généralement par une combinaison de plusieurs modes et se fait toujours de la source chaude vers la source froide. Le transfert thermique peut également s'accompagner d'un transfert de matière. Il existe trois modes de transfert :

- Conduction : le transfert par conduction est un échange d'énergie avec contact quand il existe un gradient de température au sein d'un système.
- Convection : transfert d'énergie qui s'accompagne de mouvement de molécules dans un fluide (liquide ou gaz).

²² N. N. Romanova, A. G. Gravis, N. V. Zyk, *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, 74, 969.

²³ a) R. Gedyde, F. Smith, K. C. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Roussel, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279. b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945.

²⁴ S. L. Cresswell, S. J. Haswell, *J. Chem. Edu.*, **2001**, 78, 900.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

- Radiation : le transfert se fait par rayonnement électromagnétique. Le transfert peut se réaliser dans le vide en absence de matière.

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques qui résultent de la superposition d'un champ électrique et d'un champ magnétique, se propageant dans l'espace et varient dans le temps.

Le domaine des micro-ondes (**Figure 6**), couvre une bande de fréquences allant de **300 GHz** à **300 MHz**, entre les fréquences infrarouges et radio. Les longueurs d'ondes associées vont de 1m à 1mm. On parle couramment de fréquence pour les ondes électriques, de longueur d'onde pour les rayons optiques et d'énergie des photons pour les rayonnements ionisants. Les micro-ondes se situent entre les ondes électriques et les rayons optiques, d'où leurs propriétés électriques. Les fours domestiques à micro-ondes fonctionnent à la fréquence de **2450 MHz** (une longueur d'onde $\lambda = 12,24$ cm), afin d'éviter les interférences (radars, télécommunications).²⁵

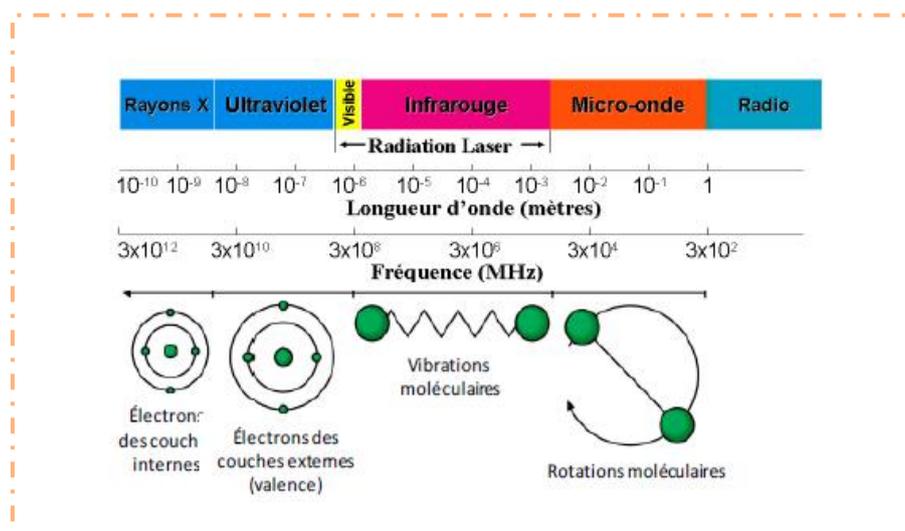


Figure 6. Spectre électromagnétique

Dans une réaction chimique, les molécules des réactifs passent par un état intermédiaire dans lequel les liaisons chimiques de ces réactifs sont fragilisées pour être en mesure de se rompre et ainsi être à même d'établir d'autres liaisons. Cet état intermédiaire a une énergie supérieure à celle des réactifs de départ. Pour que la réaction ait lieu, il faut donc fournir une énergie nécessaire pour que le système passe cette barrière énergétique ; appelée énergie d'activation notée ΔG (**Figure 7**).

²⁵ a) K. R Desai, *Green Chemistry Microwave Synthesis*, First Edition, Himalaya Publication, House, India, 2005. b) B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC, 2002. c) A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

Une réaction est d'autant plus facile à réaliser que cette énergie est faible. On peut montrer que cette énergie varie avec la température, de la même façon que l'entropie, or le chauffage nécessaire pour accélérer la réaction augmente ce désordre si on utilise le chauffage classique, puisqu'il augmente l'agitation désordonnée des molécules. En revanche, le chauffage par micro-ondes provoque une rotation ordonnée des molécules, ce qui correspond à une diminution d'entropie et donc une diminution de l'énergie d'activation, la réaction est donc facilitée par ce mode de chauffage.²⁶

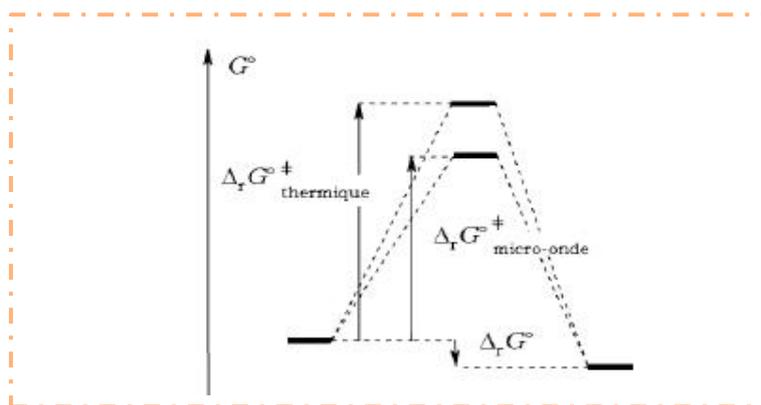


Figure 7. Comparaison entre l'énergie libre d'activation micro-ondes et thermique

5.1.2. Comparaison entre irradiations micro-ondes et chauffage classique

Le principal avantage du chauffage conventionnel est l'existence d'une technologie bien développée et bien acceptée à l'échelle industrielle, en ce qui concerne les procédés de synthèse chimique. La technologie micro-ondes est maintenant bien développée pour des réacteurs de laboratoires mais son application pour des réacteurs industriels n'est pas encore étendue. Le **tableau 1** résume les comparaisons entre le chauffage par micro-ondes et le chauffage conventionnel pour la mise en œuvre de synthèses chimiques.²⁷

Tableau 1. Comparaison entre irradiations micro-ondes et chauffage classique

Chauffage par micro-ondes	Chauffage conventionnel
✓ Couplage énergétique	✓ Conduction/Convection
✓ Chauffage intranucléaire	✓ Chauffage superficiel
✓ Réaction rapide et sélectif	✓ Réaction lente et non sélectif
✓ Effets de paroi réduits	✓ Effets de paroi
✓ Dépend des propriétés des substrats	✓ Indépendant aux propriétés des substrats

²⁶ D. Miller, E. M. Wiener, A. Turowski, C. Thunig, H. Hoffmann, *Colloid and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **1999**, 152, 155.

²⁷ C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

5.1.3. Quelques exemples de réactions de protection assistée par micro-ondes

En règle générale, les synthèses traditionnelles se font lentement à des températures élevées et en présence de solvants organiques volatils.

De nombreux groupes de recherche utilisent les micro-ondes pour optimiser rapidement les réactions,²⁸ définir des nouvelles réactivités et faire réagir des molécules sensibles. Parmi les avantages de l'utilisation des micro-ondes :

- Rapidité des réactions : temps d'irradiations de quelques minutes à des températures élevées et homogènes.
- Rendements élevés.

Dans le cadre du développement de la chimie des groupements protecteurs et dans le contexte d'application des irradiations micro-ondes, l'équipe de Jadhav.²⁹ a développé une nouvelle *N-tert*-butyloxycarbonylation d'amines sous irradiations micro-ondes, cette protection a été réalisée avec de bons rendements en un minimum de temps (**Schéma 4**).

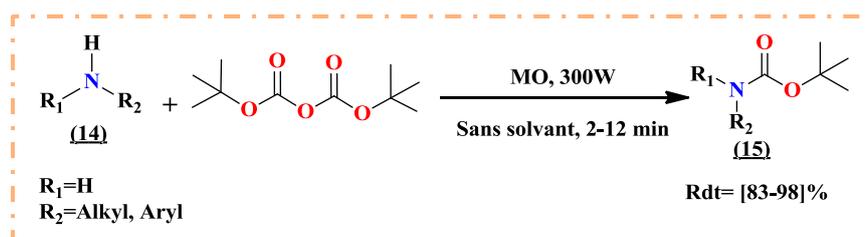


Schéma 4. *N-tert*-butyloxycarbonylation des amines sous irradiations micro-ondes

Récemment, Nardi et al.³⁰ ont décrit la protection des amines et des aminoacides dans l'eau avec trois groupements protecteurs : (Boc)₂O, FmocCl et CH₃COCl (**Schéma 5**). La réaction a été effectuée sous irradiations micro-ondes dans des temps courts avec des rendements élevés.

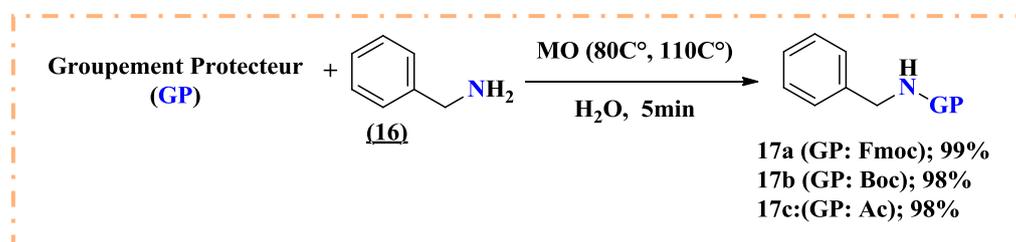


Schéma 5. Protection du benzylamine avec différents groupements protecteurs sous MO

²⁸ a) M. Larhed and K. Olofson, *Microwave Methods in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2006**. b) J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, **2005**. c) B. A. Roberts, C. R. Strauss, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 653.

²⁹ S. N. Dighe, H. R. Jadhav, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5803.

³⁰ M. Nardi, N. Herrera Cano, P. Costanzo, M. Oliverio, G. Sindona, A. Procopioc, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 18751.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

Une autre méthode de protection a été rapportée par Deka,³¹ où les auteurs ont réalisé l'acylation de plusieurs phénols dans des conditions éco-environnementales en utilisant l'anhydride acétique sous irradiations micro-ondes en présence d'iode comme catalyseur. Les produits *O*-acylés sont obtenus avec d'excellents rendements.

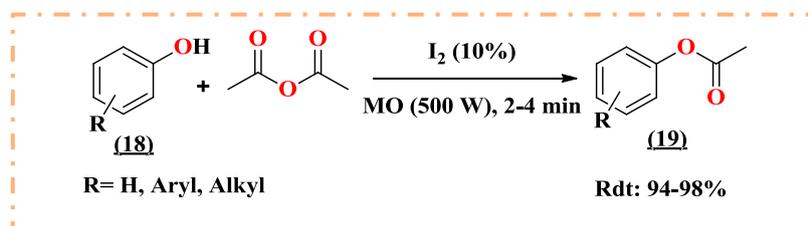


Schéma 6. Acylation des phénols assistée par irradiations micro-ondes en présence d'iode

5.2. Synthèse sous irradiations ultrasoniques

Les ultrasons maintiennent ou activent une large gamme de processus chimiques et physiques.³² Ils sont largement utilisés dans différents domaines et dans divers secteurs tels que l'industrie alimentaire, la thérapie médicale, le traitement des eaux usées et la synthèse des molécules chimiques. Les dernières applications généralement décrites par le terme sonochimie, se sont avérées être des dispositifs de valeurs considérables et uniques pour la production dans les technologies vertes³³ et la synthèse organique.³⁴

5.2.1. Généralités sur les ondes ultrasonores

5.2.1.1. Les ondes

Une onde est la propagation d'une perturbation produisant sur son passage une variation réversible de propriétés physiques locales. Elle transporte de l'énergie sans transporter de matière. On peut distinguer 2 types d'ondes :

- **Les ondes mécaniques** : (vibration mécanique, onde sonore et vague sur l'eau), toutes ces ondes sont des perturbations mécaniques de l'état d'équilibre d'un milieu. Elles ne se propagent que dans les milieux matériels élastiques : gaz, liquide ou solide.
- **Les ondes électromagnétiques** : (ondes radio, micro-ondes, infrarouge et rayon X etc...) contrairement aux ondes mécaniques les ondes électromagnétiques se propagent dans le vide.

³¹ N. Deka, A.M. Mariotte, A. Boumendjel, *Green. Chem.*, **2001**, 3, 263.

³² a) K. S. Suslick, *Ultrasound, its Chemical, Physical and Biological Effects*, VCH Publishers: New York, **1990**. b) T. J. Mason, D. Peters, *Practical, Sonochemistry, Power Ultrasound: Uses and Applications*, Ellis Horwood: Chichester, **2002**.

³³ T. J. Mason, P. Cintas, *In Handbook of Green Chemistry*, J. Clark, D. Macquarrie, Blackwell, Oxford, **2002**.

³⁴ a) T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 443. b) G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180.

5.2.1.2. Les ondes sonores

Les sons sont des ondes mécaniques produites par la vibration d'un support fluide ou solide qui se propagent grâce à l'élasticité du milieu (ondes acoustiques, ondes vibratoires). Par extension physiologique, un son désigne la sensation auditive à laquelle cette vibration est susceptible de donner naissance. Pour qu'un son soit perçu par l'oreille humaine, sa fréquence doit être comprise entre 16 Hz et 16 KHz. Les ondes acoustiques sont divisées en quatre classes (**Figure 8**).

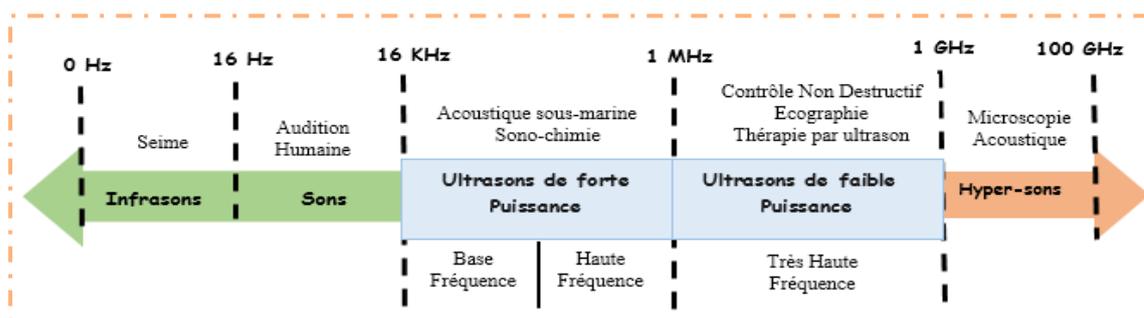


Figure 8. Gamme de fréquence acoustique

5.2.2. Les ultrasons

5.2.2.1. Définition

Les ultrasons sont des ondes acoustiques dont la fréquence se situe entre 16 kHz et 10 MHz. Les ondes ultrasonores se déplacent en milieu liquide de façon sinusoïdale (**Figure 9**) en créant des vagues de compression / dépression. Les ultrasons obéissent donc aux lois générales sur les ondes sinusoïdales : propagation, atténuation et réflexion.

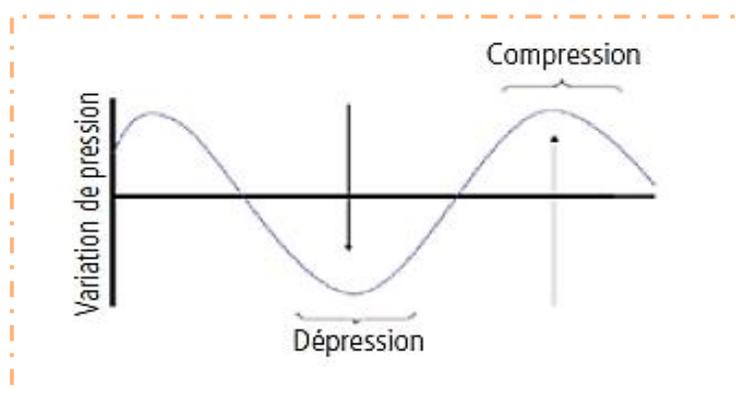


Figure 9. Onde ultrasonore sinusoïdale

5.2.2.2. Bref historique

L'utilisation des ultrasons par l'homme remonte à la fin du XIX^{ème} siècle. Afin de situer historiquement l'apparition de la science des ultrasons, le **tableau 2** reprend quelques dates clés.

Tableau 2. Rappels historiques des principales découvertes en ultrasons ³⁵

1704	<i>I. Newton</i> : « optiques » premières observations de la cavitation.
1794	<i>Spallanzani</i> : les ultrasons servent aux chauves-souris pour se diriger.
1876	<i>F. Galton</i> : premier outil pour produire des ultrasons (sifflet pour chien).
1883	<i>P. Curie</i> : découverte de l'effet piézo-électrique.
1894	<i>J. I. Thornycroft et S. W. Barnaby</i> : découverte de la cavitation hydrodynamique (hélice de bateau).
1917	<i>Lord Rayleigh</i> : modèle mathématique pour l'implosion de bulles dans des liquides incompressibles (collapse lors de la cavitation) qui prédit des températures et pressions énorme à l'intérieur de la cavité.
1921	<i>P. Langevin</i> : premier oscillateur piézo-électrique (quartz entre deux lames d'acier).
1927	<i>Richards et Loomis</i> : premier article rapportant les effets chimiques et biologiques des ultrasons « The chemical effect of high frequency sound waves ».
1935	<i>Frenzel et Schultes</i> : sous forte cavitation certains liquides émettent de la lumière 'découverte de la sonoluminescence'.
1970	<i>Wild et Reid</i> : applications des ultrasons dans le domaine du contrôle et du diagnostic médical « premières images de coupes échographiques »

5.2.2.3. Classification des ultrasons

Il est généralement admis que les ultrasons sont divisés en deux catégories :

- **Les ultrasons de faible puissance** : aussi appelés ultrasons de diagnostic dont la fréquence est comprise entre quelques Mégahertz et quelques Gigahertz. Les intensités liées à ces fréquences sont relativement faibles (quelques watts par cm²) et n'entraînent aucune modification irréversible du milieu de propagation. Le principe consiste à émettre une onde ultrasonore dans le milieu à étudier et de capter l'écho produit par les hétérogénéités ou les frontières du milieu. Les applications les plus connues des ultrasons trouvent dans cette catégorie : l'échographie, la télémétrie (mesure de distances) ou encore la mesure des propriétés élastiques des matériaux. Elles sont toutes regroupées dans le Contrôle Non Destructif (CND).

³⁵ a) K.S. Suslick *Sonoluminescence and Sonochemistry*. Encyclopedia of Physical Science and Technology, 3rd Ed. R. A. Meyers (ed.); Academic Press, Inc.: San Diego, 2001. b) F. Contamine, *Analyse d'un Réacteur Sonochimique: Puissance, Transfer de Matière Liquide-Solide et Réactions Chimiques*, Thèse INPT, Toulouse, 1993. c) T. J. Mason, *Critical Report on Applied Chemistry, Chemistry with Ultrasound*, Elsevier, Amsterdam, 1990. d) T. J. Mason, J. P. Lorimer, *Sonochemistry: Theory, Application and Uses of Ultrasound in Chemistry*, Ellis Horwood limited, 1988, 32.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

- **Les ultrasons de puissance** : dont la fréquence est située entre 16 kHz et quelques Mégahertz. Les intensités peuvent atteindre plusieurs centaines de watts par cm² et de ce fait, l'interaction de l'onde avec le milieu de propagation peut créer des modifications physico-chimiques irréversibles au sein de celui-ci. De nombreuses applications sont possibles : le nettoyage, l'émulsification et l'homogénéisation.

Le domaine des ultrasons de puissance est redécoupé en deux groupes

- De 20 à 100 kHz : ultrasons de basse fréquence les plus utilisés en industrie.
- 100 kHz à quelques mégahertz : ultrasons de haute fréquence.

5.2.3. Cavitation acoustique

La cavitation est un phénomène qui se traduit par la naissance du nucléation, l'oscillation radiale (croissance) et l'implosion (effondrement) de bulles de gaz, dans un liquide soumis à une dépression avec température constante.³⁶

5.2.3.1. Paramètres influençant la cavitation

La cavitation est influencée par des paramètres propres à l'onde (fréquence et puissance), mais aussi par les propriétés du milieu et les conditions opératoires :³⁷

- La puissance : la puissance minimale requise pour que se développe le phénomène de cavitation est appelé seuil de cavitation. L'effet des ultrasons augmente avec la puissance jusqu'à un certain seuil du fait de la création d'un bouclier de bulles se développant sur la surface émettrice.
- La fréquence : Il est cependant reconnu que les basses fréquences favorisent les effets physiques et les hautes fréquences les effets chimiques des ultrasons.
- La température : l'élévation de température diminue l'efficacité des ultrasons. Du fait d'une augmentation de la T° par les ultrasons eux-mêmes, une T° de 20°C paraît optimale lors de la préparation de la solution et du remplissage du bac.

Les propriétés du liquide vont également influencer l'effet des ultrasons : tension de vapeur, tension interfaciale et viscosité. Comme pour la température une augmentation de la tension de vapeur du liquide facilite l'apparition du phénomène de cavitation mais réduit les pressions et les températures atteintes dans la bulle lors de son implosion.

³⁶ a) K.S, Suslick, *The Chemical Effects of Ultrasound*, Scientific American, **1989**, 260, 80. b) A. Henglein, D. Herburger, M. Gutierrez, *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96, 1126.

³⁷ F. Laugier, *Les Ultrasons en Procédés Poly-phasiques : Transfert Gaz/Liquide et Liquide/Liquide*, Thèse : Institut national polytechnique de Toulouse, **2007**.

5.2.3.2. Formation de la bulle de cavitation

La formation de la bulle de cavitation permet de convertir la faible densité d'énergie résultante des ondes ultrasoniques en une énergie supérieure lors de l'implosion de la bulle de cavitation. La propagation des vagues ultrasoniques dans un milieu aqueux se condense à des zones de compression et de raréfaction qui donnent lieu à la formation des bulles de cavitation (**Figure 10**).³⁸ L'intensité appliquée influence la pression acoustique des zones de compression et de raréfaction des ondes ultrasoniques à travers un système aqueux. C'est lors des zones de raréfaction que la bulle de cavitation croît et finit par imploser.

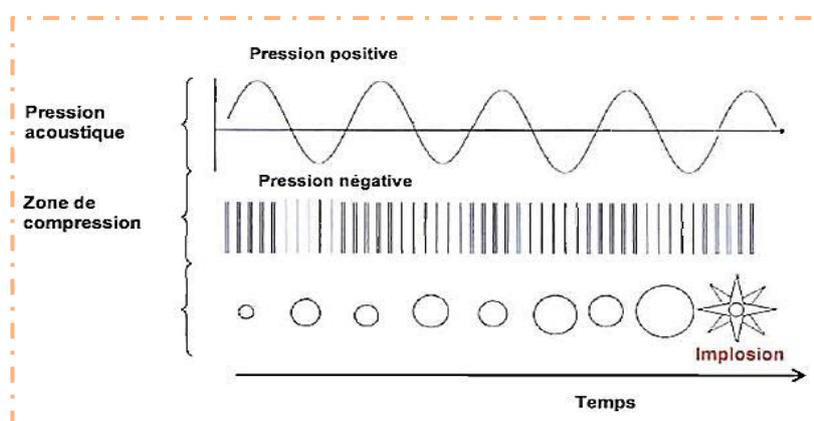


Figure 10. Cycle de croissance de la bulle de cavitation

La croissance des bulles de cavitation croît avec le cycle de raréfaction, après quelques cycles de raréfaction, la bulle de cavitation atteint une pression négative maximale. La bulle de cavitation implose et une énorme quantité d'énergie est libérée dans le milieu. C'est ce phénomène de diffusion que l'on appelle la sonochimie.

5.2.4. Sonochimie

L'utilisation de la puissance des ultrasons par les chimistes est une nouvelle avenue pour l'application d'une énergie d'activation différente de ce qu'il est présentement utilisé soit, le chauffage, la lumière et la pression. Le premier chimiste (W. T. Richards) à avoir étudié l'effet des ultrasons dans un milieu liquide en 1927,³⁹ a donné naissance à la sonochimie, représentée schématiquement par quatre parenthèses «*))))*» ou notée «**US**».

Les avantages de la sonochimie sont multiples :

- L'utilisation d'un milieu réactionnel organique ou aqueux.

³⁸ a) T. J. Mason, J. P. Lorimer. *Applied Sonochemistry, The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley-VCH, 2002. b) K. S. Suslick, *The Chemicals Effects of Ultrasound*, Scientific American, 1989, 260, 80.

³⁹ W. T. Richards, A. L. Loomis, *Chem. Soc.*, 1927, 49, 3086.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

- La production de radicaux lors de la cavitation et la production de zones de haute vélocité lors de l'éclatement de la bulle de cavitation.
- L'utilisation des ultrasons est aussi associée au domaine de la chimie verte, car il diminue la consommation d'énergie pour certaines réactions chimiques et diminue l'utilisation de divers réactifs toxiques pour l'environnement.

À partir des effets distincts des ultrasons sur les réactions chimiques, une classification des réactions sonochimiques a été décrite par Luche *et al.*⁴⁰

- La vraie sonochimie est associée à la production radicalaire causée par le transfert de masse lors de la croissance de la bulle de cavitation.
- La fausse sonochimie est associée aux effets de transfert de matière ou « effet mécanique » provenant de l'implosion de la bulle de cavitation.

La sonochimie a lieu lors de la croissance finale de la bulle de cavitation et lors de son implosion. La bulle de cavitation oscille dans le champ ultrasonique et atteint une pression élevée ainsi qu'une température élevée maximale de 5000 K.

Les expériences de la sonochimie peuvent être réalisées de deux manières :

- Un bain à ultrasons (influe à 20 kHz). Pour ce faire, le réacteur (ballon, bécher, etc.) contenant les réactifs est placé dans l'eau de la cuve du bain à ultrasons. Les ondes émises par les transducteurs placés au fond de la cuve se propagent à travers l'eau puis à travers le solvant de la réaction où les transformations chimiques ont lieu.
- Une sonotrode (influe à 20 et 200 kHz). Pour ce faire, la pointe de la sonotrode est immergée directement dans la solution contenant les réactifs, à 1 cm environ sous la surface et à 1 cm des parois du réacteur pour éviter les arcs électriques.

5.2.5. Synthèse des composés phosphorylés assistée par US

La sonochimie a pris un grand essor considérable dans plusieurs domaines de la chimie et particulièrement celle de la chimie du phosphore, en témoignent les nombreuses publications qui apparaissent chaque année.⁴¹ Nous démontrons dans les exemples qui suivent l'efficacité des irradiations ultrasonores en synthèse des organophosphorylés.

Dar *et al.*⁴² ont développé un protocole rapide et efficace pour la synthèse d' α -aminophosphonate à partir de la 4-chloroaniline (**20**), 4-chlorobenzaldéhyde (**21**) et du

⁴⁰ J. L. Luche, *Synthetic Organic Sonochemistry*, Plenum Press: New York, **1998**.

⁴¹ N. G. Khaligh, F. Shirini, *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, *20*, 19.

⁴² B. Dar, A. Singh, A. Sahu, P. Patidar, A. Chakraborty, M. Sharma, B. Singh, *Tetrahedron. Lett.*, **2012**, *53*, 5497.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

triéthylphosphite. La réaction se fait sous irradiations ultrasoniques sans l'utilisation de solvants ou catalyseurs pendant 20 à 40 secondes avec un excellent rendement 99%.

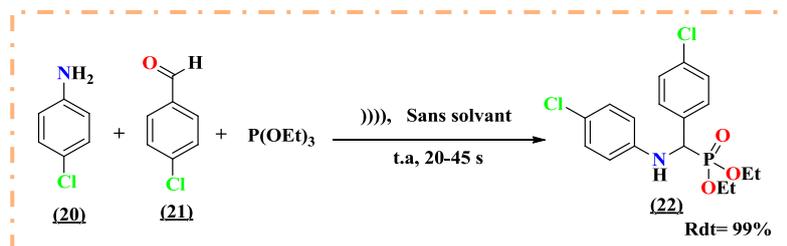


Schéma 7. Synthèse d' α -aminophosphonate sous ultrasons

Au sein de notre laboratoire, plusieurs méthodes ont été développées qui décrivent la synthèse de nouvelles structures aminophosphorylées.

La réaction d'Arbuzov est l'une des voies utilisées pour la formation de la liaison carbone-phosphore.⁴³ Dans le but d'améliorer les conditions classiques de la réaction d'Arbuzov, un article récent décrit la synthèse des amidophosphonates (24) par Bouzina et al.⁴⁴ L'introduction du triéthylphosphite sur des dérivés de chloroacétamides (23) sous irradiations ultrasoniques à 90°C sans solvant mène à la formation des produits désirés après quelques minutes avec de bons rendements.

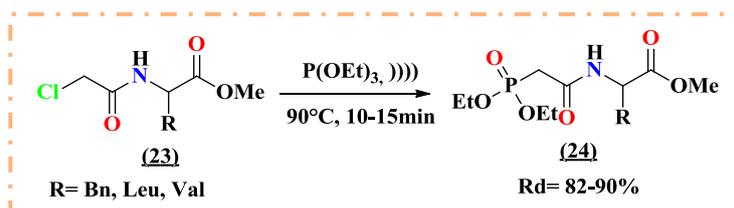


Schéma 8. Synthèse des amidophosphonates activée par ultrasons

Une autre méthode est mise au point par notre laboratoire,⁴⁵ elle décrit la synthèse des oxazaphosphinanes. La réaction consiste à combiner trois substrats par une réaction multi-composants ; l'aminoalcool (25), un dérivé carbonyle et la triéthylphosphite en absence de solvant et sous une fréquence ultrasonique de 40 KHz.

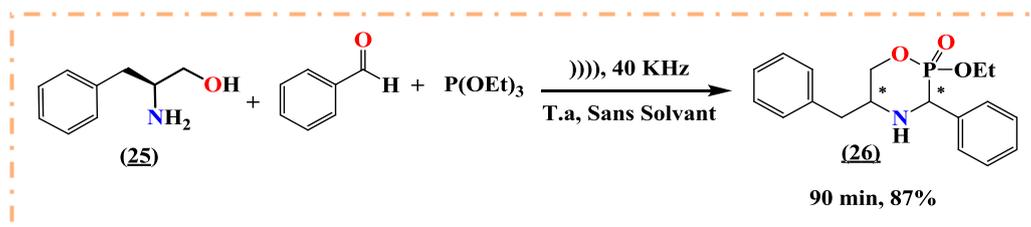


Schéma 9. Synthèse des oxazaphosphinanes sous irradiations ultrasoniques

⁴³ A. E. Arbuzov, *Chem. Zentr.*, **1906**, 2, 1639.

⁴⁴ A. Bouzina, B. Belhani, N. E Aouf, M. Berredjem, *RSC. Adv.*, **2015**, 5, 46262.

⁴⁵ B. Belhani, A. Bouzina, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Monatsh. Chem.*, **2015**, 146, 1871.

6. Principe 9 : La catalyse

La définition de la catalyse remonte au début du XIX^{ème} siècle, c'est à cette époque qu'il a été remarqué que des éléments qui n'apparaissent pas dans les bilans des réactions chimiques sont capables de changer les chemins réactionnels.

La catalyse joue un rôle important dans divers domaines tels que l'industrie chimique et les processus biochimiques.

Trois prix Nobel ont récompensé les avancées dans le domaine de la catalyse (en **2001**, **2005** et **2010**). En **2005**, Le prix Nobel de la chimie a été attribué à trois chercheurs (*Yves Chauvin*, *Robert Grubbs* et *Richard Schrock*) pour leurs travaux sur la réaction de métathèse des oléfines décrite par le comité Nobel comme « *un pas en avant vers une chimie verte, plus respectueuse de l'environnement* ». ⁴⁶

6.1. Principe de la catalyse

La catalyse est considérée comme un des piliers fondamentaux de la chimie verte, ⁴⁷ puisqu'elle en utilise de nombreux principes, permettant notamment de diminuer la quantité de déchets en maximisant l'économie d'atomes et de travailler dans des conditions plus douces. Pour réaliser ces réactions, un composé chimique est utilisé en quantité sub-stoechiométrique, facilitant ainsi les réactions thermodynamiquement possibles en diminuant l'énergie nécessaire et en augmentant la vitesse de réaction, il est appelé catalyseur. ⁴⁸ L'espèce catalytique n'est pas altérée durant la réaction chimique. ⁴⁹ Une faible quantité de catalyseur est donc suffisante. La catalyse permet ainsi d'obtenir le produit souhaité de manière plus rapide que lors de réactions stœchiométriques, en diminuant les quantités de réactifs utilisés et de déchets formés grâce à des réactions sélectives.

La catalyse offre un aspect économique intéressant. En effet, l'économie d'atomes, la diminution de la quantité de déchets, l'augmentation de sélectivité et l'utilisation de conditions catalytiques plus douces permettent de réduire les coûts grâce notamment à une réduction de la quantité d'énergie utilisée. ⁵⁰ L'exemple de la synthèse de *Sitagliptin* respecte deux avantages de la chimie verte (la catalyse et l'économie d'atome).

⁴⁶ D. Mansuy, *Prix Nobel de Chimie 2005 : Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock : Métathèse et Catalyse à l'honneur. M/S: Médecine Sciences*, **2005**, 21, 995.

⁴⁷ P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T.C. Williamson, *Appl. Catal. A.*, **2001**, 221, 3.

⁴⁸ R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

⁴⁹ G. Rothenberg, *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

⁵⁰ J. L. Tucker, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10, 315.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

Sitagliptin est le premier inhibiteur sélectif de DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), il a été autorisé sur le marché en **2006** pour le traitement du diabète de type II, sous le nom de *JANUVIA*[®]. Deux voies de synthèse de cet antidiabétique ont été proposées (**Schéma 10**).

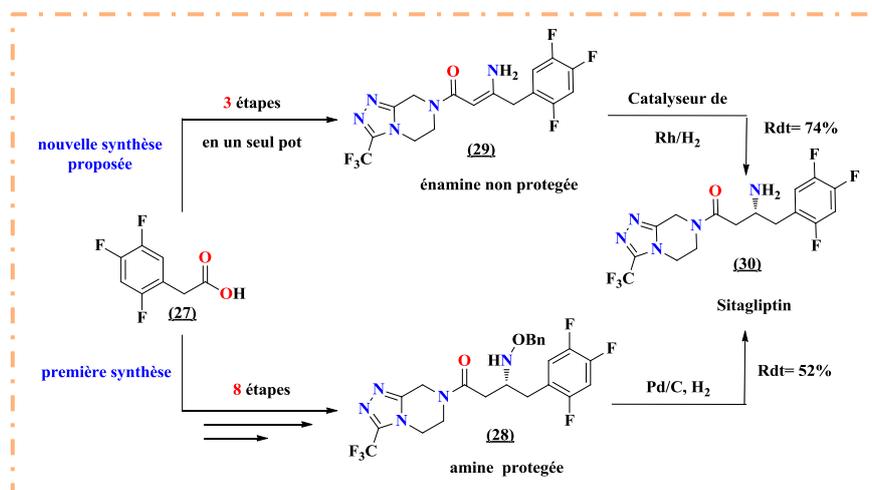


Schéma 10. Synthèse de *Sitagliptin* (*JANUVIA*[®])

La 1^{ère} voie est décrite selon Hansen et *al.*⁵¹ la *Sitagliptine* (**30**) est synthétisé en 9 étapes à partir de l'acide 2,4,5-trifluorophénylacétique (**27**) comme synthon de départ avec un rendement total de 52%, la dernière étape est une hydrogénation catalytique de l'intermédiaire (**28**) protégé.

La 2^{ème} voie a été développée par la même équipe,⁵² l'intermédiaire clé (**29**) est préparé en trois étapes dans un seul pot (*one pot*), il est directement isolé avec un rendement de 82%. L'hydrogénation hautement énantio-sélective de déshydrositagliptine (**29**) avec une quantité catalytique de 0,15% molaire de Rh conduit à la *sitagliptine* avec un rendement de 74%.

Cette synthèse verte respectueuse de l'environnement réduit de manière significative la quantité totale de déchets générés par kilogramme de *sitagliptine* produit par rapport à la 1^{ère} voie et élimine complètement les flux de déchets aqueux. L'efficacité de ce processus rentable, qui a été mis en œuvre à l'échelle industriel donne jusqu'à 65% de rendement global.

6.2. Classification des catalyseurs

La catalyse peut être séparée en deux grandes familles : la catalyse homogène et la catalyse hétérogène. Cependant, d'autres familles ont été développées tels que la catalyse enzymatique, la biocatalyse et la catalyse bi-phasique etc...).

⁵¹ K. B. Hansen, J. Balsells, S. Dreher, Y. Hsiao, M. Kubryk, M. Palucki, N. Rivera, D. Steinhuebel, J. D. Armstrong, D. Askin, E. J. J. Grabowski, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2005**, 9, 634.

⁵² a) K. B. Hansen, Y. Hsiao, F. Xu, N. Rivera, A. Clausen, M. Kubryk, S. Krska, T. Rosner, B. Simmons, J. Balsells, N. Ikemoto, Y. Sun, F. Spindler, C. Malan, E. J. J. Grabowski, J. D. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8798.

6.2.1. Catalyse homogène

Lors d'une réaction de catalyse homogène, le catalyseur est toujours contenu dans la même phase que les réactifs et les produits. La majeure partie des catalyseurs est à base de métaux de transition, stabilisés par des molécules possédant des propriétés de coordination *vis-à-vis* du métal utilisé, ces molécules sont appelées ligands. Lors des réactions catalytiques en milieu homogène, l'activité catalytique et la sélectivité sont généralement élevées.⁵³ Le recyclage du catalyseur ainsi que la récupération et la stabilité de celui-ci sont les principaux inconvénients de la catalyse homogène.⁵⁴

6.2.2. Catalyse hétérogène

Lors d'une réaction de catalyse hétérogène, les catalyseurs et les réactifs se trouvent dans deux phases différentes. Le catalyseur est souvent solide alors que les réactifs sont en phase liquide ou gazeuse. Dans ce type de réaction, les conditions réactionnelles sont très variables mais peuvent aboutir à des températures plus élevées que la catalyse homogène (> 500°C). Les activités catalytiques et les sélectivités sont généralement plus faibles. En revanche, les séparations catalyseur/produit permettant la récupération et le recyclage du catalyseur sont beaucoup plus faciles qu'en catalyse homogène.⁵⁵ En effet, en présence d'un catalyseur solide, les produits obtenus, le plus souvent sous forme liquide ou gaz peuvent être facilement séparés (par extraction à l'aide d'un solvant ou par filtration par exemple dans le cas des liquides). La nature des catalyseurs utilisés est très variable avec notamment des oxydes de métaux de transition, des métaux sous forme massique ou supportés. Différents types de supports tels que le charbon, ou les oxydes inorganiques (alumine, silice, dioxyde de titane, ...etc.) peuvent être employés.

Le principal avantage de la catalyse homogène par rapport à la catalyse hétérogène est de fournir le produit voulu dans des conditions de réaction plus douces, c'est à dire à plus basse température et pression. En dépit de ces avantages la catalyse homogène présente le grand inconvénient qui est la difficulté de la séparation, la récupération et le recyclage du catalyseur. Le **tableau 3** résume les différentes propriétés de chacun des deux types de catalyse.

⁵³ a) E. Farnetti, R. Di Monte, J. Kaspar, *Inorganic and Bio-inorganic Chemistry Vol II.*, **2009**, 50. b) N. Yan, C. Xiao, Y. Kou, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 1179.

⁵⁴ B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

⁵⁵ S. Bhaduri, D. Mukesh, *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*, Wiley Interscience, New York, **2000**.

Tableau 3. Comparaison entre la catalyse homogène et hétérogène⁵⁶

Catalyse	Hétérogène	Homogène
Forme du catalyseur	Solide ou oxyde de métal	Complexe du métal
Méthode d'utilisation	Colloïdal ou en suspension	Dissout dans le milieu réactionnel
Solvant	N'est pas nécessaire	Nécessaire et peut être le substrat, un produit ou un sous-produit
Sélectivité	Généralement faible	Généralement élevée
Stabilité	Stable à haute température	Se décompose souvent à $T \geq 100$ ° C
Recyclage	Facile	Difficile

6.3. Hétéropolyanions

Les hétéropolyanions (en abrégé HPA) ou polyoxométalates (en abrégé POM) appartiennent à un très grand groupe de clusters anioniques, généralement construit avec des métaux de transition oxyanions liés par des ions oxydes.⁵⁷ On désigne sous le nom d'HPA, des composés résultant de la condensation d'un certain nombre d'ions autour d'un ion de nature différente (hétéro élément). Historiquement, le premier exemple de polyoxométalate a été découvert en 1826 par Berzilius,⁵⁸ il s'agissait du phosphomolybdate d'ammonium $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{-3}$, ce composé montra des applications très intéressantes en chimie analytique et organique.⁵⁹ Les hétéropolyanions continuent à faire l'objet de développement et de recherches dans différents domaines, tels que la catalyse hétérogène et homogène,⁶⁰ la science des matériaux,⁶¹ la biologie et la médecine.⁶² Dans le domaine de médecine, un grand nombre de poly-tungstate a été testé comme agent antitumoraux, antiviraux et anti VIH.⁶³

Il existe 4 différents types de structures des polyoxométalates (POM) (**Figure 11**) : structure de *Keggin* ($\text{XM}_{12}\text{O}_{40}$)⁻ⁿ, structure de *Dawson* ($\text{XM}_{18}\text{O}_{62}$)⁻ⁿ, structure d'*Anderson* (XM_6O_{24})⁻ⁿ et la structure de *Lindqvist* (M_6O_{19})⁻ⁿ.

⁵⁶ D. J. Cole-Hamilton, R. P. Tooze, *Catalyst Separation, Recovery and Recycling*, Springer, 2006.

⁵⁷ M. T. Pope, *Heteropoly and Isopoly Oxometallates*, Springer, New York, 1983.

⁵⁸ J. Berzilius, *Pogg. Ann.*, **1826**, 6, 369.

⁵⁹ L. Svanberg, H. Struve, *J. Prakt. Chim.*, **1948**, 44, 257.

⁶⁰ a) M. Shimizu, H. Orita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 1835. b) O. A. Khodeev, A. V. Golovin, *J. Mol. Catal.*, **1992**, 75, 235.

⁶¹ M. Clemente-León, B. Agricole, C. Mingotaud, C. J. Gómez-García, E. Coronado, P. Delhaes, *Langmuir*, **1997**, 13, 2340.

⁶² F. Bussereau, M. Picard, C. Majik, A. Teze, J. Blancon, *Efficacy of Heteropolyanions against Rabies Virus Infection in Mice*, *Annales de l'Institut Pasteur / Virologie*, **1986**, 137, 391.

⁶³ a) C. L. Hill, M. S. Week, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 2767. b) Y. Inouye, Y. Tokutake, J. Kumhara, T. Yamase, A. Nakata, S. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 805. c) D. Dormont, P. Yermam, B. Spite, D. B. Sinoussi, F. Chermann, *Cancer. Detect. Prev.*, **1988**, 12, 181.

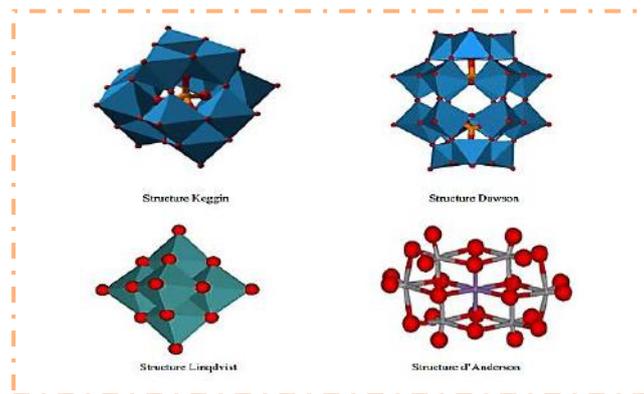


Figure 11. Différentes structures d'hétéropolyanions

Pour notre part, nous nous sommes intéressés par l'application des hétéropolyanions de type Dawson en synthèse organique.

6.3.1. Application d'hétéropolyacide de type Dawson en synthèse organique

Les POM de type Dawson ont été établis pour la première fois en 1953⁶⁴ par Dawson mais avaient déjà été proposés par Wells en 1945.⁶⁵ Ils sont considérés comme les plus importantes familles des polyoxométalates.

Les hétéropolyacides en général ont une très forte acidité, supérieure à celle des acides minéraux usuels comme H_2SO_4 , HCl et HNO_3 . Ils sont donc complètement déprotonés dans l'eau.⁶⁶ Leurs avantages par rapport à un acide minéral usuel, réside dans sa capacité à stabiliser le carbocation intermédiaire dans une solution concentrée, ce qui augmente l'activité catalytique et limite les réactions secondaires.⁶⁷

Certains hétéropolyacides de type Dawson ont été utilisés comme catalyseurs en synthèse organique à cause de leur forte acidité, leur non toxicité et leur compatibilité environnementale.

Dans ce cadre, Heravi et al.⁶⁸ ont effectué une réaction multi-composant pour la synthèse de dérivés de quinazolinones par la condensation de 3 composés : le 3-amino-1,2,4-triazole (**31**) et le 2-aminobenzimidazole (**34**), en tant que sources d'amines, avec le dimédone (**32**) et différentes structures d'aldéhydes en présence de 1 mol% de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$ en tant que catalyseur vert et réutilisable dans l'acétonitrile à reflux, les rendements obtenus sont excellents.

⁶⁴ B. Dawson, *Acta. Crystallogr.*, **1953**, 6, 113.

⁶⁵ A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, Oxford Clarendon Press, **1945**.

⁶⁶ I. V. Kozhevnikov, *J. Mol. Catal. A. Chem.*, **2007**, 262, 86

⁶⁷ S. Lacombe, C. Geantet, C. Mirodatos, *J. Catal.*, **1994**, 151, 439.

⁶⁸ M. M. Heravi, L. Ranjbar, F. Derikvand, B. Alimadadi, H. A. Oskooie, F. F. Bamoharram, *Mol. Divers.*, **2008**, 12, 181.

Chimie Verte Et Ses Applications En Synthèse Organique

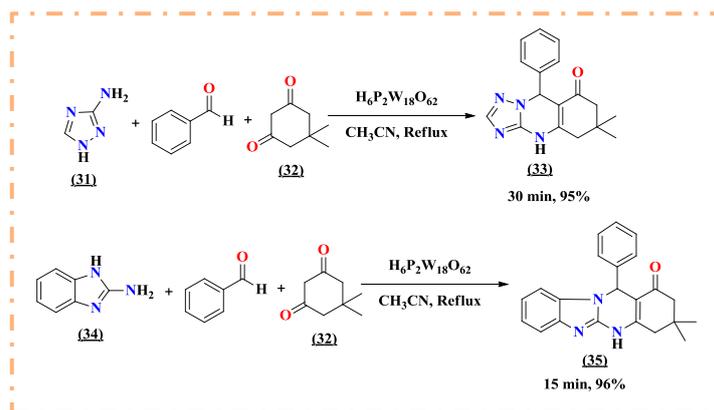


Schéma 11. Synthèse de dérivés quinazolinones en présence d'HPAs

De leur côté, Rajguru et *al.*⁶⁹ ont montré que les hétéropolyacides de type Dawson pouvaient former les dérivés de pyrano [4,3-b] pyranes cycliques par une réaction *one-pot* de 4-hydroxy-6-méthylpyranne-2-one (36), différentes structures d'aldéhydes et le malononitrile (37). La condensation est réalisée à reflux dans des temps relativement courts (45-60 min) et avec d'excellents rendements. (Schéma 12)

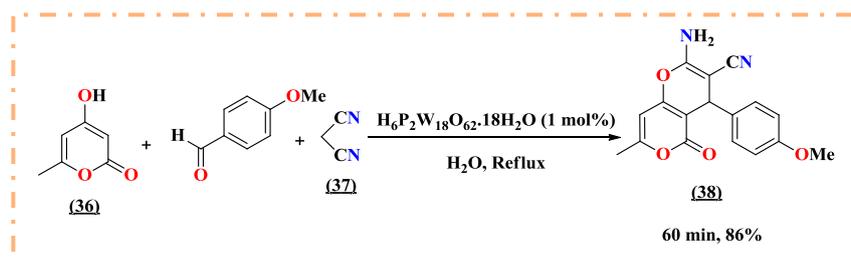


Schéma 12. Synthèse de dérivés pyrano [4,3-b] pyranes cycliques en présence d'HPAs

7. Conclusion

Cette étude bibliographique, qui est loin d'être complète, nous a permis d'exposer les principes de la chimie verte sans lesquels nous ne pouvons aborder toute recherche dans les domaines de la chimie, notamment en synthèse organique.

Nous avons développé les synthèses sans solvant dont l'avantage est d'éliminer une grande partie des déchets et diminuer la pollution.

Nous avons ensuite présenté les améliorations considérables de l'utilisation des irradiations micro-ondes et les effets sonores en synthèse organique par rapport aux méthodes classiques.

Nous avons clôturé notre étude bibliographique par un aperçu sur la catalyse homogène, la catalyse hétérogène et les hétéropolyanions qui feront l'objet de notre travail par la suite.

⁶⁹ D. Rajguru, B. S. Keshwal, S. Jain, *Chin. Chem. Lett.*, **2013**, *24*, 1033.

PARTIE 01 : CHAPITRE 02

*Chimie Des Groupements Protecteurs
Concept Et Travaux Personnelles*

1. Introduction

La synthèse organique regroupe des molécules complexes et multifonctionnelles qui jouent un rôle fondamental dans différents développements industriels et pharmaceutiques.

En synthèse multi-étapes, le chimiste organicien doit couramment prendre en considération les problèmes de chimio-sélectivité et de régiosélectivité lorsque plusieurs groupes fonctionnels peuvent réagir simultanément. De ce fait, il essaye de transformer un ou plusieurs groupes fonctionnels inertes avant de procéder à l'aménagement fonctionnel de la fonction cible, autrement dit, il est nécessaire de passer par des étapes de **Protection/Déprotection**.

La plupart des méthodes de protection et de déprotection des fonctions font appel à des conditions drastiques telles que, l'utilisation des solvants organiques, des acides, des bases et des catalyseurs polluants, générant ainsi des effets néfastes sur le plan chimique et écoenvironnemental.

De nos jours, la discipline de recherche exige aux chercheurs de développer des méthodes et des procédés à la fois économiquement fiable, écologiquement durable et socialement équitable, c'est dans ce cadre que s'inscrit la notion de la chimie verte où plusieurs travaux ont montré l'utilité de ce concept dans l'introduction et le clivage de différents groupements protecteurs. Une grande diversité des groupements protecteurs a été citée dans plusieurs ouvrages.⁷⁰ L'utilisation des groupes protecteurs présente une grande importance dans la synthèse de biomolécules : peptides,⁷¹ carbohydrates⁷² et oligonucléotides.⁷³

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord une mise au point bibliographique sur la chimie des groupements protecteurs en particulier la protection de la fonction amine. Ensuite, nous citerons quelques exemples de protection des fonctions organiques dans des conditions vertes effectuées par notre équipe. Sur la base de ces travaux, nous avons entrepris de développer une nouvelle méthode de protection de la fonction amine avec le groupement Cbz assistée par des irradiations micro-ondes.

⁷⁰ a) H. Kunz, H. Waldmann, *Protecting Groups in Comprehensive Organic Synthesis*, Oxford, United Kingdom, **1991**, 6, 631. b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1994**. c) J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, New York et London, **1973**.

⁷¹ a) V. J. Hruby, J. P. Meyer, *The Chemical Synthesis of Peptides in Bioorganic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **1998**. b) G. Grant, *Synthetic Peptides*, New York, **1992**.

⁷² a) P. H. Seeberger, S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 685. b) B. O. Fraser-Reid, *The Chemical Synthesis of Oligosaccharides, in Bioorganic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **1999**.

⁷³ S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *The Chemical Synthesis of DNA/RNA, in Bioorganic Chemistry: Nucleic Acids*, Oxford University Press, New York, **1996**.

2. Principe de la protection

En chimie organique on appelle ‘**groupement protecteur**’, un groupe fonctionnel introduit dans la molécule pour bloquer une fonction choisie afin d’éviter des réactions secondaires, le but étant l’obtention d’une bonne chimiosélectivité/régiosélectivité.⁷⁴

Une protection est dite chimio-sélective si le groupement protecteur réagit préférentiellement avec un groupe caractéristique d'une molécule polyfonctionnelle, la réaction est dite sélective. L'exemple de la synthèse du paracétamol⁷⁵ en est une parfaite illustration de chimio-sélectivité, la *p*-aminophénol (**39**) possède deux groupes caractéristiques : une fonction amine et une fonction alcool. L'atome d'azote du groupe amine et l'atome d'oxygène du groupe alcool possèdent tous deux des doublets libres. Ces deux sites sont donc susceptibles de réagir avec l'anhydride acétique (**40**), qui présente un site accepteur de doublet d'électrons au niveau de l'atome de carbone du carbonyle. Or, l'atome d'azote est un meilleur site donneur que l'atome d'oxygène : le groupe amine réagit donc majoritairement sur l'anhydride. La synthèse du paracétamol est donc une réaction de protection chimio-sélective.

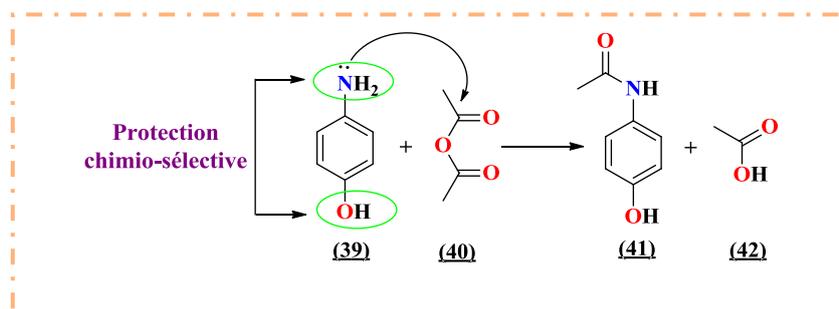


Schéma 13. Protection chimiosélective du *p*-aminophénol par l’anhydride éthanoïque

L’addition d’un groupement protecteur dans une molécule contenant les mêmes fonctions chimiques peut s’orienter a priori sur un site spécifique par rapport à l’autre, en produisant majoritairement un seul produit, la réaction est dite régiosélective.

Un procédé simple et efficace a été développé par l’équipe de Zacharie⁷⁶ pour la protection régiosélective de la fonction amine lié directement au cycle aromatique. La méthode est efficace pour la préparation d'une amine aromatique mono protégée (*N*-Boc, *N*-Cbz et *N*-Fmoc) avec un rendement élevé tout en préservant l’amine aliphatique libre (**Schéma 14**).

⁷⁴ B. M. Choudary, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 7291.

⁷⁵ a) V. K. Yadav, K. G. Babu, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 577. b) B. Das, P. Thirupathi, R. A. Kumar, K. Laxminarayana, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2677.

⁷⁶ V. Perron, S. Abbott, N. Moreau, D. Lee, C. Penney, B. Zacharie, *Synthesis.*, **2009**, 2, 283.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

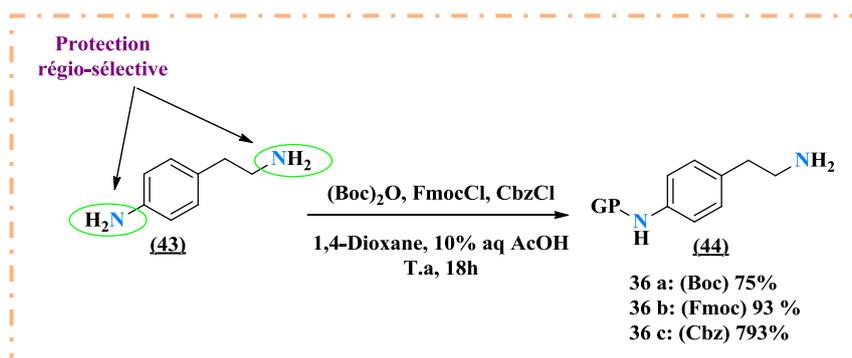


Schéma 14. Protection régio-sélective de 4-aminophénéthylamine

Le choix d'un groupement protecteur exige de prendre en considération tous les détails de la synthèse et des groupements fonctionnels impliqués dans la synthèse proposée.

Les conditions stratégiques qui définissent la capacité d'un bon groupement protecteur sont résumées dans la figure ci-dessous.

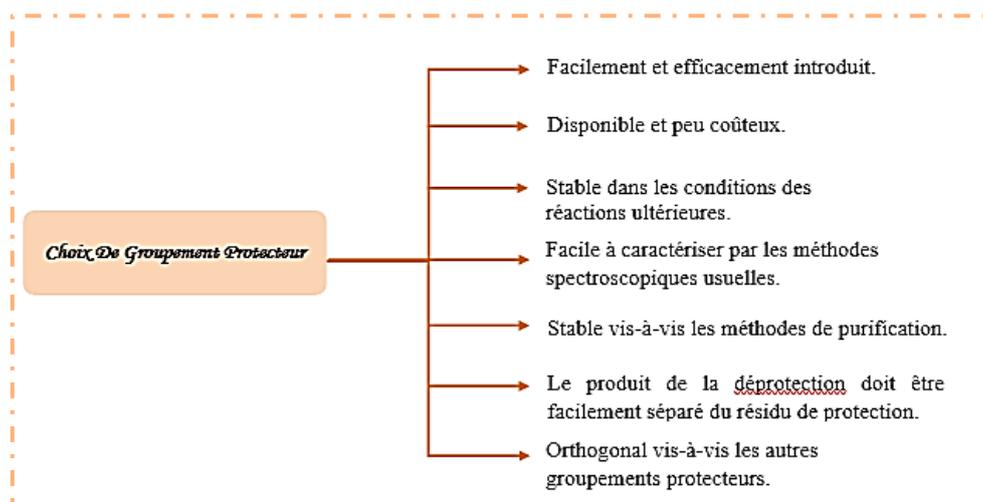


Figure 12. Critères de choix d'un groupement protecteur

Il convient donc de trouver, le bon groupement protecteur et la méthode d'introduction appropriée pour offrir une plus grande flexibilité dans les stratégies parfois contraignantes des synthèses multi-étapes.

Les principaux groupements employés en synthèse *vis-à-vis* des fonctions carboxyle, hydroxyle et amines sont : acétyle (**Ac**), benzoyle (**Bz**), benzyle (**Bn**), tosylo (**Ts**) benzyloxycarbonyle (**Cbz**), 9-fluorénylméthylloxycarbonyle (**Fmoc**) et le *tert*-butyloxycarbonyle (**Boc**).

3. Protection de la fonction amine

Les amines constituent une source importante de molécules à fort potentiel thérapeutique. Cependant leur utilisation est souvent contrainte à quelques caractéristiques physicochimiques liées à leur structure moléculaire qui engendre des problèmes de solubilité, de stabilité et de biodisponibilité. Les amines sont présentes dans plusieurs structures naturelles et synthétiques (peptides, protéines, médicament de synthèse et substances naturelles), l'introduction de modifications structurales des amines est susceptible d'induire ou d'améliorer une activité biologique. La protection de la fonction amine est particulièrement importante dans la préparation des pseudo-biomolécules⁷⁷ dérivés d'acides aminés, de peptides, de nucléosides et d'alcaloïdes. Au cours de la synthèse de ces substances, la protection est nécessaire pour éviter les réactions secondaires prévues.

Plus de 350 groupes protecteurs d'amines sont décrits dans la littérature, les amines peuvent être protégées sous différentes formes : imides, amides, carbamates, imines, énamines et sulfonamides ...etc.⁷⁸

Dans les paragraphes qui suivent, nous exposons les principaux groupements employés en synthèse *vis-à-vis* de la fonction amine tels que : acétyle (**Ac**), benzyle (**Bn**), mésyle (**Ms**), tosyle (**Ts**), benzoyle (**Bz**), benzyloxycarbonyle (**Cbz**), 9-fluorénylméthylloxycarbonyle (**Fmoc**) et le *tert*-butyloxycarbonyle (**Boc**).

3.1. Protection d'amine sous forme amide

L'amide est un groupe fonctionnel clé en chimie organique, sa présence est très répandue en synthèse : peptidique, les produits naturels, les molécules thérapeutiques et les polymères.⁷⁹ L'acétylation et la benzylation des amines primaires et secondaires sont les transformations les plus largement utilisées dans la synthèse des amides et leurs dérivés.⁸⁰

3.1.1. Acétylation des amines

L'acylation est définie comme la formation d'une liaison covalente entre le carbone du carbonyle du groupe acyle et le doublet de l'hétéroatome nucléophile (amine, alcool...etc.).

Les agents acylants sont de nature différente tels que l'halogénure d'acyle, l'anhydride acétique et l'acide succinique...etc.

⁷⁷ K. Jarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **2001**, *1*, 2109.

⁷⁸ P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2000**.

⁷⁹ a) J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337. b) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3451.

⁸⁰ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed, John Wiley & Sons, New York, **1999**.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

L'acylation de la fonction amine est une méthode classique en synthèse organique, dans la littérature plusieurs méthodes d'acylation d'amines ont été développées, elles s'effectuent dans des conditions de catalyse acide et basique ou en présence des biocatalyseurs.⁸¹

En 2012,⁸² une méthode aisée et performante a été mise au point pour l'accès à une variété d'amines acétylées mettant en jeu l'acétate d'isopropyle (46) comme une source du groupement acétyle.

Cette réaction est conduite à 60°C sans solvant et catalyseur avec un excès de l'agent acylant menant à l'obtention d'amides correspondants avec des rendements quantitatifs.

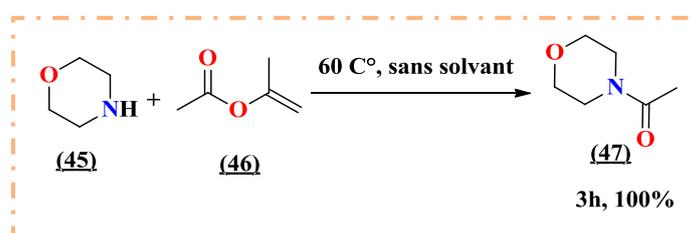


Schéma 15. Acétylation de la morpholine avec l'acétate d'isopropyle

3.1.2. Benzoylation des amines

La benzoylation est un moyen efficace et peu coûteux pour la protection de plusieurs fonctions (amines et hydroxyles) en synthèse multi-étapes.⁸³ Cette technique a trouvé plusieurs applications ces dernières années, car le groupement benzoyle est facile à cliver dans des conditions basiques contrairement au groupement acétyle. Un certain nombre de réactifs peuvent être utilisés pour cette réaction, comme l'anhydride benzoïque, le *N*-benzoyltétrazole, le cyanure de benzoyle et le chlorure de benzoyle,⁸⁴ ce dernier est largement utilisé en raison de sa disponibilité et de son faible coût.

La réaction de Schotten-Baumann⁸⁵ est une méthode de benzoylation réalisée à partir d'amines et de chlorure d'acyle, cette réaction tient son nom aux chimistes allemands *Carl Schotten* et *Eugen Baumann* qui l'ont décrite pour la première fois en 1883.

⁸¹ a) B. M. Lue, Z. Guo, X. Xu, *Process. Biochemistry.*, **2010**, *45*, 1375. b) D. Sebrão, M. M. Sá, M. D. G. Nascimento, *Process. Biochemistry.*, **2011**, *46*, 551.

⁸² R. Pelagalli, I. Chiarotto, M. Feroci, S. Vecchio, *Green. Chem.*, **2012**, *14*, 2251.

⁸³ B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Pearson Education, London, **2006**.

⁸⁴ a) J. Stawinski, T. Hozumi, S. A. Narang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, *7*, 243. b) B. Bhat, Y. S. Sanghvi, *Tetrahedron. Lett.*, **1997**, *38*, 8811. c) M. Yamada, Y. Watabe, T. Sakakibara, R. Sudoh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, *4*, 179.

⁸⁵ a) C. Schotten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, *17*, 2544. b) E. Baumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1886**, *19*, 3218.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

L'équipe de Saha⁸⁶ a utilisé une solution saturée de NaCl pour effectuer la benzylation d'amines primaires et d'acides aminés avec le chlorure de benzoyle. La réaction a été accomplie après 15 minutes, les amides correspondants sont obtenus avec des rendements (45-82%).

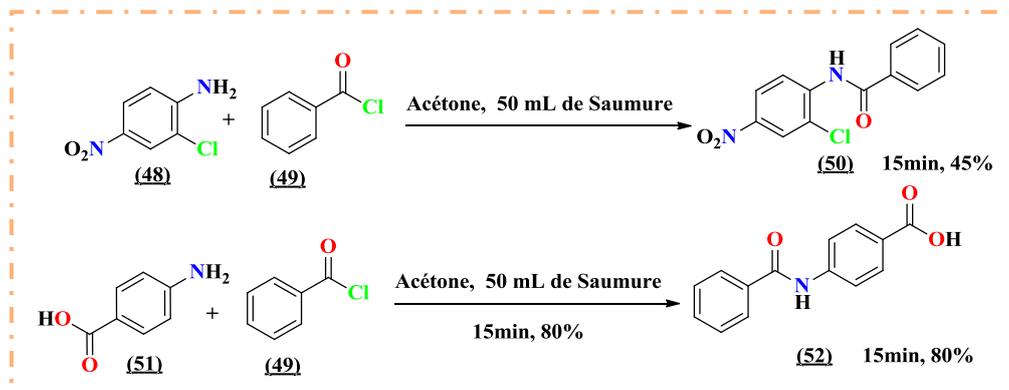


Schéma 16. Benzoylation d'amines et d'acides aminés dans une solution saturée de NaCl

3.2. Benzoylation des amines

En synthèse organique, la benzylation de la fonction amine est une réaction d'alkylation très pratique pour la formation de la liaison carbone-azote, en faisant réagir des amines avec des alcools. Le groupement benzyle présente de nombreux avantages, il est stable dans les conditions acides modérées et en milieu alcalin.⁸⁷

La benzylation de la 3-nitroaniline avec un dérivé d'alcool benzylique est réalisée dans l'eau en présence d'une quantité catalytique d'Indium (III) trifluorométhanesulfonate In (OTf)₃ à 100°C. Le produit protégé est récupéré avec un bon rendement (Schéma 17).⁸⁸

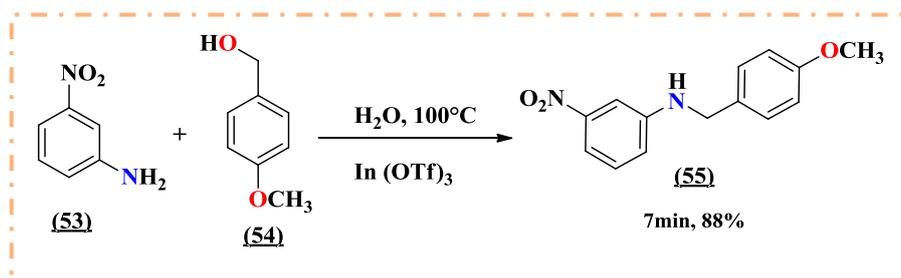


Schéma 17. Benzoylation d'amine dans l'eau en présence de In (OTf)₃

⁸⁶ G. Chattopadhyay, S. Chakraborty, C. Saha, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 4068.

⁸⁷ M. T. Reetz, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1121.

⁸⁸ J. M. Yang, R. Jiang, L. Wu, X. P. Xu, S. Y. Wang, S. J. Ji, *Tetrahedron.*, **2013**, 69, 7988.

3.3. Protection d'amine sous forme sulfonamide

La chimie des sulfonamides enrichit la recherche pharmacologique et trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules bioactives.⁸⁹ Les sulfonamides sont des composés extrêmement utiles car ils présentent un large spectre d'activités biologiques : anticancéreux,⁹⁰ anti-inflammatoires,⁹¹ agents antiviraux et inhibiteurs de la protéase du VIH.⁹²

Les groupes sulfonyles sont stables dans les conditions acides et basiques. Ils sont également utilisés pour protéger plusieurs fonctions organiques.^{55b} Parmi les groupements couramment utilisés pour la formation des sulfonamides ; méthanesulfonyle (Ms), toluènesulfonyle (Ts), nitrobenzènesulfonyle (Ns) et trifluorométhanesulfonyle (Tf).

3.3.1. Protection avec le groupement méthanesulfonyle Ms

La méthylation est l'une des méthodes de protection de la fonction amine, dans la littérature peu de travaux ont été consacrés à cette réaction.

Sridhar et ses collaborateurs⁹³ ont montré l'efficacité de la β -cyclodextrine pour la sulfonylation d'une série d'amines et d'aminoesters avec le chlorure de mésyle en utilisant 0.1 mmol de catalyseur dans l'eau à température ambiante.

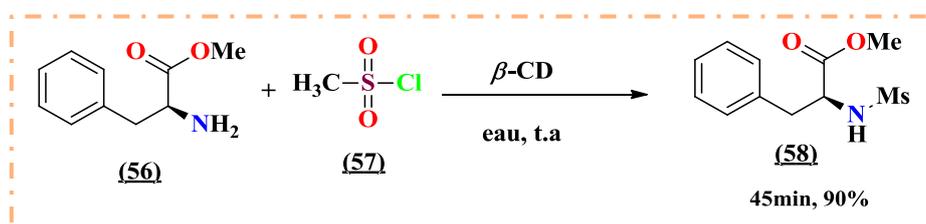


Schéma 18. Méthylation de la fonction amine en milieu catalytique

La méthode la plus utilisée pour la méthylation des amines est celle qui utilise des conditions basique (TEA) dans CH_2Cl_2 à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Les sulfonamides correspondants ont été récupérés avec de bons rendements après un temps de réaction de 12 h en moyenne.⁹⁴

⁸⁹ a) C. Hanch, G. Sammes, J. B. Taylor, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1990**,
b) G. Sartori, R. Maggi, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1.

⁹⁰ A. C. Krueger, D. L. Madigan, W. W. Jiang, W. M. Kati, D. Liu, Y. Liu, J. C. Maring, S. Masse, K. F. Mc. Daniel, T. H. Mo, A. Molla, D. Montgomery, J. K. Pratt, T. W. Rockway, R. Zhang, D. Kempf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3367.

⁹¹ A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, C. T. Supuran, *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *10*, 925.

⁹² J. B. McMahon, R. J. Gulakowsky, O. S. Weislow, R. J. Schultz, V. L. Narayanan, D. J. Clanton, R. Pedemonte, F. W. Wassmundt, R. W. Buckheit Jr, W. D. Decker, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1993**, *37*, 754.

⁹³ R. Sridhar, B. Srinivas, V. Pavan Kumar, M. Narender, K. Rama Rao, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 1873.

⁹⁴ P. Merlin, J. C. Braekman, D. Dalozze, *Tetrahedron. Lett.*, **1988**, *29*, 1691.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

3.3.2. Protection avec le groupement *p*-toluène sulfonique Ts

Le groupement *p*-toluènesulfonyl est l'agent le plus utilisé pour la sulfonylation d'amines, appelé aussi groupement tosyl. Ce groupement est très facile à introduire pour la protection de la fonction amine, il est stable *vis-à-vis* de différentes conditions expérimentales telles que l'hydrogénation catalytique, le traitement avec des acides, des bases et des réducteurs qui sont utilisés généralement pour la déprotection d'autres groupes protecteurs.⁹⁵

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour l'introduction du groupement tosyl sur la fonction amine. L'équipe de Patil⁹⁶ a utilisé l'oxyde de cuivre en quantité équimolaire pour la protection de la 4-bromoaniline (**59**) à température ambiante, la réaction a été effectuée après une heure et demi, le sulfonamide correspondant (**61**) a été obtenu avec un rendement de 86%.

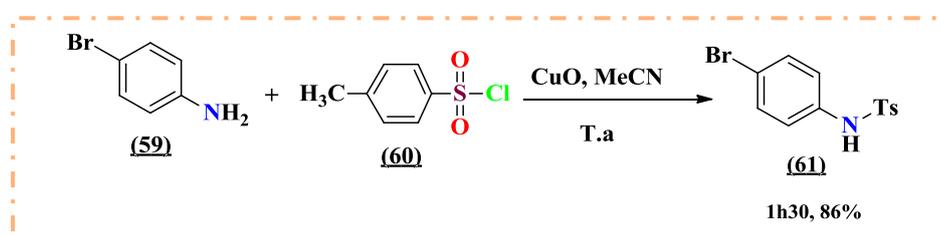


Schéma 19. Tosylation de la 4-bromoaniline en présence de l'oxyde de cuivre

3.4. Protection d'amine sous forme carbamate

Les carbamates sont des composés organiques dérivés (sels ou esters) de l'acide carbamique (NH₂COOH).

Les carbamates nommés aussi (uréthanes) sont largement utilisés de nos jours dans différents domaines. Indépendamment de l'utilisation des polyuréthanes en plastique,⁹⁷ ils sont également utilisés en agrochimie comme : herbicides, fongicides et pesticides,⁹⁸ ou comme produits précurseurs de médicaments dans l'industrie pharmaceutique.⁹⁹

La formation de carbamate est une alternative pour protéger une fonction amine à l'aide des groupements protecteurs tels que ; le *tert*-butoxycarbonyl **Boc**, le 9-fluorénylméthoxyloxycarbonyl **Fmoc** et le benzyloxycarbonyl **Cbz**.

⁹⁵ J. F. Art, J. P. Kestemont, J. Soumillion, *Tetrahedron. Lett.*, **1991**, 32, 1425.

⁹⁶ G. A. Meshram, V. D. Patil, *Tetrahedron. Lett.*, **2009**, 50, 1117.

⁹⁷ a) A. Dibenedetto, M. Aresta, C. Fragale, M. Narracci, *Green. Chem.*, **2002**, 4, 439. b) S. P. Gupte, A. B. Shvarkar, R. V. *Chem. Commun.*, **2001**, 24, 2620.

⁹⁸ a) J. Mindl, O. Hrabik, V. Sterba, J. Kavalek, *Collect. Crech. Chem. Commun.*, **2000**, 65, 1262. b) A. Thompson, *Pestic. Outlook.*, **2002**, 13, 84.

⁹⁹ L. L. Martin, L. Davis, J. T. Klein, P. Nemoto, G. E. Olsen, G. M. Bores, F. Camacho, W. W. Petko, D. K. Rush, D. Selk, C. P. Smith, H. M. Vargas, J. T. Wilson, R.C. Effland, D. M. Fink, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 157.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

3.4.1. Protection avec le groupement *tert*-butoxycarbonyle *Boc*

Le groupe fonctionnel *tert*-butoxycarbonyle, beaucoup plus connu sous son acronyme *Boc*, est un groupe protecteur d'amines, il est largement utilisé en synthèse organique et plus particulièrement en synthèse peptidique grâce à sa facilité d'introduction et de clivage.

Ce groupement est très utilisé, son efficacité est dû à sa stabilité *vis-à-vis* de l'hydrogénation catalytique, aux milieux acides doux et sa résistance aux attaques nucléophiles, il est orthogonal par rapport à plusieurs groupements protecteurs. Plusieurs réactifs sont utilisés pour la *N-tert*-butoxycarbonylation de la fonction amine, généralement le di-*tert*-butyldicarbonate (Boc)₂O est le réactif de choix vu sa disponibilité, sa réactivité et son efficacité.

Le groupement **Boc** a été introduit dans la synthèse des peptides pour la première fois en 1957.¹⁰⁰ Une multitude de stratégies a été élaborée ces dernières années pour la *N-tert*-butoxycarbonylation. Kumar et ses collaborateurs¹⁰¹ ont développé une méthode de protection *N-Boc* efficace et chimio-sélective sans solvant en utilisant l'amberlyst-15 comme catalyseur, une variété de structures d'amines *N*-protégées a été obtenue avec des bons rendements.

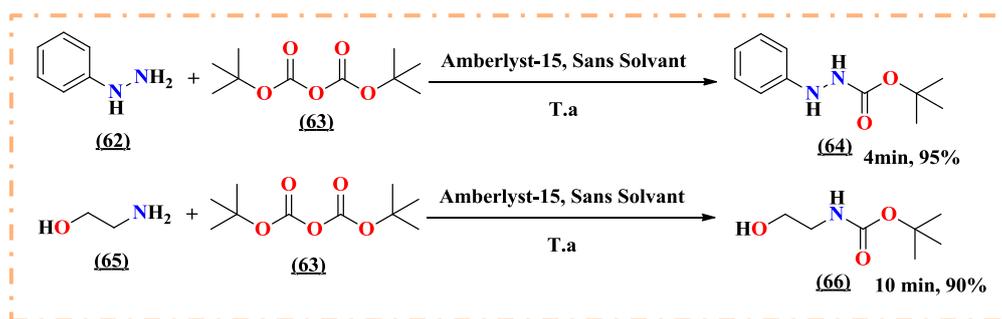


Schéma 20. Formation du carbamate *N-Boc* en présence de l'amberlyst-15

3.4.2. Protection avec le groupement 9-Fluorénylméthoxyxycarbonyle *Fmoc*

Le groupement fluorénylméthoxyxycarbonyle (**Fmoc**) est un excellent groupement protecteur grâce à ses caractéristiques importantes, de labilité dans les milieux basiques et de sa stabilité dans les milieux acides.¹⁰² Le groupe **Fmoc** est notamment utilisé pour la protection orthogonale des molécules organiques et en synthèse peptidique.¹⁰³

Plusieurs méthodes ont été développées pour la préparation d'amines protégées par le groupement **Fmoc**, Certaines de ces méthodes utilisent des réactifs commerciaux tels que ; le chlorure de 9-Fluorénylméthoxyxycarbonyle **Fmoc-Cl**,¹⁰⁴ le 9-Fluorénylméthyle-1-

¹⁰⁰ G.W. Anderson, A.C. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6180.

¹⁰¹ K. S. Kumar, J. Qbal, M. Pal, *Tetrahedron. Lett.*, **2009**, 50, 6244.

¹⁰² L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 401.

¹⁰³ B. Ponsati, E. Giralt, D. Andreu, *Tetrahedron.*, **1990**, 46, 8255.

¹⁰⁴ F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 1224.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

benzotriazole carbonate **Fmoc-OBt**,¹⁰⁵ et le *N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyloxy) succinimide **Fmoc-OSu**.¹⁰⁶

En 2011, Ibrahim et ses collaborateurs¹⁰⁷ ont introduit le groupement **Fmoc-OBt (69)** sur quelques dérivés d'aminoacides en employant la triméthylamine dans un mélange de solvant MeCN/H₂O (3:1). Cette méthode a permis l'obtention des carbamates correspondants avec des rendements élevés après une extraction avec l'acétate d'éthyle et recristallisation dans CH₂Cl₂/hexane en 2h de temps (**Schéma 21**).

Le 9-Fluorénylméthyle-1-benzotriazole (**69**) a été synthétisé à partir de 1éq de chlorure de 9-Fluorénylméthoxycarbonyle (**67**) et 2éq de benzotriazole (**68**) en présence de 1.8 éq de TEA dans le DCM ou THF comme solvant pendant 2h à 10C° (**Schéma 21**). Le produit est obtenu après filtration et recristallisation avec un rendement de 88%.

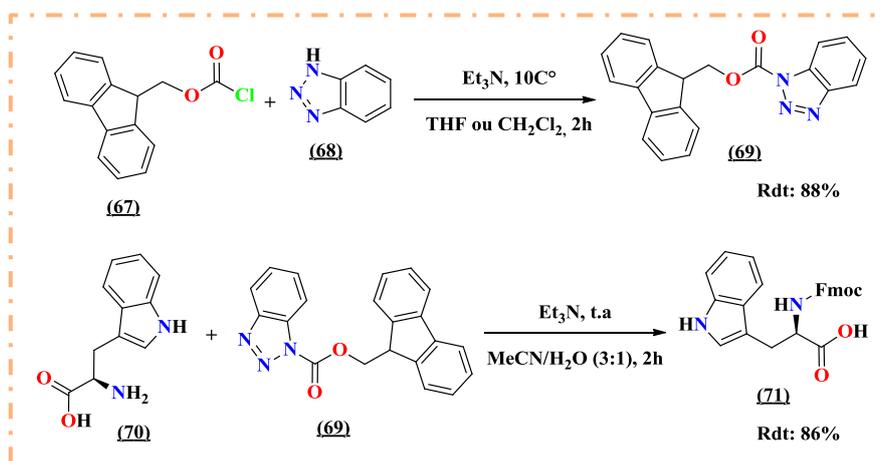


Schéma 21. Protection *N*-Fmoc d'aminoacides en présence de milieu basique

D'autres conditions basiques ont été décrites dans la littérature pour l'introduction du groupement Fmoc pour la fonction amine comme l'utilisation de NaHCO₃ dans le dioxane,¹⁰⁸ K₂CO₃ dans un mélange acétone/eau¹⁰⁹ et le diisopropyléthylamine dans le DMF/eau.¹¹⁰

3.4.3. Protection avec le groupement benzyloxycarbonyle Cbz

En 1932, Bergmann et Zervas ont introduit le groupe benzyloxycarbonyle (**Cbz** ou **Z**), un nouveau groupe protecteur pour la fonction amine.¹¹¹ Cette technique de protection a

¹⁰⁵ G. F. Sigler, W. D. Fuller, N. C. Chaturvedi, M. Goodman, M. Verlander, *Biopolymers.*, **1983**, 22, 2157.

¹⁰⁶ A. Paquet, *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 976.

¹⁰⁷ T. S. Ibrahim, S. R. Tala, S. A. El Feky, Z. K. Abdel Samii, A. R. Katritzky, *Synlett.*, **2011**, 14, 2013.

¹⁰⁸ L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3404.

¹⁰⁹ a) R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nàjera, J. M. Soriano, *Tetrahedron. Lett.*, **2001**, 42, 7579. b) R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nàjera, J. M. Soriano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1817.

¹¹⁰ F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 1224.

¹¹¹ M. Bergmann, L. Zervas, *Berichte. Der. Deutschen. Chemischen. Gesellschaft.*, **1932**, 65, 1192.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

également ouvert une nouvelle perspective pour le développement de la chimie des groupements protecteurs dans la synthèse organique en générale et la synthèse peptidique en particulier.

L'utilisation du groupement benzyloxycarbonyle (**Cbz**) comme agent protecteur pour les amines a suscité beaucoup d'intérêt dans l'industrie pharmaceutique. Il est utilisé pour la synthèse des inhibiteurs de protéase originaux de deuxième génération de VIH et les toxines rapportées à la maladie d'Alzheimer et la démence de Parkinson.¹¹²

La synthèse d'oxazolidinones modifiées de type linézolide est un exemple de choix d'introduction et du clivage du groupement **Cbz** décrit par Barbachyn et al.¹¹³ La stratégie adoptée pour la synthèse de pipérazinylphényloxazolidinone (**77**) se fait en six étapes à partir de 1,2-difluoro-4-nitrobenzène (**72**) et la pipérazine selon le schéma réactionnel ci-dessous (**Schéma 22**).

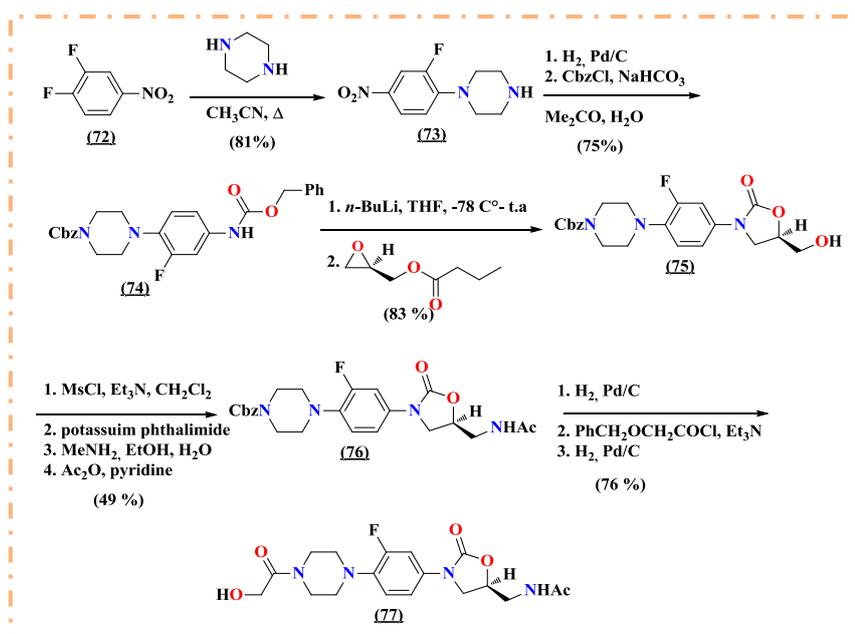


Schéma 22. Synthèse de pipérazinylphényloxazolidinone

Le groupement **Cbz** est très commode pour la protection de la fonction amine vu sa stabilité vis-à-vis de diverses conditions acides/basiques, son orthogonalité en présence d'autres groupements protecteurs et de son clivage facile par l'hydrogénation catalytique sans aucune réaction secondaire.

Le schéma ci-dessous englobe les différents réactifs permettant l'introduction du groupement

¹¹² J. Y. Winum, A. Scozzafava, J. L. Montero, C. T. Supuran, *Expert. Opin. Ther. Pat.*, **2006**, *16*, 1.

¹¹³ M. R. Barbachyn, C. W. Ford, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2010.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

Cbz, le chloroformiate de benzyle **Cbz-Cl (78)** est habituellement le réactif de choix au regard de sa disponibilité commerciale, sa stabilité, son efficacité et sa réactivité élevée, d'autres substituants halogénés ont été introduits sur le noyau aromatique du **Cbz-Cl** dans différentes positions parmi eux le 2,6-dibromo, 4-bromo, 4-chloro, 2,4-dichloro et le 4-fluoro...etc.

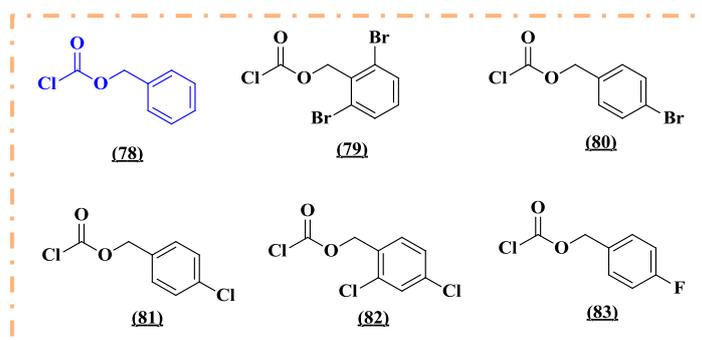


Figure 13. Différents réactifs permettant l'introduction du groupement Cbz

Plusieurs équipes ont étudié la protection via le groupement **Cbz** par différentes méthodes. Nous allons maintenant citer quelques exemples de réaction de protection *N*-Cbz décrites dans la littérature.

Pehere et Abellont¹¹⁴ ont examiné la réaction de protection d'acides aminés par le groupement benzyloxycarbonyle. La protection *N*-Cbz a été effectuée dans un milieu légèrement basique contenant un rapport de 2éq/1éq du carbonate de sodium/bicarbonate de sodium. Le système choisi a permis de maintenir la solubilité des acides aminés dans la phase aqueuse et d'obtenir les acides aminés *N*-Cbz avec de bons rendements (**Schéma 23**).

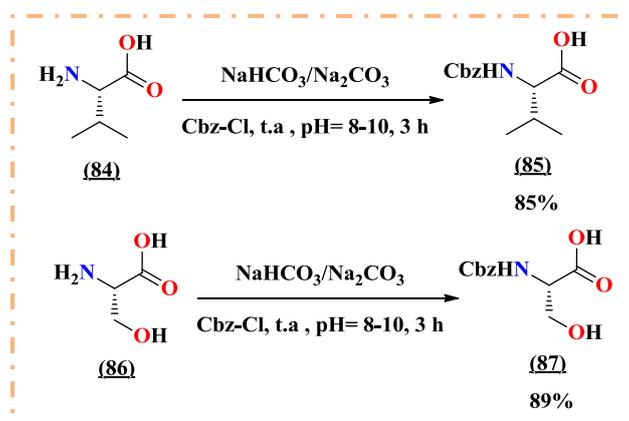


Schéma 23. Benzyloxycarbonylation d'acides aminés en milieu basique

¹¹⁴ A. D. Pehere, A. D. Abell, *Tetrahedron. Lett.*, **2011**, 52, 1493.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

D'autres conditions basiques sont mentionnées dans l'ouvrage, *Greene's Protective Group in Organic Synthesis*¹¹⁵ pour la protection de la fonction amine avec le groupement **Cbz-Cl** telles que l'utilisation de : Na₂CO₃ dans l'eau,⁹⁷ DMAP et TEA dans DMSO¹¹⁶ et DIPEA dans CH₃CN.¹¹⁷

Depuis quelques années, le polyéthylène glycol (**PEG**) est largement utilisé en tant que milieu bénéfique dans de nombreuses transformations organiques, ce qui favorise la récupération du produit obtenu. Un protocole efficace a été décrit par Zhang *et al.*¹¹⁸ pour la protection de la fonction amine avec le groupement **Cbz**. La méthode est appliquée aux divers dérivés d'amines aromatiques et aliphatiques en présence du PEG-600 à température ambiante. Le phénylpipérazine est protégée sous ces conditions réactionnelles pour accéder au produit *N*-Cbz avec un rendement de 80 % en 10 min (**Schéma 24**).

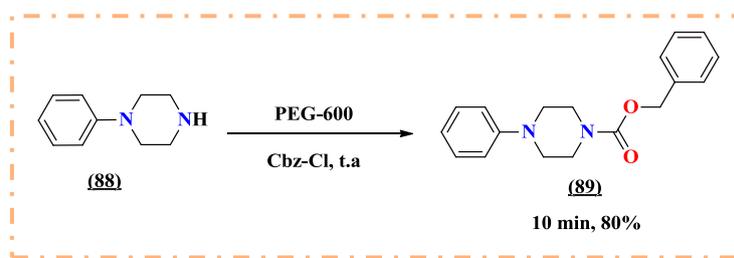


Schéma 24. *N*-Benzyloxycarbonylation en présence de PEG-600

La réaction de protection suivante reportée par Gawande *et al.*¹¹⁹ consiste à faire réagir différentes amines simples et fonctionnalisées avec le chloroformiate de benzyle en présence de l'acide sulfurique sur la silice en tant que catalyseur dans des conditions douces sans solvant pour conduire aux carbamates correspondants avec des rendements élevés (**Schéma 25**).

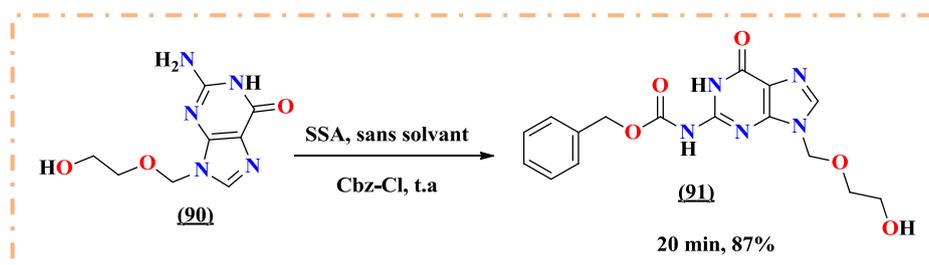


Schéma 25. *N*-Benzyloxycarbonylation en présence de SSA

¹¹⁵ P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. John Wiley & Sons, New York, 2007.

¹¹⁶ D. B. Berkowitz, M. L. Pedersen, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 5476.

¹¹⁷ V. K. Aggarwal, P. S. Humphries, A. Fenwick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 1985.

¹¹⁸ C. L. Zhang, D. F. Zhang, H. Y. Zhao, Z. Y. Lin, H. H. Huang, *Chin. Chem. Lett.*, 2012, 23, 789.

¹¹⁹ M. B. Gawande, V. Polshettiwar, R. S. Varma, R. V. Jayaram, *Tetrahedron. Lett.*, 2007, 48, 8170.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

En 2008, la même équipe¹²⁰ a développé une autre méthode de protection de différentes amines par l'utilisation d'un système tensioactif/eau afin d'accéder aux produits *N*-Cbz.

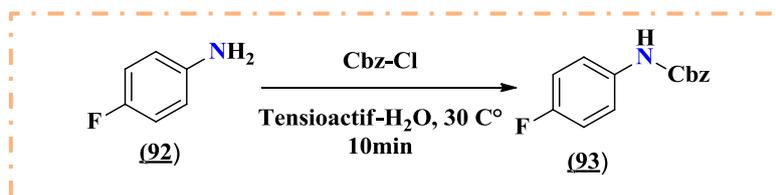


Schéma 26. *N*-benzyloxycarbonylation d'amines en présence de CTAB/H₂O

Dans ce travail, une étude comparative a été effectuée en réalisant la réaction modèle (**Schéma 26**) avec plusieurs solutions tensioactives aqueuses, tensioactifs cationiques, anioniques et non ioniques. Lorsque la réaction est effectuée dans l'eau, sans tensioactif, aucune formation de produit n'est observée. Les résultats montrent que le bromure de cétrimonium (CTAB) à concentration de 75 mM est plus efficace par rapport aux autres tensioactifs (**Tableau 4**).

Tableau 4. Effet des tensioactifs sur le rendement du produit *N*-Cbz

N°	Tensioactifs	Concentration mM	Rendements %
1	Aucun tensioactif	—	Aucune réaction
2	Dodécyle sulfate de sodium (SDS)	50	23
3	Triton X-114	50	Aucune réaction
4	Bromure de tétradactyle triméthyle ammonium (TTAB)	50	71
5	Bromure de cétrimonium (CTAB)	25	45
6	Bromure de cétrimonium (CTAB)	50	82
7	Bromure de cétrimonium (CTAB)	75	83

L'iode moléculaire, un catalyseur facilement disponible, peu toxique et peu coûteux a été utilisé avec succès dans la catalyse de diverses réactions.

L'équipe d'Adapa,¹²¹ a employé l'iode moléculaire comme acide de Lewis dans la protection sélective de différentes structures d'amines aliphatiques et aromatiques avec le chloroformate de benzyloxycarbonyle. La benzyloxycarbonylation de 2-aminobenzène-thiole (**94**) en utilisant une quantité catalytique d'iode moléculaire (2% mole) dans le méthanol à température ambiante a conduit au produit protégé avec un rendement élevé (**Schéma 27**).

¹²⁰ J. J. Shrikhande, M. B. Gawande, R. V. Jayaram, *Tetrahedron. Lett.*, **2008**, 49, 4799.

¹²¹ R. Varala, R. Enugala S. R. Adapa, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2007**, 4, 370.

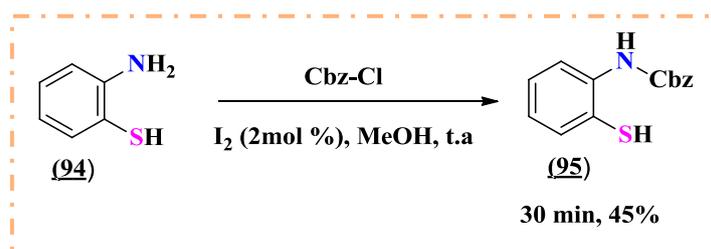


Schéma 27. Protection N-Cbz en présence d'iode moléculaire

Ce rappel bibliographique a pour but de récapituler l'essentiel des réactions de protection de la fonction amine. Des progrès considérables dans la chimie des groupements protecteurs ont été réalisés en améliorant sans arrêt les méthodes classiques de protection qui exigent des conditions dures et des temps réactionnels longs.

4. Travaux antérieurs réalisés de notre laboratoire

Dans le cadre du développement de nouvelles méthodologies, divers travaux sur la protection de la fonction amine et hydroxyle par plusieurs groupements protecteurs ont été réalisés dans notre laboratoire. L'objectif principal de ces travaux a montré beaucoup d'avantages y compris la simplicité, la facilité de mise en œuvre, les excellents pourcentages des rendements, les temps de réactions relativement courts et les conditions opératoires douces.

Tous ces objectifs sont insérés dans le contexte de la chimie verte.

Dans ce qui suit, nous allons rapporter les protocoles verts récents développés par notre équipe.

4.1. Protection dans l'eau

D'une idée « naturelle », l'eau apparaît comme le solvant le plus vert qu'il soit. Bien qu'utilisée comme solvant depuis les débuts de la synthèse organique, l'émergence du concept de chimie verte a généré un regain d'intérêt pour l'eau en tant que solvant. Il s'agit en effet de la molécule la plus abondante sur terre et elle présente de nombreux avantages : elle est non toxique, sans danger pour la santé, non inflammable. Au laboratoire, différentes voies de protection/déprotection dans l'eau ont fait l'objet de travaux soutenus par Dr. Zinelaabidine Cheraiet en 2013.¹²²

¹²² Z. Cheraiet, Thèse de Doctorat, *Synthèse et Étude Structurale de Différents Composés : Protection/Déprotection Des N-Boc, N-Cbz, N-Ts et O-Boc dans des Conditions Éco-Environnementales*, Badji Mokhtar-Annaba Université, 2013.

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

Une méthode écoenvironnementale d'introduction du groupement **Boc** dans un milieu neutre sur différentes structures d'amines et d'hydroxyles,¹²³ la réaction consiste à utiliser l'eau comme solvant à température ambiante pour l'obtention des produits *N*-Boc et *O*-Boc correspondants avec des bons rendements sans formation de produits secondaires. L'utilisation d'un co-solvant miscible avec l'eau était indispensable pour solubiliser le (Boc)₂O.

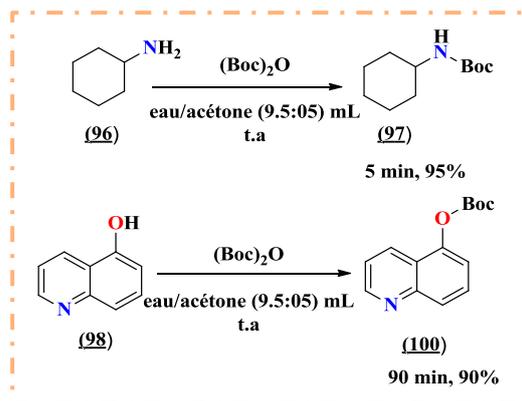


Schéma 28. Protection *N*-Boc et *O*-Boc dans l'eau

Notre équipe a tenté d'étendre l'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire dans la déprotection *N*-Boc et *O*-Boc pour aboutir à des résultats satisfaisants en quelques minutes avec d'excellents rendements.¹²⁴

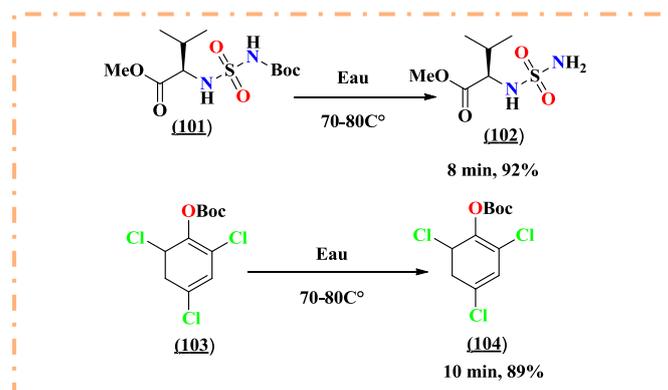


Schéma 29. Déprotection *N*-Boc et *O*-Boc dans l'eau

Toujours dans le même concept de proposer des méthodes « vertes » par l'utilisation de l'eau comme solvant, un autre travail rapporté par notre équipe¹²⁵ décrit l'acylation de plusieurs dérivés d'amines avec l'anhydride acétique dans l'eau (Schéma 30).

¹²³ a) Z. Cheraïet, S. Ouarna, S. Hessainia, M. Berredjem, N-E. Aouf, *ISRN. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 8. b) Z. Cheraïet, S. Hessainia, S. Ouarna, M. Berredjem, N-E. Aouf, *Green. Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 211.

¹²⁴ Z. Cheraïet, S. Ouarna, J. Zoubir, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Int. J. Chem.*, **2012**, 4, 3.

¹²⁵ S. Ouarna, H. K'tir, S. Lakrou, H. Ghorab, Z. Aouf, M. Berredjem, N.E. Aouf, *J. Orient. Chem.*, **2015**, 31, 2.

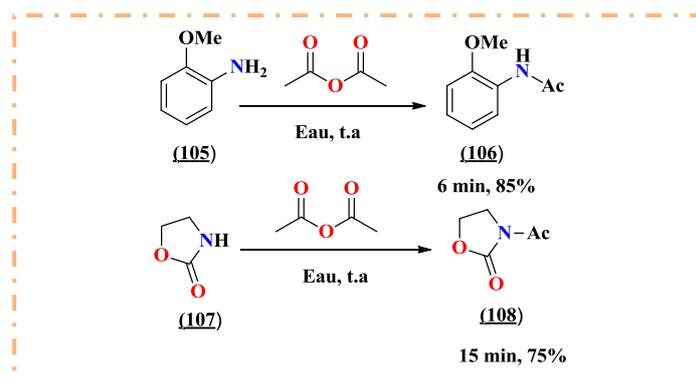
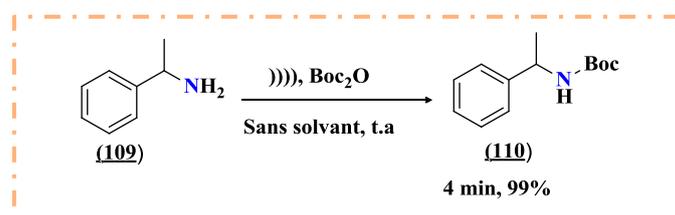


Schéma 30. Acylation des amines dans l'eau

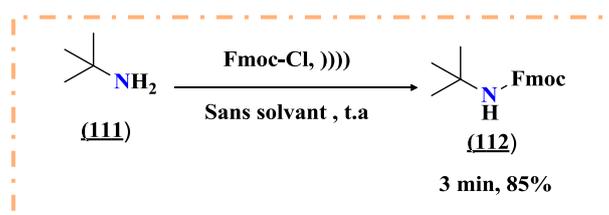
4.2. Protection sous irradiations ultrasoniques

La chimie des ultrasons a reçu une attention particulière ces dernières années. Un grand nombre de réactions organiques peut être réalisé avec des rendements plus élevés, des temps de réaction plus courts, sous ultrasons que celles qui utilisent les procédés classiques.

Dans le cadre du développement de nouvelles voies de synthèse par l'utilisation des irradiations ultrasoniques, notre équipe a décrit une nouvelle approche verte pour la protection de diverses structures d'amines aux *N-tert*-butylcarbamates correspondants avec d'excellents rendements, sous irradiations ultrasoniques sans solvant, ni catalyseur.¹²⁶

Schéma 31. *N-tert*-butyloxy-carbonylation des amines sous ultrasons

Récemment, Une autre voie simple et efficace pour la préparation d'une série *N*-Fmoc a été mise au point par Mansouri et *al* en 2016.¹²⁷ Lors de la sonication, les carbamates désirés ont été obtenus avec de bons rendements sans la formation de produits secondaires dans des temps courts (Schéma 32).

Schéma 32. Protection *N*-Fmoc des amines sous ultrasons

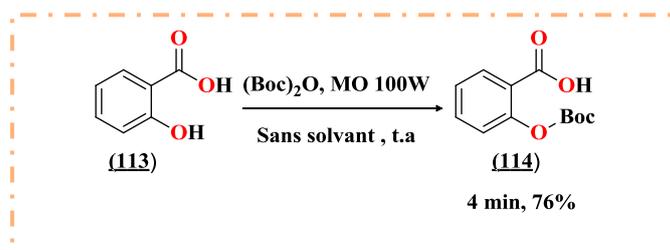
¹²⁶ A. Amira, H. K'tir, M. Berredjem, N. Aouf, *Monatsh. Chem.* **2014**, 145, 509.

¹²⁷ R. Mansouri, Z. Aouf, S. Lakrouf, M. Berredjem, N. E Aouf, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2016**, 3, 546.

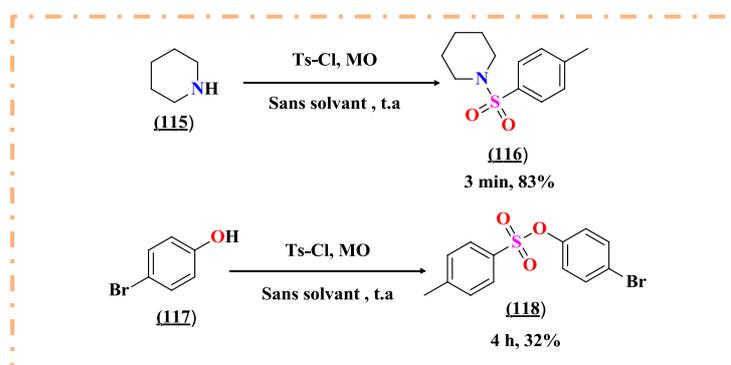
4.3. Protection sous micro-ondes

Depuis quelques années, le chauffage par micro-ondes est devenu un axe de recherche important en synthèse organique, leur utilisation a pris une place prépondérante dans les laboratoires. Aujourd'hui, de nombreux chercheurs ont développé les avantages des micro-ondes dans divers procédés physicochimiques.

Dans ce contexte, Un nouveau protocole vert, simple, et efficace a été mis au point par K'tir et *al.*¹²⁸ pour la protection de différentes structures d'hydroxyles par le *tert*-butyloxycarbonyle sous irradiations micro-ondes en absence de catalyseurs et de solvants. Les carbonates correspondants sont récupérés avec des bons rendements dans quelques minutes sans formation de produits secondaires. Dans le cas d'acide 2-hydroxybenzoïque (**113**), le groupement Boc a été introduit de manière chimio-sélective en 4 minutes avec un rendement de 76% (**Schéma 33**).

Schéma 33. Protection *O*-Boc sous micro-ondes

Cette technique a été aussi appliquée avec succès à une autre réaction. Notre équipe s'est intéressée à décrire une nouvelle méthode douce de protection de la fonction amine et hydroxyle avec le groupement *Ts* développée par Lakrout et *al.*¹²⁹ L'approche permet de réduire les temps de réaction pour conduire aux produits *N*-*Ts* et *O*-*Ts* désirés avec de bons rendements.

Schéma 34. Sulfonation *N*-*Ts* et *O*-*Ts* sous micro-ondes

¹²⁸ H. K'tir, A. Amira, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Chem. Lett.*, **2014**, 43, 851.

¹²⁹ S. Lakrout, H. K'tir, A. Amira, M. Berredjem, N. E. Aouf, *RSC. Adv.*, **2014**, 4, 16027.

5. Travaux personnels : N-Benzyloxycarbonylation des amines sous irradiations micro-ondes

5.1. Objectif du travail

Ces dernières années, les composés azotés ont fait l'objet de plusieurs recherches approfondies en synthèse organique. C'est pour cette raison, qu'une large variété de groupements protecteurs est étudiée et publiée.

Le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) est l'un des groupements protecteurs le plus utilisés pour protéger la fonction amine. Cependant, les méthodes de son introduction mentionnées précédemment nécessitent des catalyseurs acido-basiques, des traitements et des techniques de purifications chromatographiques. La majorité de ces procédés présentent beaucoup d'inconvénients tels que l'utilisation des réactifs toxiques, des solvants volatils ou des catalyseurs coûteux.

La chimie assistée par micro-ondes est en plein essor, elle est à la fois simple à mettre en œuvre et rapide. De plus, l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions témoignent la performance de cette technique. L'utilisation de micro-ondes a ouvert de nombreuses perspectives à la chimie douce dans le domaine de recherche de nouvelles méthodes de protection.

Dans la continuité des travaux présentés par notre laboratoire, cette contribution a pour objectif d'étudier la protection de la fonction amine de différentes structures chimiques avec le groupement Cbz assistée par micro-ondes. Pour cela nous avons choisi Pour cela, nous avons choisis des amines primaires et secondaires commerciales et d'autres molécules synthétisées à partir d'acides aminés ; des β -aminoalcools préparés par réaction de réduction, des α -aminoesters préparés par réaction d'estérification, et des sulfamides préparés en trois étapes (carbamoylation, sulfamoylation et déprotection) sont testés.

5.2. Optimisation des conditions opératoires

5.2.1. Influence des irradiations

Dans une première tentative d'optimisation de la N-benzyloxycarbonylation, nous avons essayé la protection de 1 équivalent d'aniline avec 1 équivalent de Cbz-Cl dans le dichlorométhane en absence de catalyseur et sous irradiation micro-ondes à 100W. La réaction a été réalisée en 6 min avec un rendement de 86%.

Nous avons ensuite tenté la même réaction sans l'utilisation de solvant. La comparaison montre que le rendement est amélioré à 98% en 2 min par rapport à la 1^{ère} tentative (**Schéma 35**).

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

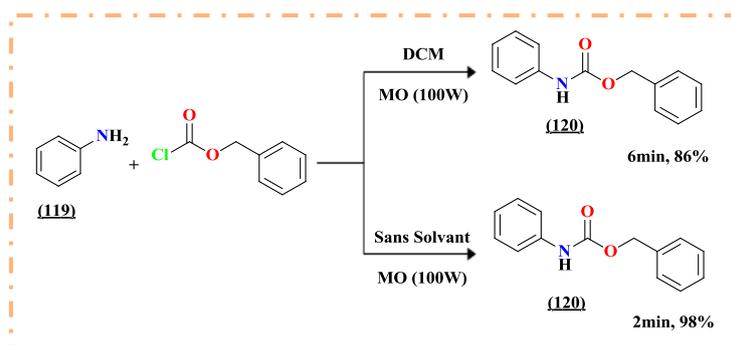


Schéma 35. Protection de l'aniline assistée par micro-ondes (réaction modèle)

Pour déterminer les effets idéals d'irradiations, l'aniline a été traitée sous différentes irradiations (**Tableau 5**) sans solvant, La meilleure protection est notée à 100 et 200 W avec un excellent rendement en 2 min et en absence de produit secondaire, la réaction a cramée à 300, 450 et 600W.

Tableau 5. Effets d'irradiations micro-ondes sur la *N*-benzyloxycarbonylation de l'aniline

N°	Irradiations/W	Temps (min)	Rendements %
1	100	2	98
2	200	2	98
3	300	/	/
4	450	/	/
5	600	/	/

5.2.2. Influence du solvant

Pour étudier l'effet de solvant, nous avons réalisé la réaction modèle dans différents solvants (**Tableau 6**). Les résultats obtenus font apparaitre que le temps et le rendement sont presque similaires que ceux de la première étude. Ce résultat montre que le solvant n'a aucune influence sur le déroulement de la réaction, ce qui nous a incité à réaliser la réaction sans solvant.

Tableau 6. Effets de solvants sur la *N*-benzyloxycarbonylation de l'aniline sous irradiations micro-ondes

N°	Solvants	Temps (min)	Rendements %
1	DCM	6	86
2	CH ₃ CN	30	75
3	THF	30	72
4	AcOEt	8	71
5	H ₂ O	5	88
6	Sans solvant	2	98

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

En infrarouge, l'apparition d'une bande fine vers 1690.6 cm^{-1} caractéristique du groupement C=O, et une seule bande vers 3272.6 cm^{-1} du groupement NH d'amine secondaire confirme la structure du produit protégé.

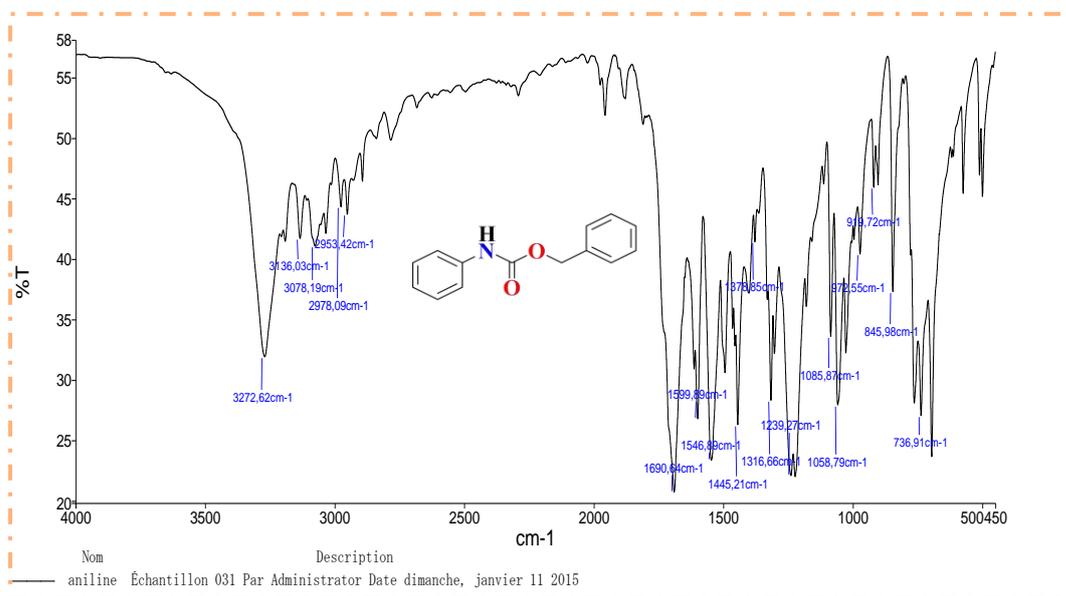


Figure 16. Spectre IR de *N*-Carbobenzyloxylaniline

5.3. Protection *N*-Cbz d'amines primaires et secondaires

Encourager par les résultats obtenus auparavant avec a mise au point des conditions optimales, nous avons essayé la possibilité d'élargir la gamme de substrats. Pour cela, nous avons choisi des amines primaires et secondaires aliphatiques ou aromatiques en réalisant la réaction sous les mêmes conditions que celles du premier essai. (Schéma 36)

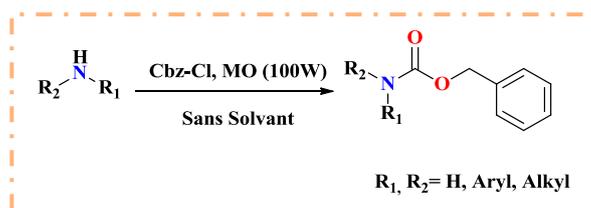


Schéma 36. Protection d'amines primaires et secondaires sous micro-ondes

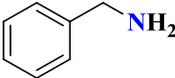
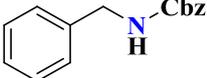
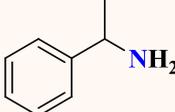
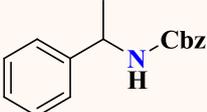
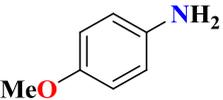
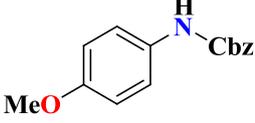
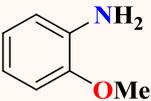
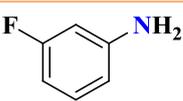
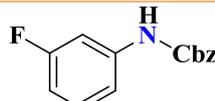
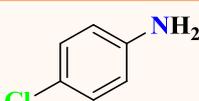
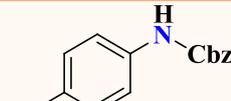
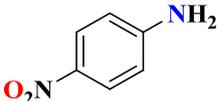
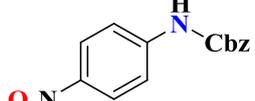
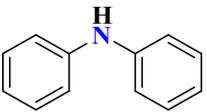
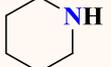
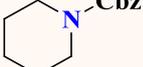
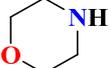
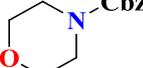
Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7. *N*-benzyloxycarbonylation de diverses structures d'amines primaires et secondaires sous irradiations micro-ondes.

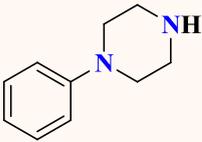
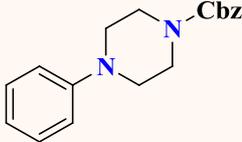
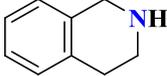
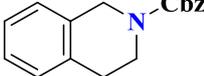
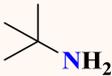
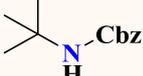
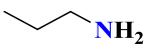
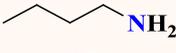
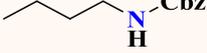
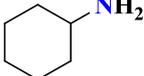
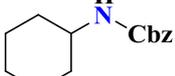
Amines	Produits	Temps (min)	Rendements (%)
		2	98

PARTIE 01 : CHAPITRE 02

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

 121	 122	2	97
 123	 124	2	90
 125	 126	2	94
 127	 128	2	94
 129	 130	3	90
 131	 132	3	91
 133	 134	5	88
 135	 136	3	87
 137	 138	4	85
 139	 140	4	82
 141	 142	4	88

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

		4	86
<u>143</u>	<u>144</u>		
		4	84
<u>145</u>	<u>146</u>		
		3	87
<u>147</u>	<u>148</u>		
		2	93
<u>149</u>	<u>150</u>		
		2	92
<u>151</u>	<u>152</u>		
		2	91
<u>153</u>	<u>154</u>		

La protection d'amines primaires et secondaires a donné les produits *N*-Cbz désirés dans des temps très courts (2-5) minutes avec des bons à excellents rendements (82-98%) obtenus après cristallisation dans le *n*-hexane. Dans le cas des amines aromatiques, la nature des substituants, groupements électro-donneurs ou attracteurs tels que (OMe, NO₂, F, Cl) n'ont pas d'influence significative sur le temps et les rendements de la réaction, seul le dérivé mono *N*-Cbz a été observé pour le substrat (**136**) sans la formation de produit secondaire bis *N*-Cbz, malgré la symétrie de la molécule.

5.4. Protection des β-aminoalcools

Afin de vérifier la chimiosélectivité de protection *N*-Cbz sous irradiations micro-ondes *vis-à-vis* de la fonction alcool, nous avons fait réagir des β-aminoalcools sous les mêmes conditions précédemment développées (Schéma 37).

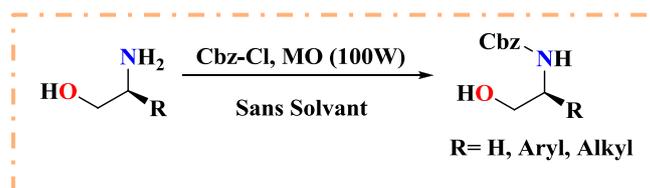
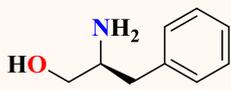
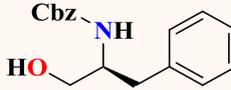
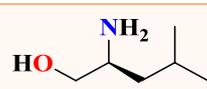
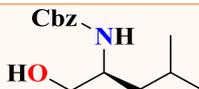
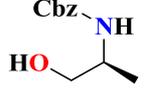


Schéma 37. Protection *N*-Cbz de β-aminoalcools sous micro-ondes

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

Tableau 8. *N*-benzyloxycarbonylation de diverses structures de β -aminoalcools sous irradiations micro-ondes

β -aminoalcools	Produits	Temps (min)	Rendements (%)
 155	 156	3	85
 157	 158	4	83
 159	 160	4	80
 161	 162	4	81

Les résultats montrent que la présence de la fonction alcool en position β n'a aucun effet sur la réaction, seulement la fonction amine a été protégée, aucune trace des dérivés secondaires *O*-Cbz n'a été remarquée et une excellente chimiosélectivité a été constatée.

5.5. Protection d' α -aminoesters

Afin de généraliser notre protocole, nous avons testé la protection de quelques dérivés d' α -aminoesters avec le Cbz-Cl dans les mêmes conditions réactionnelles. Les résultats obtenus sont regroupés dans le (Tableau 9).

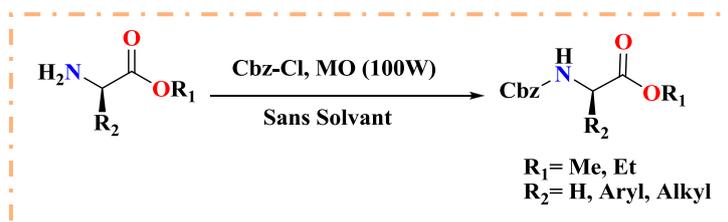
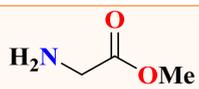
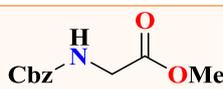
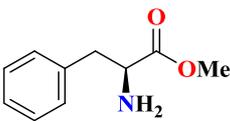
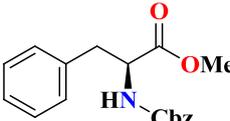
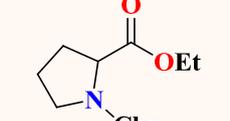
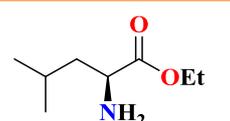
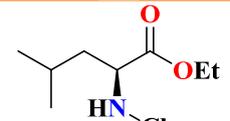


Schéma 38. Protection *N*-Cbz de α -aminoesters sous micro-ondes

Tableau 9. *N*-benzyloxycarbonylation de diverses structures d' α -aminoesters sous irradiations micro-ondes

α -aminoesters	Produits	Temps (min)	Rendements (%)
 163	 164	3	83

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

		3	85
<u>165</u>	<u>166</u>		
		4	80
<u>167</u>	<u>168</u>		
		4	82
<u>169</u>	<u>170</u>		

Les résultats obtenus pour la réaction de protection des α -aminoesters montrent que le groupement Cbz est facilement introduit dans les conditions développées en présence d'un groupement orthogonal ester. Dans tous les cas, les aminoesters ont été convertis en leurs dérivés *N*-Cbz correspondants avec de bons rendements après 3-4 minutes.

En particulier, l'analyse du produit **168** par la RMN de proton montre un dédoublement de certains signaux en raison de l'existence de deux rotamères majeurs (spectre en annexe 1).

5.6. Protection des sulfamides

Pour étendre le champ d'application de notre étude à d'autres amines fonctionnalisées, la protection des sulfamides serait intéressante pour vérifier la régio-sélectivité du groupement Cbz et l'effet électronique du groupement sulfonyle, nous avons donc utilisé les mêmes conditions opératoires optimisées au préalable (**Schéma 39**).

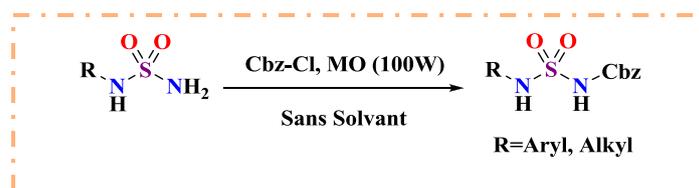
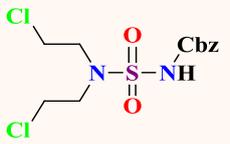
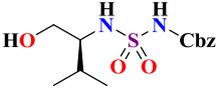
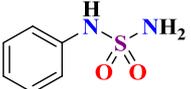
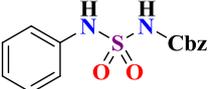


Schéma 39. Protection *N*-Cbz des sulfamides sous micro-ondes

Tableau 10. *N*-benzyloxycarbonylation de diverses structures de sulfamides sous irradiations micro-ondes

Amines	Produits	Temps (min)	Rendements (%)
		7	81
<u>171</u>	<u>172</u>		

 <p>173</p>	 <p>174</p>	6	80
 <p>175</p>	 <p>176</p>	6	82
 <p>177</p>	 <p>178</p>	5	83

L'ensemble de ces résultats montre en définitive que la régiosélectivité de la protection est totale de l'amine primaire sans aucune réaction compétitive sur l'amine secondaire.

5.7. Mécanisme réactionnel général proposé

On peut proposer le mécanisme suivant :

Les irradiations micro-ondes non seulement augmentent la température pour faciliter la réaction mais aussi activent le chloroformate de benzyloxycarbonyle Cbz-Cl et rend son carbonyle susceptible à l'attaque nucléophile par l'amine qui forme un intermédiaire instable. La formation de *N*-benzyloxycarbonyle avec le départ d'HCl constitue la dernière étape du mécanisme proposé (Schéma 40).

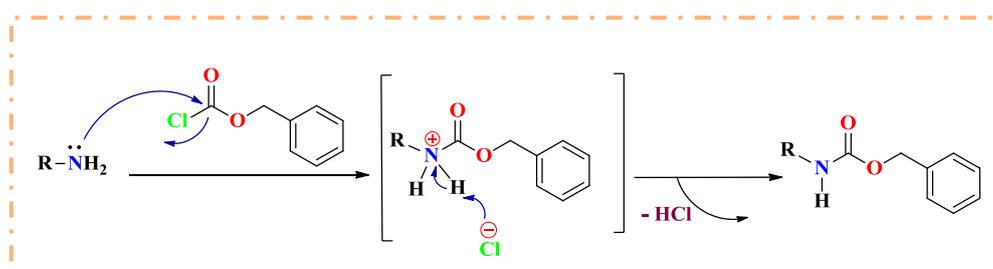


Schéma 40. Mécanisme réactionnel proposé

6. Protocoles expérimentaux

6.1. Procédure générale de la protection *N*-benzyloxycarbonylation

6.1.1. Mode opératoire

Toutes les réactions de protection sont menées selon le protocole expérimental suivant :

Dans un erlenmeyer, on fait réagir 1 mmol d'amine à protéger avec 1 mmol de Cbz-Cl, en absence de catalyseur et de solvant sous irradiations micro-ondes à 100W durant 2-7 min.

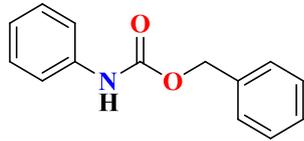
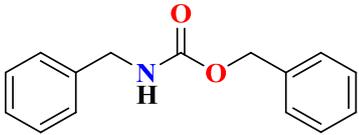
Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

6.1.2. Traitement

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince qui montre l'apparition d'un produit moins polaire révélé à la ninhydrine et à UV.

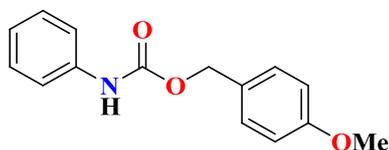
La purification du mélange résultant est effectuée par cristallisation dans le *n*-hexane, pour donner les dérivés *N*-Cbz souhaitables.

6.1.3. Caractéristiques physico-chimiques des produits protégés

➤ <i>N</i> -Carbobenzyloxylaniline (120)	
<p>Structure:</p> 	<p>FB: C₁₄H₁₃NO₂ PM: 227,09 g.mol⁻¹ R_f: 0.86 ; Éluant : DCM/MeOH 98 :2 P_f: 68-69 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 98 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 3272.62 (N-H), 2953.42 (C-H), 1690.64 (C=O), 1564.89 (C=C), 1445.21 (C-N)</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 228 [M + 1]⁺.</p>
<p><u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u> δ : 5.23 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.76 (s, 1H, NH), 7.30-7.42 (m, 10H, H-Ar) ppm.</p>	
<p><u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u> δ : 67.1 (CH₂-Ph), 118.8 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}-CH₂), 137.9 (C_{Ar}-N), 153.4 (C=O) ppm.</p>	
➤ <i>N</i> -Carbobenzyloxybenzylamine (122)	
<p>Structure:</p> 	<p>FB: C₁₅H₁₅NO₂ PM: 241,11 g.mol⁻¹ R_f: 0.86 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2 P_f: 72-75 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 97 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 3224.29 (N-H), 3032.90 (C-H), 1687.61 (C=O), 1543.36 (C=C), 1453 (C-N)</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 242.1 [M + 1]⁺.</p>
<p><u>RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):</u> δ : 4.45 (s, 2H, CH₂-NH), 5.25 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.40-7.70 (m, 10H, H-Ar) ppm.</p>	
<p><u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u> δ : 45.1 (CH₂-NH), 66.8 (CH₂-Ph), 126.7 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}-CH₂), 137.9 (C_{Ar}-N), 152.6 (C=O) ppm.</p>	

➤ **N-Carbobenzyloxy-4-méthoxyaniline (126)**

Structure:



FB: C₁₅H₁₅NO₃

PM: 257,11 g.mol⁻¹

R_f: 0.50 ; **Éluant :** DCM/MeOH 98:2

P_f: 84-90 °C

Aspect : Poudre Brune

Rendement : 94 %

IR (cm⁻¹): 3307.42 (**N-H**), 3010.20 (**C-H**), 1699.57 (**C=O**), 1513.29 (**C=C**), 1454.04 (**C-N**).

MS (ESI⁺): m/z = 258.1 [M + 1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

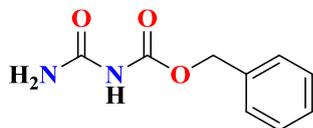
δ : 3.77 (s, 3H, **CH₃-O**), 5.19 (s, 2H, **CH₂-Ph**), 6.64 (s, 1H, **NH**), 6.83-6.88 (2d, *J* = 8.0 Hz, 2H, **H-Ar**), 7.26-7.42 (m, 7H, **H-Ar**) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 55.5 (**CH₃O**), 66.9 (**CH₂-Ph**), 114.3 (**CH_{Ar}**), 120.7 (**CH_{Ar}**), 128.3 (**CH_{Ar}**), 128.4 (**CH_{Ar}**), 128.6 (**CH_{Ar}**), 130.8 (**C_{Ar}**), 136.2 (**C_{Ar}**), 153.8 (**C=O**) ppm.

➤ **N-Carbobenzyloxyurée (136)**

Structure:



FB: C₉H₁₀N₂O₃

PM: 194,07 g.mol⁻¹

R_f: 0.54 ; **Éluant :** DCM/MeOH 98:2

P_f: 135-138 °C

Aspect: Cristaux

Rendement : 87 %

IR (cm⁻¹): 3418.05 (**N-H**), 3334.46 (**N-H**), 3035.46 (**C-H**), 1693.39 (**C=O**), 1403.46 (**C-N**).

MS (ESI⁻): m/z = 193.0 [M - 1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

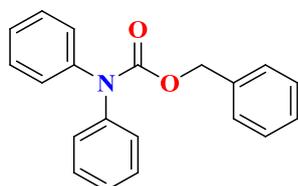
δ : 4.78 (br s, 2H, **NH₂**), 5.10 (s, 2H, **CH₂-Ph**), 6.83-6.88 (m, 5H, **H-Ar**) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 67.1 (**CH₂-Ph**), 128.3 (**CH_{Ar}**), 128.7 (**CH_{Ar}**), 136.4 (**C_{Ar}**), 156.9 (**C=O**) ppm.

➤ **N-Carbobenzyloxydiphénylamine (138)**

Structure:



FB: C₂₀H₁₇NO₃

PM: 303,13 g.mol⁻¹

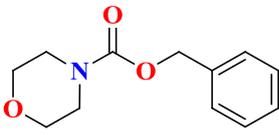
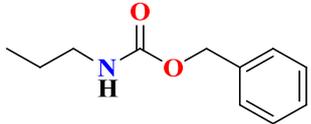
R_f: 0.85; **Éluant :** DCM/MeOH 98 :2

P_f: 101.8-108.9 °C

Aspect: Poudre Jaune

Rendement : 85 %

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

<p>IR (cm⁻¹): 2969.09 (C-H), 1707.50 (C=O), 1591.89 (C=C), 1455.02 (C-N).</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 304.2 [M + 1]⁺.</p>
<p><u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u> δ : 5.22 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.26–7.42 (m, 15H, H-Ar) ppm.</p> <p><u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u> δ : 67.6 (CH₂-Ph), 126.3 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 154.8 (C=O) ppm.</p>	
<p style="text-align: center;">➤ N-Carbobenzyloxymorpholine (142)</p>	
<p>Structure:</p> 	<p>FB: C₁₂H₁₅NO₃ PM: 221,11 g.mol⁻¹ R_f: 0.40 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2 P_f: 47-49 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 88 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 2978.20 (C-H), 1703.01 (C=O), 1545.20 (C=C), 1427.04 (C-N).</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 222.1 [M + 1]⁺.</p>
<p><u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u> δ : 3.48 (t, J = 4.9 Hz, 4H, 2CH₂-O), 3.65 (br s, 4H, 2CH₂-N), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.26–7.37 (m, 5H, H-Ar) ppm.</p> <p><u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u> δ : 44.5 (2CH₂-N), 66.5 (2CH₂-N), 67.2 (CH₂-Ph), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 155.2 (C=O) ppm.</p>	
<p style="text-align: center;">➤ N-Carbobenzyloxypropylamine (150)</p>	
<p>Structure:</p> 	<p>FB: C₁₅H₁₅NO₂ PM: 193,11 g.mol⁻¹ R_f: 0.56 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2 P_f: 36.5-40.1 °C Aspect: Cristaux Rendement : 93 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 3322.01 (N-H), 2934.67 (C-H), 1687.92 (C=O), 1541.03 (C=C), 1457.73 (C-N).</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 194.1.1 [M + 1]⁺.</p>
<p><u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u> δ : 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NH), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.21–7.36 (m, 5H, H-Ar) ppm.</p>	

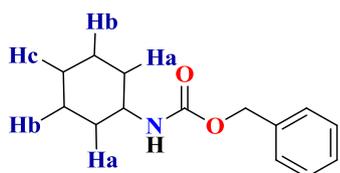
Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 11.3 (CH₃), 23.4 (CH₂-CH₃), 43.01 (CH₂-NH), 66.8 (CH₂-Ph), 128.2 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 156.6 (C=O) ppm.

➤ ***N*-Carbobenzyloxycyclohexamine (154)**

Structure:



FB: C₁₄H₁₉NO₂

PM: 233,14 g.mol⁻¹

R_f: 0.50 ; **Éluant :** DCM/MeOH 98: 2

P_f: 64-67 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 91 %

IR (cm⁻¹): 3319.19 (N-H), 2931.08 (C-H), 1686.93 (C=O), 1541.63 (C=C), 1311.19 (C-N).

MS (ESI⁺): m/z = 234.1 [M + 1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

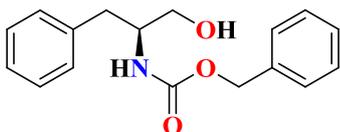
δ : 1.08-1.95 (m, 10H, CH₂), 3.49-3.52 (m, 1H, CH-NH), 4.61 (brs, 1H, NH), 5.09 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.25-7.40 (m, 5H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 24.9 (CH₂-H_a), 25.7 (CH₂-H_c), 33.6 (CH₂-H_b), 50.1 (CH-NH), 66.6 (CH₂-Ph), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 155.7 (C=O) ppm.

➤ ***(S)*-N-Carbobenzyloxyphénylalaninol (156)**

Structure:



FB: C₁₇H₁₉NO₃

PM: 285,14 g.mol⁻¹

R_f: 0.40 ; **Éluant :** DCM/MeOH 98:2

P_f: 49-52 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 85%

IR (cm⁻¹): 3352.64 (N-H, O-H), 2931.69 (C-H), 1699.70 (C=O), 1539.29 (C=C), 1475.25 (C-N).

MS (ESI⁺): m/z = 286.1 [M + 1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

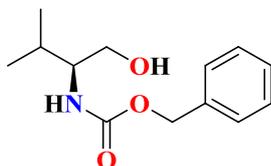
δ : 2.36 (br s, 1H, O-H), 2.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, *C-CH₂-Ph), 3.47 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.86 (br s, 1H, *C-H), 4.99 (s, 1H, N-H), 5.02 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.10-7.30 (m, 10H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 37.4 (CH₂-*CH), 54.2 (*CH), 64.0 (CH₂-OH), 66.9 (CH₂-Ph), 126.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 156.6 (C=O) ppm.

➤ (S)-N-Carbobenzyloxyvalinol (158)

Structure:



FB: C₁₃H₁₉NO₃

PM: 237,14 g.mol⁻¹

R_f: 0.33 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2

P_f: 53.7-55.1 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 83 %

IR (cm⁻¹): 3307.60 (N-H, O-H), 2958.69 (C-H), 1684.39 (C=O), 1544.88 (C=C), 1469.84 (C-N).

MS (ESI⁺): m/z = 259.7 [M + Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

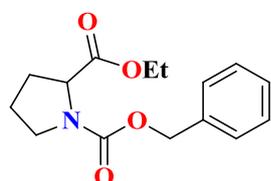
δ : 0.94-0.98 (2d, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 10.8 Hz, 6H, 2CH₃), 1.84-1.89 (m, 1H, CH-ipro), 2.18 (br s, 1H, O-H), 3.50-3.51 (m, 1H, *CH), 3.64-3.70 (m, 2H, CH₂-OH), 5.11 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.26-7.36 (m, 5H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 18.7 (CH₃), 19.7 (CH₃), 29.4 (CH-ipro), 58.8 (CH₂-OH), 64.1 (*CH), 67.1 (CH₂-Ph), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 157.3 (C=O) ppm.

➤ (S)-N-Carbobenzyloxyprolineéthylester (168)

Structure:



FB: C₁₅H₁₉NO₄

PM: 277,13 g.mol⁻¹

R_f: 0.59 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2

Aspect : Huile

Rendement : 80 %

IR (cm⁻¹): 2981.16 (C-H), 1745.10 (C=O), 1708.99 (C=O), 1542.42 (C=C), 1416.79 (C-N).

MS (ESI⁺): m/z = 278.1 [M + 1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): Mélange de rotamères

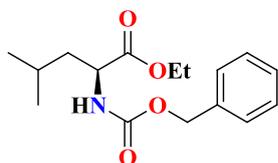
δ : 1.13 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 1.88-2.23 (m, 4H, 2CH₂-C*), 3.49-3.63 (m, 2H, CH₂-N), 4.00-4.09 (m, 1H, CH₃-CH₂), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 1H, CH₃-CH₂), 4.32 (dd, 1H, J₁ = 8.6 Hz J₂ = 3.2 Hz, *CH), 5.13-5.15 (m, 2H, CH₂-Ph), 7.29-7.35 (m, 5H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): Mélange de rotamères

δ : 14.1 (CH₃-CH₂), 14.2 (CH₃-CH₂), 23.6 (CH₂-CH₂-N), 24.3 (CH₂-CH₂-N), 30.0 (CH₂-*C), 31.0 (CH₂-*C), 46.5 (CH₂-N), 47.0 (CH₂-N), 59.1 (CH₂-CH₃), 59.4 (CH₂-CH₃), 61.1 (*CH), 61.2 (*CH), 67.0 (CH₂-Ph), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 154.4 (C=O_{cétone}), 156.0 (C=O_{cétone}), 172.7 (C=O_{ester}), 172.9 (C=O_{ester}) ppm.

➤ (S)-N-Carbobenzyloyleucineéthylester (170)

Structure:



FB: C₁₆H₂₃NO₄

PM: 293,36 g.mol⁻¹

R_f : 0.57 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2

Aspect : Huile

Rendement : 82 %

IR (cm⁻¹): 3342.19 (N-H), 2958.52 (C-H), 1722.51 (C=O), 1530.75 (C=C), 1370.25 (C-N).

MS (ESI⁺): m/z = 294.1 [M + 1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

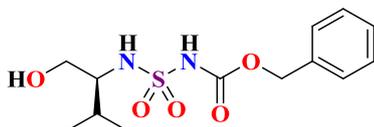
δ : 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2CH₃), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.48-1.55 (m, 1H, CH-ipro), 1.60-1.76 (m, 2H, CH₂-*C), 4.21 (q, J = 7.2, 2H, CH₂-CH₃), 4.35-4.41 (m, 1H, *CH), 5.11 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.20-5.21 (m, 1H, NH), 7.30-7.40 (m, 5H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 14.2 (CH₃-CH₂), 22.0 (CH₃), 22.9 (CH₃), 24.9 (CH-ipro), 42.0 (CH₂-C*), 52.7 (*CH), 61.4 (CH₃-CH₂), 67.0 (CH₂-Ph), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 156.1 (C=O), 173.2 (C=O_{ester}) ppm.

➤ (S)-Benzyl-N-(1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl) sulfamoylcarbamate (174)

Structure:



FB: C₁₄H₂₂N₂O₅S

PM: 316,35 g.mol⁻¹

R_f : 0.37 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2

P_f : 135°C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 80 %

IR (cm⁻¹): 3523 (O-H), 3277.10 (N-H), 1717.11 (C=O), 1463.74 (C-N), 1160.30 et 1330.15 (SO₂).

MS (ESI⁺): m/z = 339.05 [M + Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

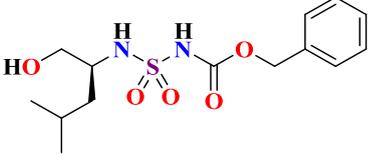
δ : 0.90 (2d, J = 8.4 Hz, 6H, 2CH₃), 1.83-1.88 (m, 1H, CH-ipro), 3.23-3.27 (m, 1H, *CH), 3.52-3.62 (2dd, J₁ = 6.5 Hz, J₂ = 4.0 Hz, J_{gem} = 11.7 Hz, 2H, CH₂-OH), 5.16 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH-*C), 7.34-7.39 (m, 5H, H-Ar), 8.01 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 17.4 (CH₃), 18.0 (CH₃), 24.2 (CH-ipro), 55.0 (*CH), 64.6 (CH₂-OH), 68.6 (CH₂-Ph), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 151.9 (C=O) ppm.

➤ (S)-Benzyl-N-(1-hydroxy-4-méthylpentan-2-yl) sulfamoylcarbamate (176)

Chimie Des Groupements Protecteurs Concept Et Travaux Personnels

Structure: 	FB: C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ S PM: 330,12 g.mol ⁻¹ R_f: 0.34 ; Éluant : DCM/MeOH 98:2 P_f: 121°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 82%
IR (cm⁻¹): 3538 (O-H), 3290.02 (N-H), 1695.12 (C=O), 1455.63 (C-N), 1175.56 et 1345.20 (SO₂).	MS (ESI⁺): m/z = 353.02 [M + Na] ⁺ .
<p><u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u></p> <p>δ : 0.85 (2d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 6H, 2CH₃-CH₂), 1.24-1.37 (m, 1H, CH₂-CH ipro), 1.67-1.70 (m, 1H, CH-ipro), 3.41-3.63 (2dd, <i>J</i>₁ = 5.4 Hz, <i>J</i>₂ = 3.3 Hz, <i>J</i>_{gem} = 11.3 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.48-3.51 (m, 1H, *CH), 5.15 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, NH-*C), 7.35-7.42 (m, 5H, H-Ar), 8.06 (s, 1H, NH) ppm.</p> <p><u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u></p> <p>δ: 22.0 (CH₃), 22.8 (CH₃), 24.3 (CH-ipro), 40.9 (CH₂-CH-ipro), 55.0 (*CH), 64.6 (CH₂-OH), 68.6 (CH₂-Ph), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 151.8 (C=O) ppm.</p>	

7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur la chimie des groupements protecteurs de la fonction amine.

Dans la littérature, la benzyloxycarbonylation est la méthode la plus répandue pour la protection d'amines, mais la régénération des composés protégés nécessite généralement des traitements acides ainsi que des purifications contraignantes qui peuvent induire des dommages fonctionnels.

L'étude que nous avons menée sur la protection des amines nous a permis de développer une vision générale sur les différentes méthodes de protection décrites dans la littérature. Dans cette optique, nous avons développé une méthode alternative verte pour la protection d'amines avec le Cbz-Cl, en utilisant des irradiations micro-ondes dans des temps courts avec des bons rendements sans l'utilisation des solvants organiques.

PARTIE 01 : CHAPITRE 03

*Développement De Nouvelles Voies D'accès
Aux Produits Phosphorylés Via La Réaction
De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/
Abramov*

1. Généralités sur les composés phosphorylés

La chimie du phosphore est une science très ancienne et prolifique vu les diverses propriétés de cet élément. Sa technologie et ses applications scientifiques sont nombreuses, elles ont pris un grand essor ces dernières années.¹³⁰

Le phosphore joue un rôle de tout premier plan dans la chimie du vivant, entrant aussi bien dans la composition des lipides, d'acides nucléiques ou des tissus osseux. Le phosphore est un élément structural essentiel de l'ADN et de l'ARN, autrement-dit c'est un élément intégral des acides nucléiques, des nucléotides, des phospholipides, et de plusieurs protéines. Il peut intervenir presque dans toutes les réactions chimiques cellulaires et participe aussi à l'absorption et la transformation de certains nutriments. Par exemple, l'ATP¹³¹ (l'adénosine triphosphate) et le NADH¹³² (nicotinamide adénine dinucléotide) (**Figure 17**).

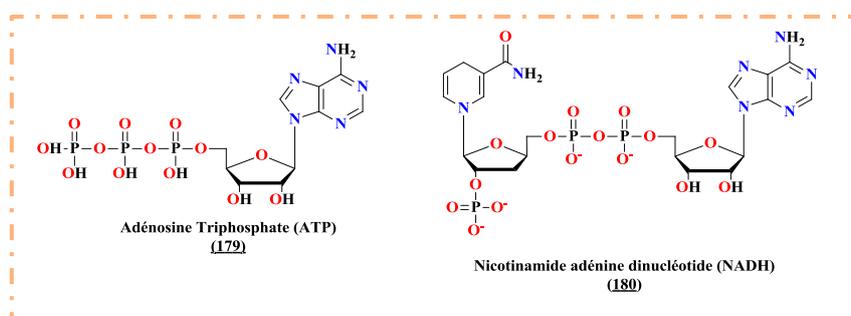


Figure 17. Composés biologiques contenant le phosphore

Les organophosphonates ont trouvé une grande gamme d'applications dans les domaines agricoles, chimie médicinale et également comme intermédiaires synthétiques à cause de leurs propriétés biologiques et physiques.¹³³

Cette catégorie est caractérisée par une stabilité chimique excellente et une très bonne solubilité dans l'eau, ce qui permet leur usage quotidien dans l'industrie tels que la production de l'huile, la formulation des détergents, agents détartrants et dans l'inhibition de la corrosion.¹³⁴ Les phosphonates possédant un hétéroatome (azoté ou oxygéné) en position α ont attiré beaucoup d'attention ces dernières années ; car ils interviennent dans plusieurs processus biologiques.¹³⁵

¹³⁰ R. M. Richardson, *New Synthesis and Reactions of Phosphonates*, University of Iowa, **2012**.

¹³¹ D. E. C. Corbridge, *Phosphorus: An Outline of Its Chemistry, Biochemistry and Technology*, 4th Ed, Elsevier: New York, **1990**.

¹³² F. Palacios, C. Alonso, J. M. D. L. Santos, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 899.

¹³³ X. Raom Z. Songm I. Hem, *Heteroat. Chem.*, **2008**, *19*, 512.

¹³⁴ G. M. Kosolapoff, *Organophosphorus Compounds*, Jhon Wiley & Sons, New York, **1950**.

¹³⁵ A. D. F. Toy, *Phosphorus Chemistry in Everyday Living*, Am. Chem. Soc., D. C. Washington, **1976**.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

Ces dernières années, la synthèse des composés aminophosphonates et hydroxyphosphonates a suscité un intérêt particulier qui donne lieu à une gamme diverse de réactions et permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités.

Plusieurs travaux ont été développés au sein de notre laboratoire, qui décrivent la synthèse de nouvelles structures contenant des phosphonates (**181**, **182**, **183**)¹³⁶ avec différents motifs (**Figure 18**).

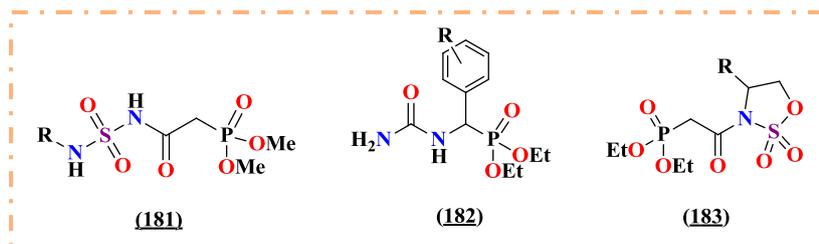


Figure 18. Composés phosphorylés synthétisés au sein de notre laboratoire

Dans la continuité des travaux réalisés par notre laboratoire, nous présentons dans ce troisième et dernier chapitre de cette partie quelques éléments bibliographiques sur la chimie des phosphonates en général et particulièrement les acides α -aminophosphoniques et les α -hydroxyphosphonates.

La présentation de cette chimie permet de mieux cerner les enjeux de notre étude. La suite de ce chapitre montrera comment nous sommes parvenus, par une optimisation méthodique des conditions expérimentales des réactions de *Kabachnik-Fields* et *Pudovik-Abramov*. L'étude réalisée a abouti à la mise au point d'une méthode générale pour la synthèse des phosphonates.

2. Mise au point bibliographique

2.1. Les phosphonates

Les acides phosphoniques (**185**) et les Phosphonates (**184**) sont des composés organiques contenant les motifs C-PO(OH)₂ ou groupes C-PO(OR)₂ (où R = alkyle, aryle) respectivement (**Figure 19**). Les phosphonates représentent une classe importante de composés organophosphorés. L'utilisation des phosphonates dans une variété d'applications est un axe de recherche important comme en témoignent les nombreuses publications qui paraissent chaque année.

¹³⁶ a) A. Bouzina, M. Berredjem, S Bouacidab, H. Merazig, N. E. Aouf, *RSC. Adv.*, **2015**, 5, 46272. b) H. K'tir, Z. Aouf, T. Otea Souk, R. Zerrouki, M. Berredjem, N.E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2016**, 192, 555. c) W. Boufas, H. Cheloufi, F. Bouchareb, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2014**, 189, 587.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

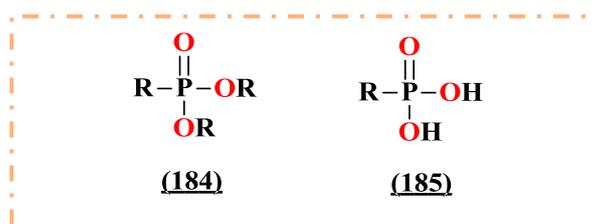


Figure 19. Structure générale du phosphonate et de l'acide phosphonique

L'acide 2-aminoéthylphosphonique ou la ciliatine (186) (Figure 20) est le premier phosphonate naturel isolé à partir de la flore du rumen de mouton, décrit par Kandatsu et Horiguchi en 1959.¹³⁷ Ce composé est biologiquement intéressant car il possède des propriétés neuro-modulatrices et s'avère être un inhibiteur de la β -alanine et de la taurine au niveau du cortex cérébral. Ces résultats menés à la découverte d'une multitude de phosphonates naturels à partir d'un certain nombre de sources comprenant des champignons, des bactéries et aussi bien des micro-organismes.¹³⁸ L'homologue de la ciliatine (187) est préparé par synthèse, il est également actif sur le système nerveux central.

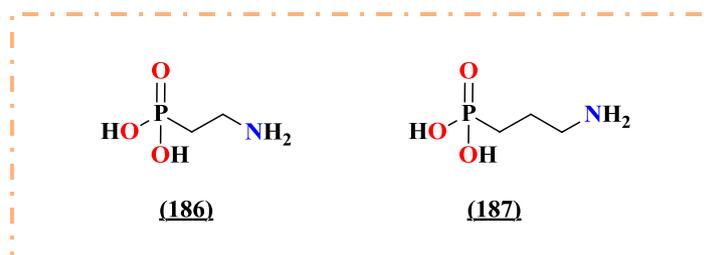


Figure 20. La formule de ciliatine et son homologue

2.1.1. Propriétés et utilisation des phosphonates

À ce jour, seulement une vingtaine de phosphonates naturels ont pu être isolés et caractérisés. Ces molécules ont été extraites de microorganismes mais aussi d'animaux terrestres et aquatiques. Cette rareté les rend uniques puisque la plupart d'entre eux présentent une activité biologique importante et intéressante. Leur activité serait liée à la nature relativement inerte du lien C-P mais aussi aux similitudes physiques entre les groupements acides phosphoniques, les phosphates et les acides carboxyliques. D'autres part, les applications dans lesquelles les phosphonates synthétisés ont été utilisés sont innombrables.

¹³⁷ M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature.*, **1959**, 184, 901.

¹³⁸ a) H. Seto, S. Imai, T. Tsuruoka, A. Satoh, M. Kojima, S. Inouye, T. Sasaki, N. Otake, *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 1719. b) S. N. Thompson, R. W. K. Lee, *J. Parasit.*, **1985**, 71, 652. c) H. M. Seidel, S. Freeman, H. Seto, J. R. Knowles, *Nature.*, **1988**, 335, 457.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

2.1.1.1. Application des phosphonates en industrie

Les phosphonates jouent un rôle important en tant qu'inhibiteurs de corrosion dans les systèmes de refroidissement d'eau.¹³⁹ De plus, leur capacité à complexer certains métaux font d'eux d'excellents ligands, ces complexes sont utilisés comme stabilisateurs dans les procédés d'oxydation associés aux industries de la pâte, du papier et du textile.¹⁴⁰ En outre, les phosphonates sont utilisés comme des ignifugeants de plastiques comprenant le polystyrène, l'acrylonitrile et le méthacrylate de méthyle.¹⁴¹ Par ailleurs et dans le domaine industriel, les phosphonates ont un rôle marquant en tant que pesticides 'substances destinées à prévenir, détruire, repousser ou atténuer tout organisme nuisible',¹⁴² herbicides tels que le glyphosate (188) et le composé (189),¹⁴³ insecticides tels que le butonate (190) et le trichlorfon (191) et des fongicides tels que l'*O,O*-bisphénylméthylphosphonate (192, Figure 21).¹⁴⁴

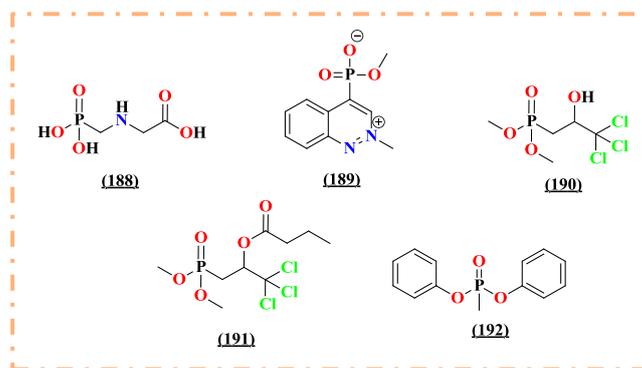


Figure 21. Utilisation des phosphonates comme herbicides, insecticides et fongicides

2.1.1.2. Application des phosphonates en médecine

Bien qu'ayant un avantage pharmacologique principalement attirant, les phosphonates ont motivé l'intérêt des chercheurs et le nombre d'études concernant leur synthèse ou leur activité biologique ne cesse de croître. Les phosphonates ont été largement étudiés comme de puissants agents antiviraux. En outre, les nucléosides contenant des phosphonates ont montré un potentiel thérapeutique en tant qu'espèces pathogènes.¹⁴⁵ Par exemple, le Ténofovir (193) est utilisé comme traitement contre le VIH chez les humains, il est aussi efficace dans le

¹³⁹ a) T. Bailly, R. Burgada, T. Prange, M. Lecouvey, *Tetrahedron. Lett.*, **2003**, 44, 189. b) H. Fleisch, *Der. Orthopäde.*, **2007**, 36, 103.

¹⁴⁰ B. Nowack, *Water. Research.*, **2003**, 37, 2533.

¹⁴¹ D. Price, L. K. Cunliffe, K. J. Bullett, T. R. Hull, G. J. Milnes, J. R. Ebdon, B. J. Hunt, P. Joseph, *Polym. Degrad. Stab.*, **2007**, 92, 1101.

¹⁴² R. Calvet, *Les Pesticides dans le Sol: Conséquences Agronomiques et Environnementales*, France Agricole Editions, **2005**.

¹⁴³ B. Grant, D. Guest, *Biol. Rev.*, **2008**, 66, 159.

¹⁴⁴ K. R. Roy, S. J. Eugene, K. V. Nidiry, B. Sachchidananda, L. Bhanooduth, B. J. Singh, *Agric. Food. Chem.*, **1996**, 44, 3971.

¹⁴⁵ M. K. Bigsterbosch, L. J. Smeijsters, T. J. Berkel, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1998**, 42, 1146.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

traitement de l'hépatite B (VHB).¹⁴⁶ L'Adéfovir (**194**), est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse qui a montré une activité antirétrovirale contre les virus, y compris le virus de l'herpès et l'hépatites C.¹⁴⁷ tandis que le Cidofovir (**195**) est un médicament antiviral, fait partie aussi de la famille des phosphonates nucléotidiques, analogue de la cytosine. Il inhibe la réplication virale en bloquant la synthèse de l'ADN par l'ADN polymérase virale.¹⁴⁸ (Figure 22)

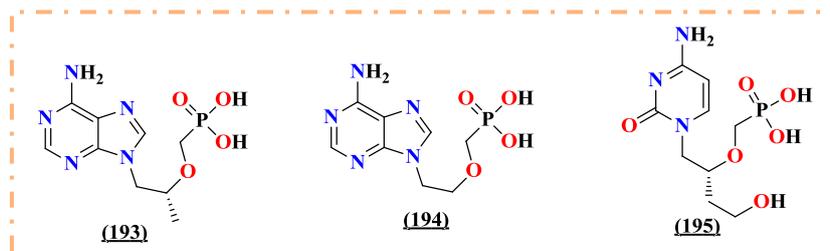


Figure 22. Dérivés des phosphonates utilisés en clinique

Parmi les phosphopeptides suscitant un fort intérêt, les phosphono-peptides C-terminaux, ce sont les analogues stricts des peptides naturels où une fonction acide phosphonique remplace une entité acide carboxylique. Certains d'entre eux ont déjà conduit à des essais cliniques très intéressants : il s'agit notamment des dérivés de l'acide 1-aminoéthylphosphonique (**196**) en particulier l'alafosfaline (**197**). Ce dernier est un antibiotique à large spectre d'activité, il a une capacité à inhiber la biosynthèse de la paroi cellulaire.¹⁴⁹ Il s'est avéré potentiellement utile dans les traitements gastro-entérites et des infections bactériennes des voies urinaires.¹⁵⁰ (Figure 23).

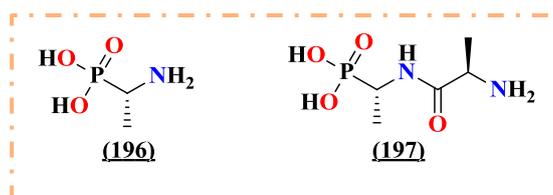


Figure 23. Structures chimiques de l'acide 1-aminoéthylphosphonique et l'alafosfaline

Des composés phosphorés contenant des hétérocycles tels que : les oxaphospholes (**198**), l'oxaphosphinine (**199**) et le vinyloxaphosphinine phosphonate (**200**) ont été décrits comme agents anti-inflammatoires puissants.¹⁵¹

¹⁴⁶ E. De Clercq, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2003**, *16*, 569.

¹⁴⁷ X. C. Sheng, H. Pyun, K. Chaudhary, J. Wang, E. Doerffler, M. Fleury, D. McMurtie, X. Chem, W. E. Delaney, C. U. Kim, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3453.

¹⁴⁸ P. J. Rothwell, G. Waksman, *Adv. Protein. Chem.*, **2005**, *71*, 401.

¹⁴⁹ H. B. Maruyama, M. Aisawa, T. Sawada, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1979**, *16*, 444.

¹⁵⁰ F. E. Hahn, *Naturwissenschaften*, **1981**, *68*, 90.

¹⁵¹ W. M. Abdou, A. A. Kamel, A. A. Shaddy, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5217.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

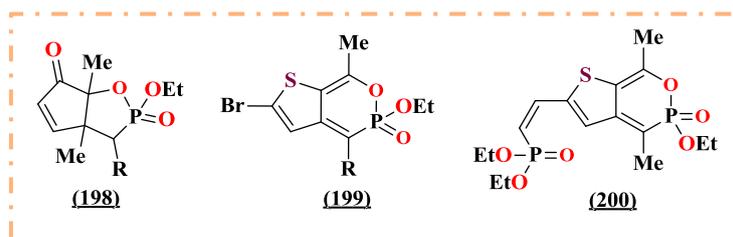


Figure 24. Structures chimiques des anti-inflammatoires contenant le motif phosphonate

Durant la dernière décennie, des études ont montré une excellente activité antidépressive et antibiotique de 2-aminométhylcyclopropyl-phosphonate (**201**) et de l'acide 2-[(N-hydroxy) carbamoylméthylcyclopropyl] phosphonique (**202**) respectivement.¹⁵² Par ailleurs, le diéthyl-1-amino-2-vinylcyclopropane-1-phosphonate (**203**) est employé en tant qu'inhibiteur de protéase du VHC.¹⁵³

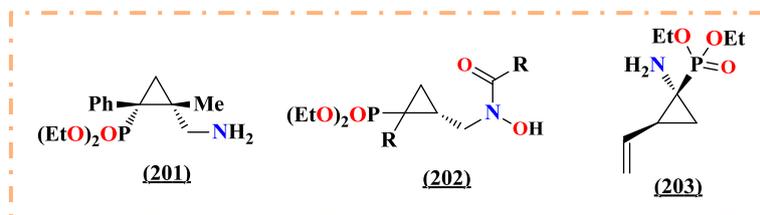


Figure 25. Structures chimiques des cyclopropylphosphonates

2.1.2. Préparation des phosphonates

Comme il est décrit dans les paragraphes précédents, les phosphonates jouent divers rôles dans l'industrie et en médecine, en plus d'être des réactifs chimiques utiles dans plusieurs d'applications synthétiques.¹⁵⁴ Il existe plusieurs approches pour la synthèse de phosphonates qui se focalisent sur la formation de la liaison C-P.

2.1.2.1. Réaction de Michaelis-Arbuzov

Il existe de nombreuses approches synthétiques envisageables pour accéder aux phosphonates. La méthode la plus utilisée est la réaction de *Michaelis-Arbuzov* (la réaction a été découverte par *August Michaelis* en 1898,¹⁵⁵ et largement explorée en détail par *Aleksandr Arbuzov*).¹⁵⁶ Cette réaction chimique est effectuée entre un tri-alkyle phosphite et un halogénure d'alkyle (**Schéma 41**).

¹⁵² A. El-Gokha, G. Maas, *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 2849.

¹⁵³ H. J. Pyun, K. Chaudhary, J. R. X. Somoza, C. Sheng, C. U. Kim, *Tetrahedron. Lett.*, **2009**, 50, 3833.

¹⁵⁴ P. Savignac, B. Iorga, *Modern Phosphonates Chemistry*, CRC, New York, **2003**.

¹⁵⁵ A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31, 1048.

¹⁵⁶ A. E. Arbuzov, *Russ. J. Phys. Chem. Soc.*, **1906**, 38, 687.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

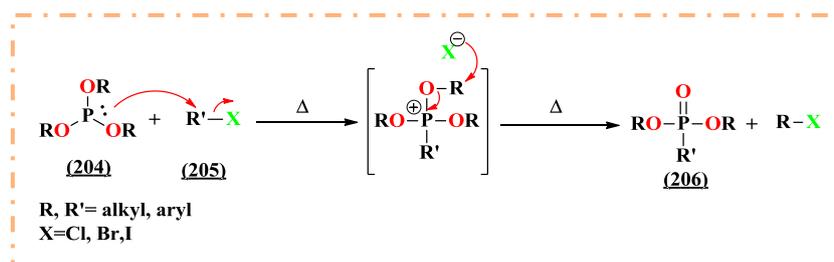


Schéma 41. Réaction de *Michaelis-Arbuzov*

Le doublet non-liant du phosphite (204) attaque l'halogénure d'alkyle (205) par une substitution nucléophile et forme un trialkoxyphosphonium comme intermédiaire, l'anion halogénure capte un des alkyles de l'intermédiaire pour former le phosphonate (206) et un halogénure d'alkyle. La réaction de *Michaelis-Arbuzov* a été décrite sur un grand nombre de composés halogénés tels que : les halogénures aliphatiques, aromatiques, chlorures d'acyle...etc.

2.1.2.2. Réaction de *Michaelis-Becker*

Les phosphonates peuvent également être synthétisés par la réaction de *Michaelis-Becker*, décrite pour la première fois en 1897. Cette réaction est réalisée par l'alkylation du dialkylphosphite (207) avec des halogénures d'alkyles (208) en présence d'une base forte dans un solvant apolaire (Schéma 42).¹⁵⁷

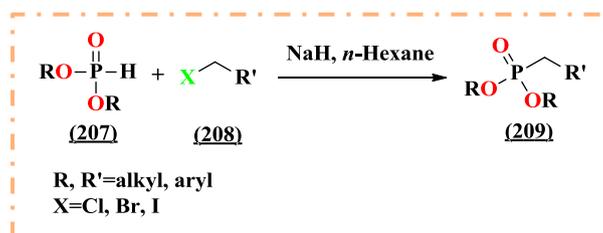


Schéma 42. Réaction de *Michaelis-Becker*

2.1.3. Réactivité des phosphonates

Les phosphonates sont considérés comme des intermédiaires essentiels dans la synthèse de différents composés biologiquement actifs, y' compris de nombreux produits naturels.¹⁵⁸ Le caractère fortement polaire du groupement phosphorylé des phosphonates est largement responsable de la réactivité de cette classe de composés, ce qui le rend très utile dans diverses applications synthétiques.

¹⁵⁷ A. Michaelis, T. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1897**, 30, 1003.

¹⁵⁸ P. Balczewski, M. Mikolajczyk, *Top. Curr. Chem.*, **2003**, 223, 161.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

2.1.3.1. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

Un exemple illustrant la réactivité des phosphonates, la réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons* HWE est l'une des méthodes les plus utilisées pour l'oléfination du carbonyle. Cette réaction est décrite pour la première fois par *Leopold Horner* en 1958,¹⁵⁹ avec le travail supplémentaire de *William Wadsworth* et *William Emmons* en 1961,¹⁶⁰ la réaction d'oléfination *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE) est née. La réaction entre l'alkylphosphonate (211) et un composé carbonylé (210) s'effectue par un mécanisme similaire à la réaction de *Wittig*, permet la formation d'un ester α, β -insaturé (212) en présence d'hydruure de sodium (Schéma 43).

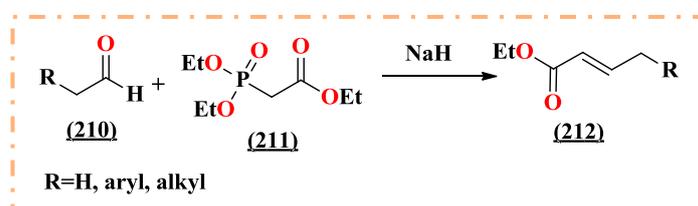


Schéma 43. Réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons*

2.1.3.2. Réaction de Diels-Alder incorporant un phosphonate d'acyle

Evans et ses collaborateurs ont utilisé des acylphosphonates α, β -insaturés dans les conditions de la réaction d'hétéro *Diels-Alder*,¹⁶¹ ils ont réussi à convertir l'acylphosphonate (213) en vinylphosphonate cyclique (216) par son interaction avec l'éther vinylique (214) en présence de catalyseur (215). Cette stratégie a fourni le vinyl phosphonate cyclique avec un bon rendement et une excellente stéréosélectivité. L'efficacité de la cycloaddition des alcènes est due à la nature du groupement phosphonate électroattracteur comme le montre le Schéma 44.

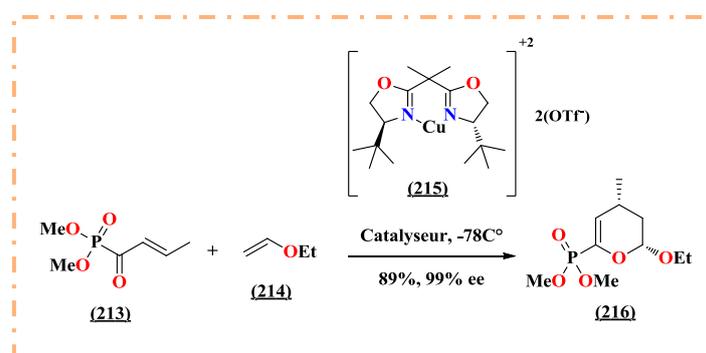


Schéma 44. Synthèse du vinylphosphonate cyclique par la réaction de *Diels-Alder*

¹⁵⁹ L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 61.

¹⁶⁰ W. S. J. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733.

¹⁶¹ D. F. Evans, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4895.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

2.1.4. Dérivés des phosphonates

Selon leurs intérêts et leurs importances dans l'industrie et dans la vie quotidienne les principales phosphonates sont classés comme suit :

- Les acides α -aminophosphoniques.
- Les bisphosphonates.
- Les epoxyphosphonates.
- Les α -hydroxyphosphonates.
- Les poly (alkylène H-phosphonates).
- Les nucléosides H-phosphonates.

En raison des caractéristiques mentionnées précédemment, la synthèse des acides α -aminophosphoniques et les α -hydroxyphosphonates est d'une importance considérable. Nos travaux de recherche qui seront présentés par la suite ont comme objectif ultime le développement d'une méthodologie de synthèse de ces composés.

2.2. La chimie des acides α -aminophosphoniques

Les aminoacides ont un rôle principal dans la chimie de la vie, ce sont des unités structurales de base des peptides et des protéines, ils ont conduit à d'intenses recherches de leurs mimétiques. Une classe importante de ces mimétiques est formée par les acides aminophosphoniques, définis comme étant des analogues des aminoacides dans lesquelles la fonction carboxylique est remplacée par une fonction phosphonique. Leur toxicité négligeable *vis-à-vis* des analogues et le fait qu'ils miment les aminoacides rendent ces composés extrêmement importants car ils concurrencent les fonctions carboxyliques dans le site actif des enzymes et des récepteurs cellulaires. Bien qu'étant des bio-isostères, ces molécules ont des propriétés physicochimiques différentes. Les acides phosphoniques diffèrent des acides carboxyliques par leur encombrement, leur géométrie et leur acidité. En effet, l'atome de phosphore a un rayon plus grand que celui de l'atome de carbone, l'acide carboxylique a une géométrie trigonale plane alors que l'acide phosphonique a une géométrie tétraédrique, l'acide phosphonique est plus acide que l'acide carboxylique d'environ trois unités de pKa.

2.2.1. Intérêt pharmacologique d' α -aminophosphonates

La chimie des α -aminophosphonates nourrit également la recherche pharmacologique et trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules bioactives et de produits naturels. Ils sont considérés comme une classe importante de composés phosphorylés, car ils présentent plusieurs activités biologiques intéressantes.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

2.2.1.1. Activité anticancéreuse d' α -aminophosphonates

De nombreux dérivés d' α -aminophosphonates ont présenté un index thérapeutique étendu contre différents types de cancer.¹⁶²

De nouveaux α -aminophosphonates ont été synthétisés à partir du produit naturel de la déhydroabiétylamine di-terpénique (Leelamine) par Xiaoping et al.¹⁶³ Ces dérivés ont été testés sur des cellules tumorales de foie (SMMC7721). Les résultats ont montré que les composés **217**, **218** et **219** (Figure 26) présentent des activités élevées même à de très faibles concentrations. Cela montre que les α -aminophosphonates avec un atome de fluor ou un groupe nitro lié à un cycle benzylique présentent des activités élevées par rapport aux autres dérivés.

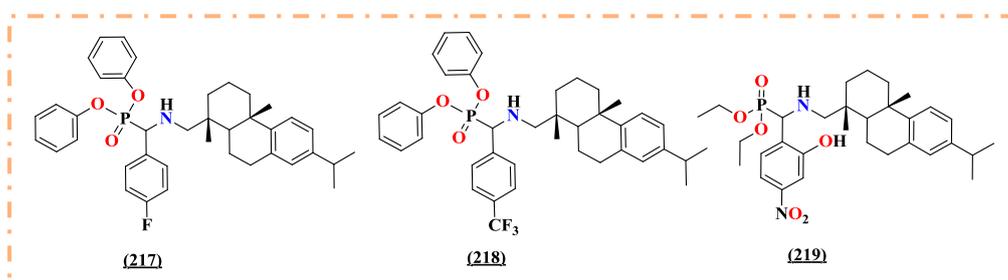


Figure 26. α -aminophosphonates à activité anticancéreuse

2.2.1.2. Activité antibactérienne et antifongique d' α -aminophosphonates

Une nouvelle classe d' α -aminophosphonates contenant le carbazole dans leurs structures a été évaluée pour son activité antibactérienne *in vitro vis-à-vis* des bactéries *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 à Gram-positif et *Escherichia coli* ATCC-25922 à Gram-négative.¹⁶⁴

Tous les composés testés ont présenté une activité antibactérienne modérée en comparaison avec le composé de référence (pénicilline G) par contre les composés (**220**) et (**221**) ont montré une activité supérieure à celle de la référence.

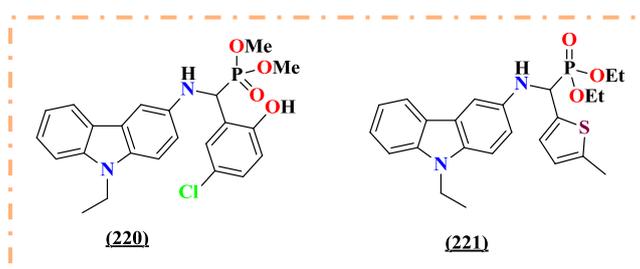


Figure 27. α -aminophosphonates contenant le carbazole à activité antibactérienne

¹⁶² X. C. Huang, M. Wang, Y. M. Pan, X. Y. Tian, H. S. Wang, Y. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 5283.

¹⁶³ R. Xiaoping, S. Zhanqian, H. Ling, *Heteroatom. Chem.*, **2008**, 19, 512.

¹⁶⁴ S. S. Reddy, V. K. Rao, B. S. Krishna, C. S. Reddy, P. V. Rao, C. N. Raju, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2011**, 186, 1411.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

D'autres composés de la même série possèdent une activité antifongique très importante contre les champignons de type *Aspergillus niger* et *Aspergillus oryzae* comparativement à ceux de la pénicilline G (**Figure 28**).

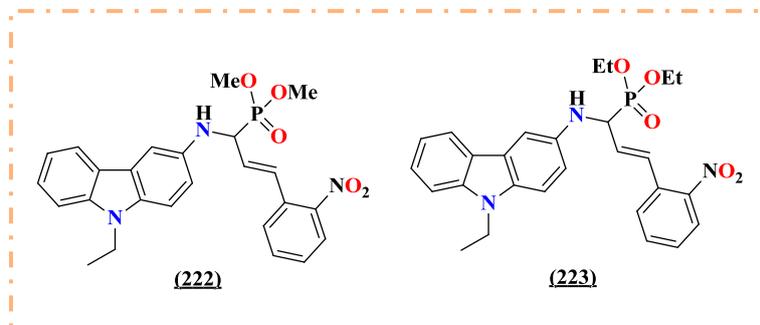


Figure 28. α -aminophosphonates dérivés de carbazole à activité antifongique

2.2.1.3. Activité antivirale d' α -aminophosphonates

En 2011 l'équipe de Yang.¹⁶⁵ a décrit la synthèse et l'activité antivirale des α -aminophosphonates contenant le motif pyridazine. Les essais biologiques préliminaires indiquent que les composés synthétisés ont une activité modérée contre le virus de la mosaïque du tabac (TMV). Il a été trouvé que le composé (**224**, **Figure 29**) avait un bon effet d'inactivation *in vivo* contre le TMV, avec un taux d'inhibition de 81%.

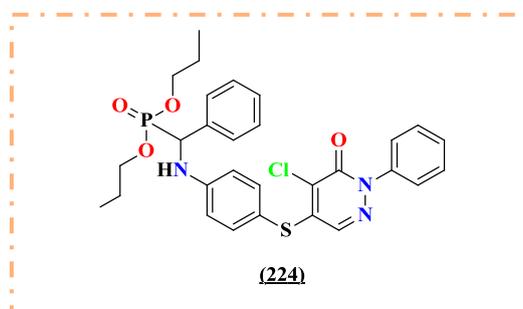


Figure 29. α -aminophosphonate contenant le motif pyridazine à activité antiviral

2.2.2. Réactivité d' α -aminophosphonates

Les α -aminophosphonates chiraux constituent en outre de bons catalyseurs d'aldolisation asymétrique. La co-catalyse par des bases organiques (DBU, DBN, TMG) permet d'augmenter la sélectivité *syn* jusqu'à des excès énantiomériques de 99% tout en utilisant de faibles quantités de catalyseur.¹⁶⁶

¹⁶⁵ J. Zhou, H.T. Fan, B. A. Song, L. H. Jin, P. S. Bhadury, D.Y. Hu, S. Yang, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2011**, 186, 81.

¹⁶⁶ P. Dinér, M. Amedjkouh, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2091.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

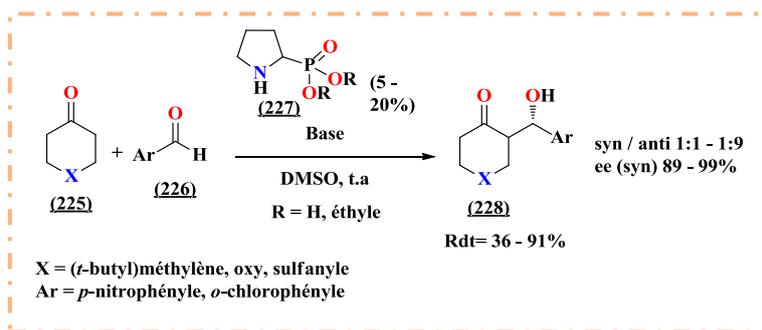


Schéma 45. Aldolisation asymétrique en présence des α -aminophosphonates chiraux

En 2008,¹⁶⁷ la même équipe a décrit une autre classe de produits par l'addition de Michael de nitroalcanes (230) sur des cétones cycliques α - β insaturés (229) basée sur l'utilisation du même catalyseur chiral. La réaction est effectuée dans le THF en milieu basique à température ambiante (Schéma 46).

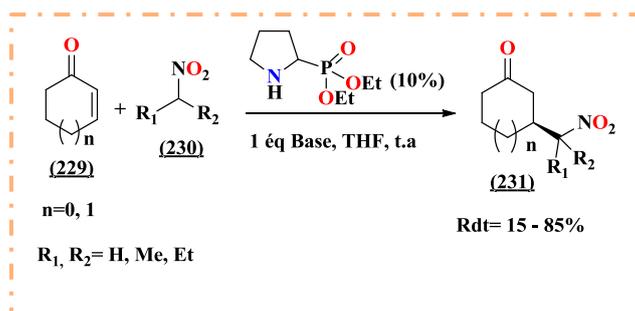


Schéma 46. Addition de Michael catalysée par l' α -aminophosphonate

Cette étude a montré que l'utilisation d' α -aminophosphonate en faible quantité s'avère être une meilleure espèce catalytique et des énantiosélectivités moyennes ont été obtenues pour les produits résultants.

2.2.3. Méthodes de synthèse d' α -aminophosphonates

La synthèse de dérivés α -aminophosphonates a suscité un intérêt croissant en chimie organique en raison de leur activité biologique et pharmacologique.¹⁶⁸ De nombreuses stratégies ont été développées pour synthétiser des α -aminophosphonates de différents natures.¹⁶⁹

¹⁶⁷ M. Malmgren, J. Granander, M. Amedjkouh, *Tetrahedron. Asym.*, **2008**, 19, 1934.

¹⁶⁸ P. Kafarski, B. Lejczak, *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acides. Chemistry and Biological Activity*, V. P. Kukhar, H. R. Hudson, Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, **2000**.

¹⁶⁹ a) S. Bhagat, A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1263. b) R. A. Cherkasov, V. I. Galkin, *Russ. Chem. Rev.*, **1998**, 67, 857.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

Parmi ces stratégies, la réaction de *Kabachnik-Fields* constitue une méthode de choix pour la synthèse d' α -aminophosphonates. Cette réaction, indépendamment découverte par *Kabachnik* et *Medved*¹⁷⁰ et par *Fields*¹⁷¹ en 1952, est une réaction à trois composants s'effectuant en 'one pot' (**Schéma 47**). Elle est réalisée à partir d'une amine, d'un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et d'un dérivé hydrophosphorylé. Cette réaction peut être conduite en présence ou en absence de solvant et de catalyseur et le dérivé hydrophosphorylé le plus utilisé est un hydrogénophosphonate de dialcyle.¹⁷²

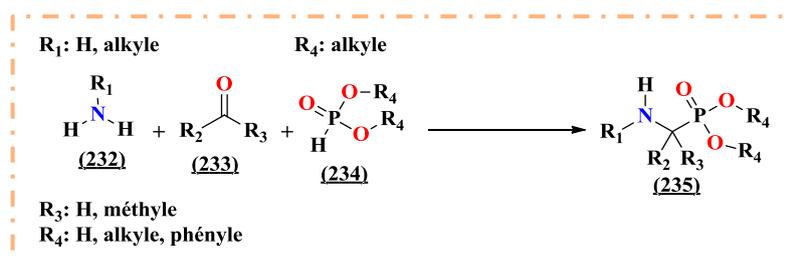


Schéma 47. Schéma général de la réaction de *Kabachnik-Fields*

Dans certains cas, la réaction *Kabachnik-Fields* est réalisée sans catalyseur.¹⁷³ Cependant, dans la plupart des cas, l'usage d'acides comme des bases permet d'améliorer les conditions de la réaction.¹⁷⁴ De nombreux acides ont été utilisés, comme le triflate d'aluminium (III) ou de magnésium,¹⁷⁵ le trichlorure d'indium,¹⁷⁶ le sulfate de magnésium,¹⁷⁷ la silice,¹⁷⁸ l'acide trifluoroacétique...etc.¹⁷⁹

Bien que plusieurs mécanismes aient été proposés, le mécanisme réactionnel de la réaction de *Kabachnik-Fields* n'est, à l'heure actuelle, pas complètement élucidé.^{150b} Il semble que le mécanisme dépende de la nature des réactifs.¹⁸⁰ Deux mécanismes généraux ont été proposés (**Schéma 48**) qui se distinguent par l'ordre dans lequel se font les deux étapes. La proposition a consisté en une condensation de l'amine sur le composé carbonyle suivie de l'hydrophosphorylation de l'imine intermédiaire pour obtenir l' α -aminophosphonate, cette

¹⁷⁰ a) M. Kabachnik, T. Medved, *Dokl. Acad. Nauk SSSR*, **1952**, 83, 689. b) M. Kabachnik, T. Medved, *Chem. Abstr.*, **1953**, 47, 2724.

¹⁷¹ E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1528.

¹⁷² a) G. D. Tibhe, S. L. Rivera, E. V. Díaz, O. G. Barradas, M. Ordoñez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 34, 6573. b) G. Keglevich, A. Szekrényi, *Lett. Org. Chem.*, **2008**, 5, 616.

¹⁷³ a) S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu, S. S. Shameem, B. Saritha, S. J. Prakash, *Synlett.*, **2003**, 505. b) H. Takahashi, M. Yoshioka, N. Imai, K. Onimura, S. Kobayashi, *Synthesis.*, **1994**, 763.

¹⁷⁴ J. Lukszo, R. Tyka, *Synthesis.*, **1977**, 239.

¹⁷⁵ H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Synthesis.*, **2004**, 2692.

¹⁷⁶ B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1141.

¹⁷⁷ E. D. Matveeva, T. A. Podrugina, E. V. Tishkovskaya, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *Synlett.*, **2003**, 2321.

¹⁷⁸ B. Kaboudin, A. Rahmani, *Synthesis.*, **2003**, 2705.

¹⁷⁹ T. Akiyama, M. Sanada, K. Fuchibe, *Synlett.*, **2003**, 1463.

¹⁸⁰ J. Marina, S. Laura, M. Zeljko, V. Marijana, T. Piotro, T. B. Ljerka, *Lett. Org. Chem.*, **2009**, 6, 11.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/Fields Et Pudovik/Abramov

deuxième étape correspondant à la réaction de Pudovik.¹⁸¹ Cette réaction est peut-être catalysée par diverses bases,¹⁸² ou divers acides de Lewis comme le chlorure de diméthylaluminium,¹⁸³ le tri-fluorure de bore,¹⁸⁴ le tétrachlorure d'étain.¹⁸⁵ Dans la proposition B, l' α -aminophosphonate est formé par une hydroxyphosphorylation de l'hydrogénophosphonate de di-alkyle sur le composé carbonylé, qui constitue une réaction d'Abramov,¹⁸⁶ suivie de l'amination de l'hydroxyphosphonate intermédiaire.

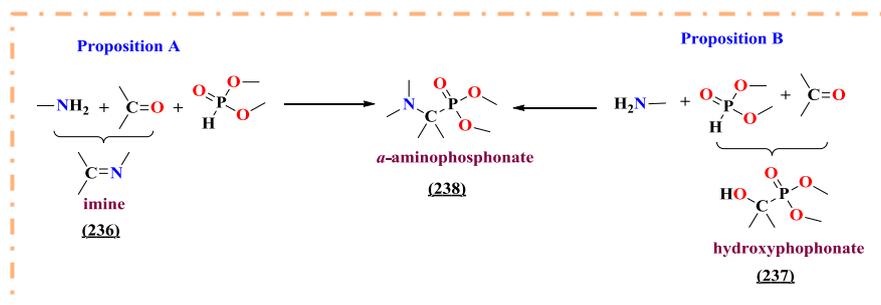


Schéma 48. Proposition du mécanisme de la réaction de Kabachnik-Fields

Une autre modification de la réaction de Kabachnik-Fields utilise des dialkylphosphites silylés, générés *in situ*, qui jouent le rôle de nucléophile.¹⁸⁷ Des chlorures de phosphore et des acides phosphoriques inorganiques sont également utilisés. Il est également possible d'ajouter des trialkylphosphites sur des imines¹⁸⁸ ou des sels d'iminium,¹⁸⁹ selon des réactions de type Arbuzov.

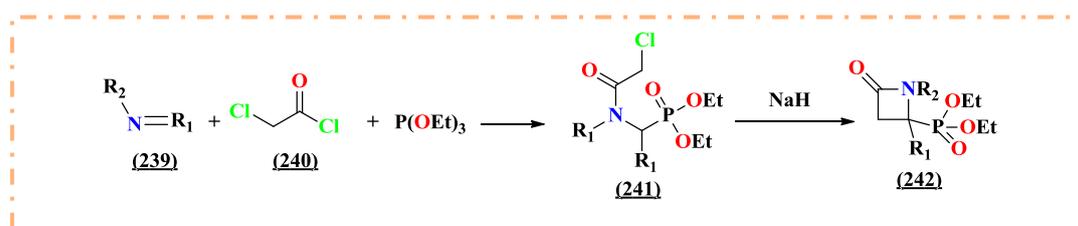


Schéma 49. Synthèse d' α -aminophosphonates selon la réaction d'Arbuzov

¹⁸¹ A. N. Pudovik, *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **1952**, 83, 865.

¹⁸² a) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9377. b) A. Keplacz, A. Zwierzak, *Tetrahedron. Lett.*, **2002**, 43, 1079.

¹⁸³ S. Doye, *Synlett.*, **2004**, 1653.

¹⁸⁴ I. Schlemminger, A. Willecke, W. Maison, R. Koch, A. Lützen, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans I.*, **2001**, 2804.

¹⁸⁵ S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis.*, **1992**, 90.

¹⁸⁶ a) V. S. Abramov, *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **1950**, 73, 487. b) V. S. Abramov, *Chem. Abstr.*, **1951**, 45, 2855.

¹⁸⁷ a) K. Afarinkia, C. W. Rees, J. I. G. Cadogan, *Tetrahedron.*, **1990**, 46, 7175. b) M. Panunzio, *Tetrahedron. Asymmetry.*, **1996**, 7, 1467. c) Y. V. Rassukana, P. Onys'ko, G. Grechukha, A. D. Sinita, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4181.

¹⁸⁸ a) B. Boduszek, *Pol. J. Chem.*, **2001**, 75, 663. b) B. Boduszek, M. Soroka, *Pol. J. Chem.*, **2002**, 76, 1105.

¹⁸⁹ a) A. Atmani, J. C. Combret, C. Malhiac, J. K. Mulengi, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, 41, 6045. b) K. Moonen, C. V. Stevens, *Synthesis.*, **2005**, 3603.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

2.2.4. Exemples de synthèse d' α -aminophosphonates dans des conditions vertes

Avec les douze principes de la chimie verte, la chimie reprendra certainement son image et sa place pour la découverte et l'exploitation de la matière utile. Cette nouvelle vision interpelle le chimiste à revoir les réactions chimiques et les méthodes de synthèse pour mettre en œuvre des procédés propres, sûrs, moins énergétiques et non toxiques.

Nous avons choisi de décrire ici quelques exemples qui nous semblaient intéressants et éventuellement applicables par la suite dans notre travail.

2.2.4.1. Utilisation des irradiations micro-ondes

Différentes méthodes de synthèse d' α -aminophosphonates utilisant une activation par micro-ondes ont été rapportées dans la littérature. Parmi eux, Kabachnik *et al.*¹⁹⁰ ont décrit la préparation d' α -aminophosphonates à partir de cétones, de benzylamine et du phosphite de diéthyle en utilisant un four à micro-ondes.

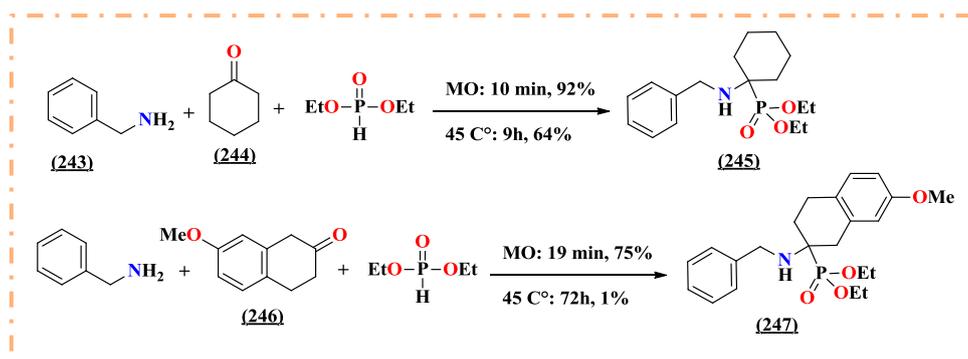


Schéma 50. Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés de cétones assistée par micro-ondes

Les résultats montrent que l'application du chauffage au four à micro-onde dans le cas de certaines cétones encombrées permet l'obtention d' α -aminophosphonates alors que le chauffage conventionnel donne dans ces cas-là des rendements faibles.

En 2014, une nouvelle approche verte est décrite par l'équipe de Reddy,¹⁹¹ où le composé 3,5-dichloro-4-hydroxyphénylamine (248) et le 3-nitrobenzaldéhyde (249) sont mis en réaction avec le diéthylphosphite sous micro-onde. La réaction conduit à la formation d' α -aminophosphonate désiré au bout de 5 minutes avec un excellent rendement.

¹⁹⁰ M. M. Kabachnik, E. V. Zobnina, I. P. Beletskaya, *Synlett.*, **2005**, 9, 1393.

¹⁹¹ G. S. Reddy, K. U. M. Rao, C. S. Sunddar, S. S. Sudha, B. Haritha, S. Swapna C. S. Reddy, *Arabian. J. Chem.*, **2014**, 7, 833.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

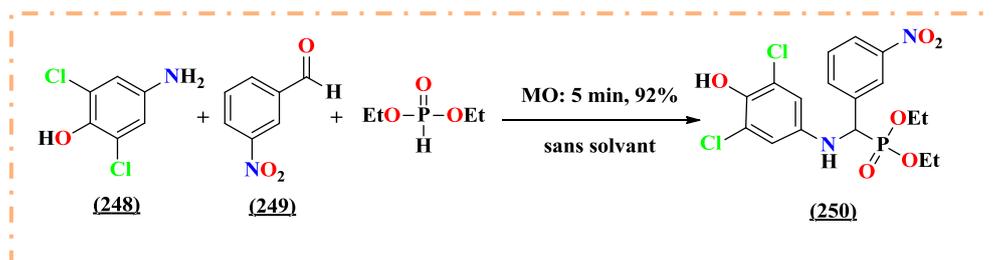


Schéma 51. Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés d'aldéhydes assistée par micro-ondes

2.2.4.2. Utilisation des irradiations ultrasoniques

La synthèse d' α -aminophosphonates peut aussi s'effectuer sous irradiations ultrasoniques, cette technique permet de réduire la durée de la réaction, améliorer les rendements et engendrer un mode opératoire plus facile que le mode classique.

Dans ce contexte, Swapnil et *al.*¹⁹² ont réalisé la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates dérivés d'oxazepines par la réaction de quino [2,3-b] [1,5] benzoxazépines avec le triéthyle phosphite en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique comme catalyseur sous irradiations ultrasoniques. Cette méthode a donné les meilleurs résultats, elle a été réalisée en un minimum de temps et avec de bons rendements, elle est plus performante que la méthode classique (**Schéma 52**).

Les α -aminophosphonates synthétisés ont montré une activité antibactérienne modérée contre les bactéries à Gram-positif et à Gram négatif.

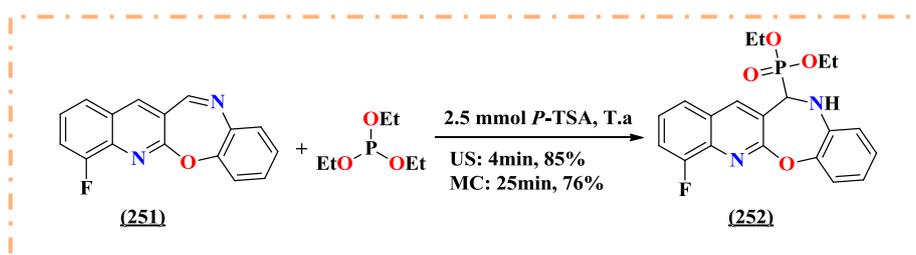


Schéma 52. Synthèse d' α -aminophosphonates assistée par ultrasons en présence de *p*-TSA

Une autre approche permet l'accès à une nouvelle série d' α -aminophosphonates substitués par l'application des irradiations ultrasoniques. La synthèse a été réalisée à partir de divers aldéhydes substitués, une amine amlodipine (**252**) ((3-éthyl-5-méthyl (\pm)-2-((2-aminoéthoxy)méthyl)-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate)) et le di-

¹⁹² S. S. Sonar, S. A. Sadaphal, V. B. Labade, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem.*, **2010**, *185*, 65.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

butylphosphite dans l'éthanol en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur de Lewis, sous conditions conventionnelles et irradiations ultrasoniques.

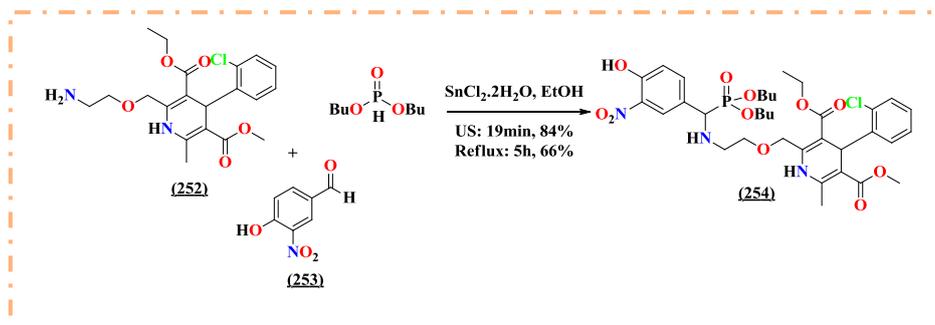


Schéma 53. Synthèse d' α -aminophosphonate assistée par ultrasons en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

2.3. Les α -hydroxyphosphonates

Les dérivés de l'acide hydroxyphosphonique sont une classe importante de composés organophosphorylés, leur structure est présente dans une variété de molécules fonctionnelles naturelles et synthétiques, ils peuvent intervenir dans une variété de processus biologiques. La synthèse d' α -hydroxyphosphonates a été largement étudiée et décrite dans la littérature.

La recherche sur les bases de données communes donne plus de **500** articles consacrés à la préparation d'un large spectre d' α -hydroxyphosphonates.¹⁹³

2.3.1. Intérêt pharmacologique des α -hydroxyphosphonates

Les acides hydroxyphosphoniques et leurs dérivés ont suscité beaucoup d'attention pour la chimie organique en raison de leurs intérêts majeurs sur le plan chimique et biologique.

Ces molécules ont trouvé une gamme d'applications étendues dans les domaines de l'industrie chimiques, biologiques et médicinales.

2.3.1.1. Activité anticancéreuse d' α -hydroxyphosphonates

Le cancer est une classe de maladies impliquant une croissance cellulaire rapide avec une propagation possible à d'autres parties du corps. Plusieurs facteurs de risque de cancers sont bien connus tels que le tabac, l'obésité, manque d'activité physique et consommation d'alcool. D'autres facteurs associés au cancer comprennent certaines infections, l'exposition aux rayonnements ionisants et aux polluants environnementaux. Dans ce cadre, Kalla et al.¹⁹⁴ ont récemment rapporté une étude concernant la synthèse d'une nouvelle série d' α -

¹⁹³ J. L. Montchamp, *Carbon-Hydrogen to Carbon-Phosphorus Transformations in Phosphorus Chemistry II*, Springer International Publishing, **2014**, 217.

¹⁹⁴ R. M. N. Kalla, H. R. Lee, J. Cao, J.W. Yoo, I. Kim, *New. J. Chem.*, **2015**, 39, 3916.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

hydroxyphosphonates, ces molécules ont été testées pour leur activité anti-cancéreuse dans deux lignées de cellules cancéreuses humaines (la lignée cellulaire A549 d'épithélium alvéolaire humain et la lignée cellulaire cancéreuse épidermique KB) par un dosage MTT. Tous les composés ont montré une activité modérée à 20 et 40 mM, tandis que les produits **255**, **256** et **257** ont montré une activité remarquable contre les deux lignées cellulaires cancéreuses testées (**Figure 30**).

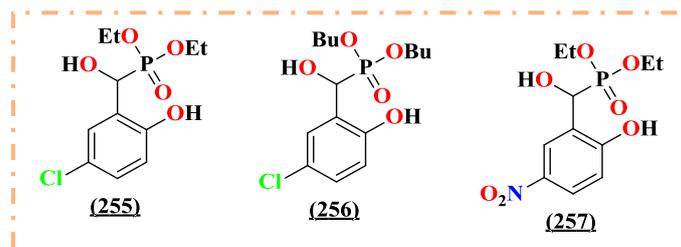


Figure 30. Structures d' α -hydroxyphosphonates à activité anticancéreuse

2.3.1.2. Activité antibactérienne d' α -hydroxyphosphonates

La croissance régulière des résistances bactériennes envers les médicaments existants, pose un grand problème en antibactériothérapie et nécessite de trouver une nouvelle classe d'agents antibactériens.

Une équipe indienne¹⁹⁵ a mis en évidence l'activité antibactérienne *in vitro*, de quelques molécules d' α -hydroxyphosphonates dérivés du 2-chloroquinoline-3-carbaldéhyde *vis-à-vis*, des bactéries *Staphylococci*, *Bacillus megterium-I* à Gram positif et *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus vulgaris* à Gram négatif. Parmi ces molécules testés les dérivés (**258** et **259**), représentés ci-dessous, exhibent les meilleures activités antibactériennes.

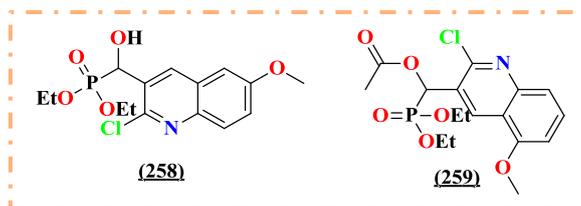


Figure 31. Structures d' α -hydroxyphosphonates à activité antibactérienne

2.3.1.3. Activité antioxydante d' α -hydroxyphosphonates

Les antioxydants sont des molécules qui empêchent l'oxydation de certaines substances chimiques. Ils sont capables de capter les radicaux libres qui peuvent être une source de nombreux problèmes de santé s'ils prolifèrent dans l'organisme. L'activité antioxydante des dérivés α -hydroxyphosphonates a été aussi largement étudiée dans la littérature.

¹⁹⁵ R.U. Pokalwar, R. V. Hangarge, P. V. Maske, M. S. Shingare, *Arkivoc.*, **2006**, *11*, 196.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

De ce fait, Thaslim et al.¹⁹⁶ ont étudié l'activité de piégeage des radicaux de quelques dérivés d' α -hydroxyphosphonates. Les valeurs IC₅₀ des produits testés ont été également déterminées par l'utilisation de la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl). Les résultats montrent que les composés **260**, **261** et **262** présentaient une activité anti-oxydante attrayante, probablement due non seulement à la présence d'hydroxyphosphonate mais aussi à la fonction phénolique en position ortho dans le cycle aromatique, ce qui implique l'extraction rapide des radicaux.

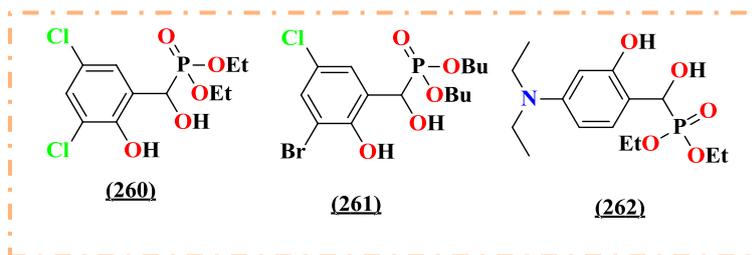


Figure 32. Structures d' α -hydroxyphosphonates à activité antioxydante

Les composés, **261** (IC₅₀, 19,8 $\mu\text{g} / \text{mL}$) et **262** (IC₅₀, 18,98 $\mu\text{g} / \text{mL}$) présentent une valeur de IC₅₀ plus proche de l'antioxydant standard BHT (IC₅₀, 17,85 $\mu\text{g} / \text{mL}$).

2.3.2. Méthodes de synthèse d' α -hydroxyphosphonates

Les réactions de *Pudovik*¹⁷² et *Abramov*¹⁷⁶ représentent les méthodes les plus connus pour la phosphorylation des composés organiques par la création d'un dérivé tétra-coordonné avec une liaison P-C. La réaction de *Pudovik* (dialkylphosphite) et d'*Abramov* (trialkylphosphite) conduisent à la formation d' α -hydroxyphosphonates par l'addition nucléophile de phosphite de di- ou de trialkyle à des composés carbonylés dans des conditions basiques ou acides ; ces deux réactions possèdent un mécanisme similaire impliquant l'attaque de l'atome du phosphore nucléophile sur le carbone du groupement carbonyle (**Schéma 54**).

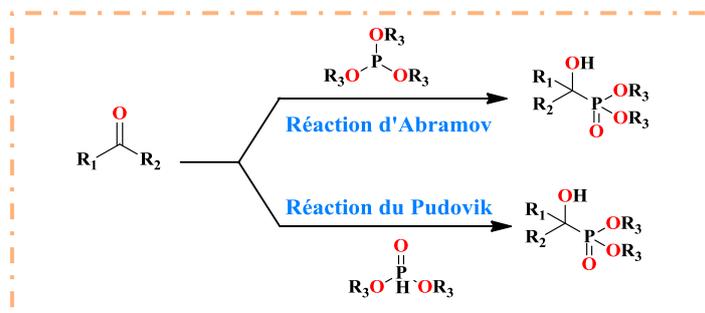


Schéma 54. Réactions de Pudovik et Abramov

¹⁹⁶ S. K. B. Thaslim, S. Rasheed, K. S. Chandra, C. R. Naga, M. A. Subhan, C. R. Appa, *Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem.*, **2014**, 189, 1.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

2.3.3. Réactivité d' α -hydroxyphosphonates

Les α -hydroxyphosphonates ont reçu une attention considérable pour les chimistes en raison de leurs utilisations en synthèse organique. Ils sont considérés comme intermédiaires pour l'obtention des molécules optiquement actives d'intérêt biologique. Comme exemple, on peut citer le travail réalisé par Kaboudin ¹⁹⁷ sur la réactivité des dérivés α -hydroxyphosphonates pour la synthèse d' α -aminophosphonates. La réaction est réalisée en présence d'un mélange d'amine et l'oxyde d'aluminium sans solvant sous irradiations micro-ondes, des rendements moyens ont été obtenus en un temps relativement court (**Schéma 55**).

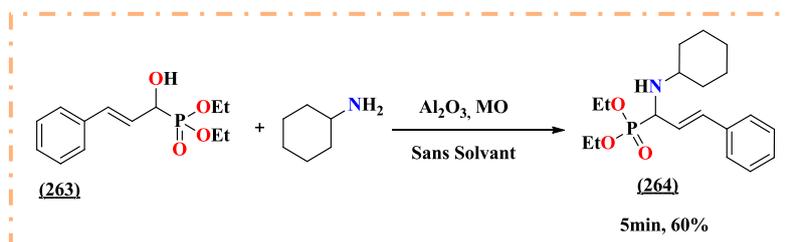


Schéma 55. Synthèse d' α -aminophosphonates à partir d' α -hydroxyphosphonates

D'autre part, les α -hydroxyphosphonates ont montré une réactivité intéressante pour la synthèse des α -cétophosphonates diéthyliques. Pour cela, Firouzabadi et al. ¹⁹⁸ ont réalisé avec succès l'oxydation de quelques dérivés d' α -hydroxyphosphonates par l'action de deux oxydants (le permanganate de potassium supporté par l'alumine neutre NASPP dans des conditions sans solvant et le permanganate de potassium dans le benzène).

Les résultats ont permis un accès facile aux α -cétophosphonates, à partir des α -hydroxyphosphonates. 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 représentent les grands avantages de cette méthode (**Schéma 56**).

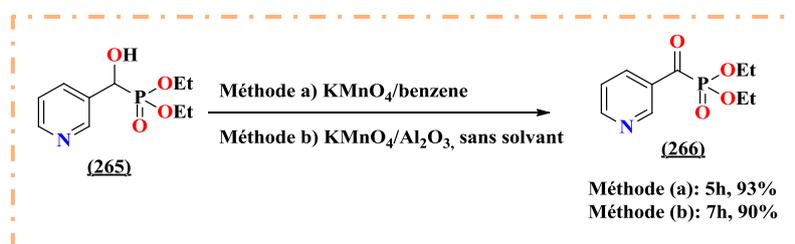


Schéma 56. Synthèse d' α -cétophosphonates à partir d' α -hydroxyphosphonates

¹⁹⁷ B. Kaboudin, *Tetrahedron. Lett.*, **2003**, 44, 1051.

¹⁹⁸ H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Tetrahedron. Lett.*, **2002**, 43, 477.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

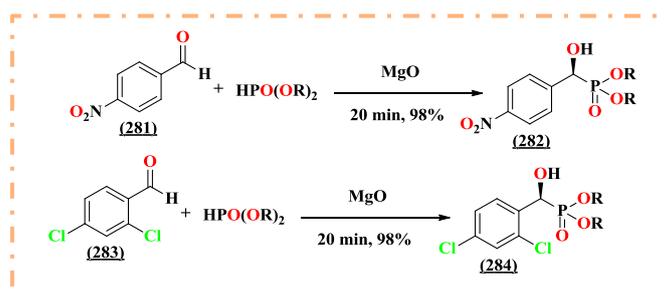


Schéma 58. Hydrophosphonylation d'aldéhydes catalysée par l'oxyde de magnésium

Dans le même contexte, d'autres catalyseurs basiques ont été employés pour cette réaction, parmi lesquels on peut citer : pipérazine,²⁰¹ triéthylamine,²⁰² TMG,²⁰³ DBU²⁰⁴ et TBD.²⁰⁵ D'autres bases hétérogènes inorganiques sont souvent utilisées comme catalyseurs dans la réaction de *Pudovik* tels que : K_2CO_3 ,²⁰⁶ Na_2CO_3 ,²⁰⁷ CaO ²⁰⁸ et $Ba(OH)$.²⁰⁹

2.3.4.2. Catalyseurs acides

L'application des acides reste parmi les variantes de la réaction de *Pudovik-Abramov* les plus usagées. Ces catalyseurs permettent d'appliquer cette réaction avec une augmentation considérable des rendements et de la vitesse de la réaction, sur un grand nombre d'aldéhydes et/ou de cétones. En 2006, Goldman et *al.*²¹⁰ ont décrit l'utilisation d'acides de Brønsted (HCl) comme une méthode alternative à la réaction d'*Abramov*. L'hydrophosphonylation d'aldéhydes et des cétones avec le trialkylphosphite en présence de 1 éq d'acide chlorhydrique (5M dans Et_2O) à $-10\text{ }^\circ\text{C}$, conduit à la formation d' α -hydroxyphosphonates correspondants avec des rendements variants entre 73-88% après 16 h de réaction. (Schéma 59)



Schéma 59. Hydrophosphonylation d'aldéhydes et des cétones par l'acide chlorhydrique

²⁰¹ V. V. Nesterov, O. I. Kolodiaznyi, *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 6720.

²⁰² P. G. Baraldi, M. Guarnieri, F. Moroder, G. P. Pollini, D. Simoni, *Synthesis.*, **1982**, 653.

²⁰³ D. Simoni, F. P. Invidiata, M. Manferdini, I. Lampronti, R. Rondanin, M. Roberti, G. P. Pollini, *Tetrahedron. Lett.*, **1998**, *39*, 7615.

²⁰⁴ V. V. Nesterov, O. I. Kolodiaznyi, *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 6720.

²⁰⁵ D. Simoni, R. Rondanin, M. Morini, R. Baruchello, F. P. Invidiata, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, *41*, 1607.

²⁰⁶ T. Jeanmaire, Y. Hervaud, B. Boutevin, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2002**, *177*, 1137.

²⁰⁷ G. Keglevich, V. R. Tóth, L. Drahos, *Heteroat. Chem.*, **2011**, *22*, 15.

²⁰⁸ D. Feng, R. Chen, Y. Huang, H. Song, *Heteroat. Chem.*, **2007**, *18*, 347.

²⁰⁹ M. Pandi, P. K. Chanani, S. Govindasamy, *Appl. Catal. A*, **2012**, *441*, 119.

²¹⁰ W. Goldman, M. Soroka, *Synthesis.*, **2006**, *18*, 3019.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

Les acides de Lewis jouent un rôle important en synthèse organique, du fait de leur caractère activant sur une grande variété de réactions chimiques souvent de manière catalytique. Les réactivités uniques en découlent parfois, les vitesses de réaction peuvent être augmentées jusqu'à des facteurs supérieurs favorisant une meilleure sélectivité.

A l'heure actuelle, plusieurs travaux ont été rapportés dans la littérature utilisant avec succès divers acides de Lewis pour la synthèse d' α -hydroxyphosphonates.

À titre d'exemple, Zhou et al.²¹¹ ont décrit la première hydrophosphonylation de diverses cétones aromatiques et aliphatiques avec le diméthylphosphite, en présence d'une quantité catalytique (5 mol%) de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ à 30 C° en 15 min avec des rendements élevés. Deux exemples de cette réaction sont représentés par le schéma ci-dessous (**Schéma 60**).

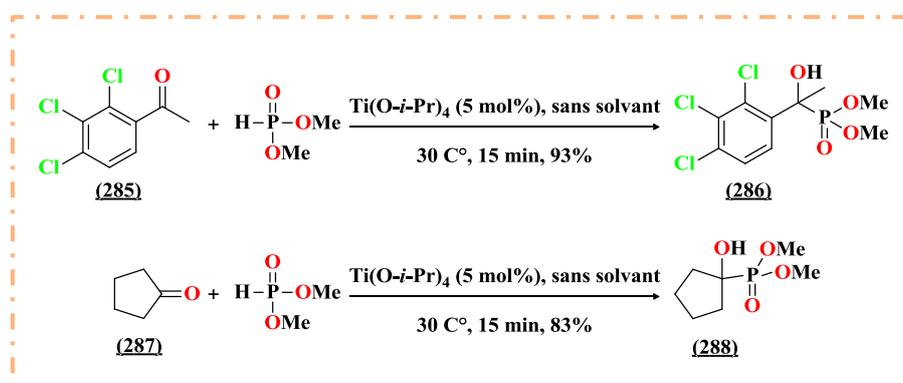


Schéma 60. Hydrophosphonylation des cétones catalysées par l'isopropoxyde de titane

D'autres acides de Lewis ont été engagés dans la réaction d'*Abramov* comme le perchlorate de lithium LiClO_4 ²¹² pour l'hydrophosphonylation du groupement carbonyle avec le trialkylphosphite en présence de 2 mmol de TMSCl à température ambiante. Après 5 min de réaction, les rendements des produits obtenus ont atteint 90% (**Schéma 61**).

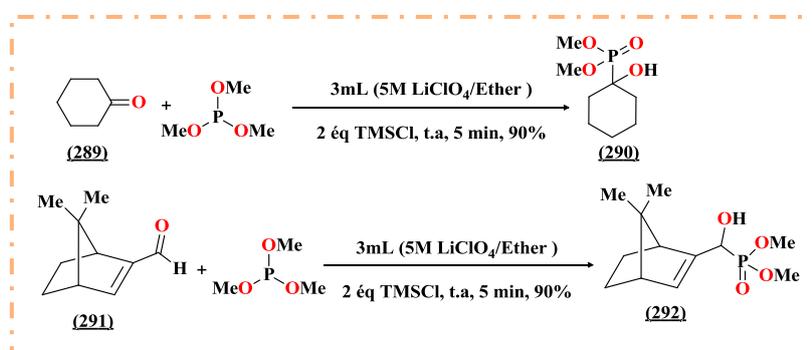


Schéma 61. Hydrophosphonylation des carbonyles catalysés par le perchlorate de lithium

²¹¹ X. Zhou, Y. Liu, L. Chang, J. Zhao, D. Shang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2567.

²¹² N. Azizi, M. R. Saidi, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **2003**, 178, 1255.

3. Présentation de notre étude

3.1. Objectifs de l'étude

Après une brève description des différents dérivés phosphoniques, de leurs propriétés biologiques et de leurs diverses voies de synthèse décrites dans la littérature, notre but sera le développement d'une nouvelle voie d'accès aux phosphonates dans les conditions de la chimie verte.

- Notre travail concerne la synthèse d' α -aminophosphonates à motif sulfamide *via* la réaction de *Kabachnik- Fields*, sera détaillée dans la 2^{ème} partie de la thèse.
- Pour y'arriver à effectuer la réaction de *Pudovik* dans un milieu respectueux de l'environnement dans les meilleures conditions possibles (rendements et temps réduits), nous avons choisi d'utiliser les hétéropolyanions comme catalyseurs acides. Ces derniers ont montré une grande efficacité due au fait qu'ils ont une forte acidité, ne sont pas toxiques et qu'ils peuvent être réutilisés.

3.2. Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons cherché, dans un premier temps à définir les paramètres optimaux pour cette réaction (la quantité du catalyseur, l'influence de solvant, la température et le rapport stœchiométrique de réactifs), c.-à-d. les conditions qui nous donnent le produit désiré avec le meilleur rendement en un minimum de temps.

La réaction entre le benzaldéhyde et le diéthyle phosphite (**Schéma 62**) a été choisie comme une réaction modèle pour optimiser les conditions de réaction.

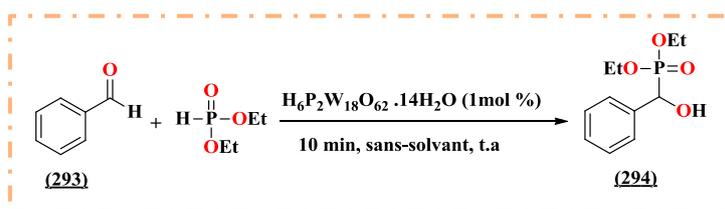


Schéma 62. Réaction de phosphorylation du benzaldéhyde catalysée par HPA

Dans un premier temps, une quantité équimolaire de benzaldéhyde et de diéthyle phosphite réagit à température ambiante dans des conditions sans solvant et sans catalyseur, aucun produit n'a été formé après 12 h (**Tableau 11, entrée 1**).

D'autre part, pour améliorer les conditions opératoires, nous avons étudié une réaction standard en utilisant différentes concentrations de HPA comme catalyseurs 0.1, 0.5, 1, 3, 5 et 10 mol% moles. Pendant ce temps, la formation d' α -hydroxyphosphonate a été observée avec

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

des rendements de 25%, 30%, 97%, 96% et 96% respectivement, ceci indique que 1% de HPA est suffisante pour effectuer la réaction.

Afin d'examiner l'effet du solvant, on a décidé de refaire la réaction modèle avec 1% de catalyseur dans divers solvants tels que le THF, DCM, H₂O et CH₃CN. Aucune amélioration significative du rendement n'a été observée après une demi-heure de temps avec /ou sans solvant.

De plus, nous avons testé l'effet énergétique en utilisant différentes températures, les résultats montrent que la réaction a eu lieu efficacement à température ambiante et aucune modification du rendement n'a été remarqué après l'augmentation de la température.

Enfin, nous avons étudié le rapport stœchiométrique 1/1.1 éq et 1/1.2 éq du benzaldéhyde et du diéthyle phosphite respectivement, pas de changement de rendement dans le 1^{er} cas et une consommation partielle du diéthyle phosphite a été remarquer dans le 2^{ème} rapport.

Le tableau ci-dessous résume les rendements obtenus dans les conditions citées précédemment.

Table 11. Optimisation des conditions réactionnelles

Entrée	Catalyseur (Mole %)	Solvant (mL)	Température (C°)	Rapport Stœchiométrique	Temps (h/min)	Rendements %
1	Aucun catalyseur	---	T.a	1/1	12 h	----
2	HPA (0,1mol)	---	T.a	1/1	5 h	25
3	HPA (0,5 mol)	---	T.a	1/1	5 h	30
4	HPA (1 mol)	---	T.a	1/1	10 min	97
5	HPA (3 mol)	---	T.a	1/1	10 min	96
6	HPA (5 mol)	---	T.a	1/1	10 min	96
7	HPA (10 mol)	---	T.a	1/1	10 min	97
8	HPA (1 mol)	THF	T.a	1/1	10 min	90
9	HPA (1 mol)	CH ₂ Cl ₂	T.a	1/1	10 min	75
10	HPA (1 mol)	CH ₃ CN	T.a	1/1	10 min	70
11	HPA (1 mol)	H ₂ O	T.a	1/1	10 min	85
12	HPA (1 mol)	---	40 C°	1/1	10 min	90
13	HPA (1 mol)	---	60 C°	1/1	10 min	92
14	HPA (1 mol)	---	T.a	1/1.1	10 min	95
15	HPA (1 mol)	---	T.a	1/1.2	10 min	Consommation Partielle

3.2.1. Étude spectrale

L'identification des structures d' α -hydroxyphosphonates préparés a été réalisée par plusieurs techniques d'analyses spectroscopiques usuelles ; RMN ¹H, ¹³C, ³¹P, IR, et SM.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

En RMN ^1H , l'analyse spectrale du composé **294** par exemple, montre l'apparition de deux triplets qui correspondent aux protons méthyliques du groupement phosphonate à 1.23 et 1.25 ppm. Un massif caractéristique aux protons du groupement méthylène ($2\text{CH}_2\text{-CH}_3$) d'intégration 4H résonne entre 3.59-4.07 ppm. Le proton du carbone asymétrique ($^*\text{CH}$) apparaît à 4.99 ppm sous forme d'un doublet et les protons aromatiques sont observés dans la zone habituelle à 7.29-7.36 ppm.

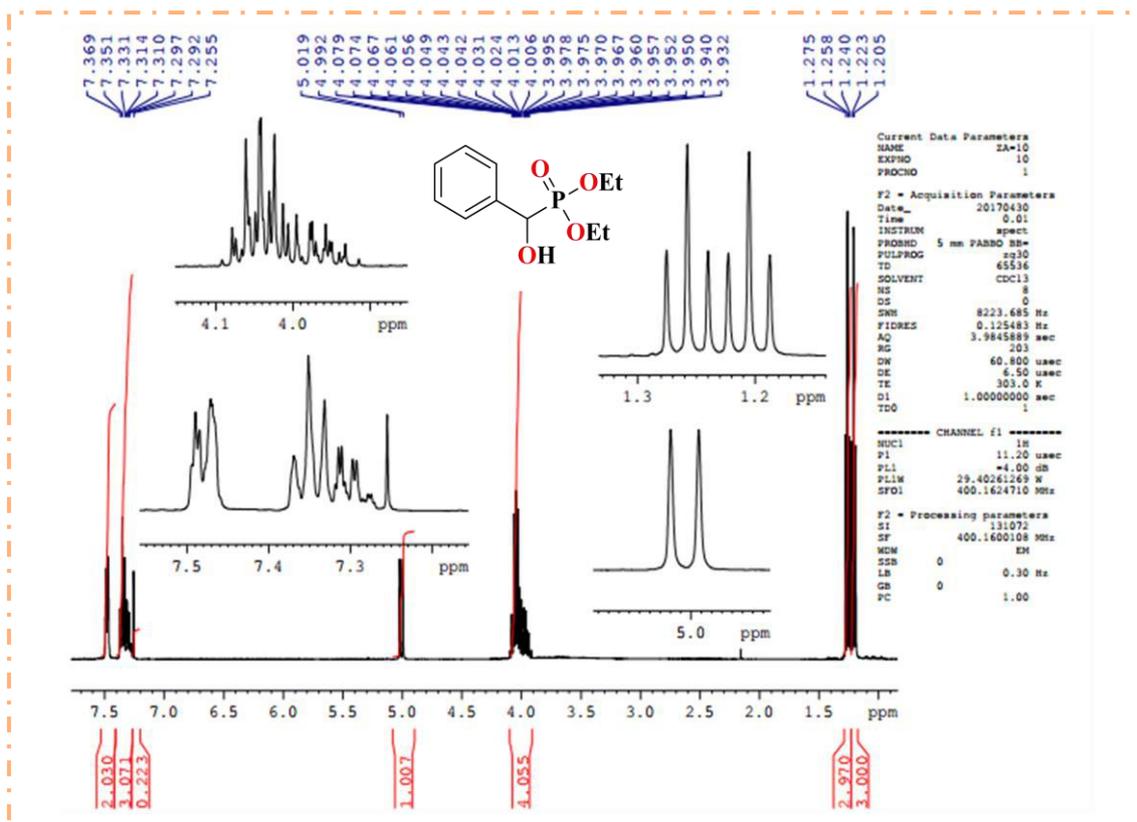


Figure 33. Spectre RMN ^1H du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate

En RMN ^{13}C , l'analyse spectrale du composé **294** montre pratiquement le dédoublement de tous les signaux due au couplage phosphore-carbone. Les deux protons méthyliques, apparaissent sous forme de triplet à 19.3 ppm avec une constante de couplage ($^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz). Ainsi les carbones de deux groupements méthylènes adjacents résonnent à 63.1 et 63.2 ppm sous forme de deux doublets avec une constante de couplage ($^2J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz). Le carbone asymétrique apparaît sous forme de doublet à 70.1 avec une grande constante de couplage ($^1J_{\text{C-P}} = 157.0$ Hz). Les signaux des carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle sous différentes multiplicités (doublets ou singulets) selon le couplage carbone-phosphore.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

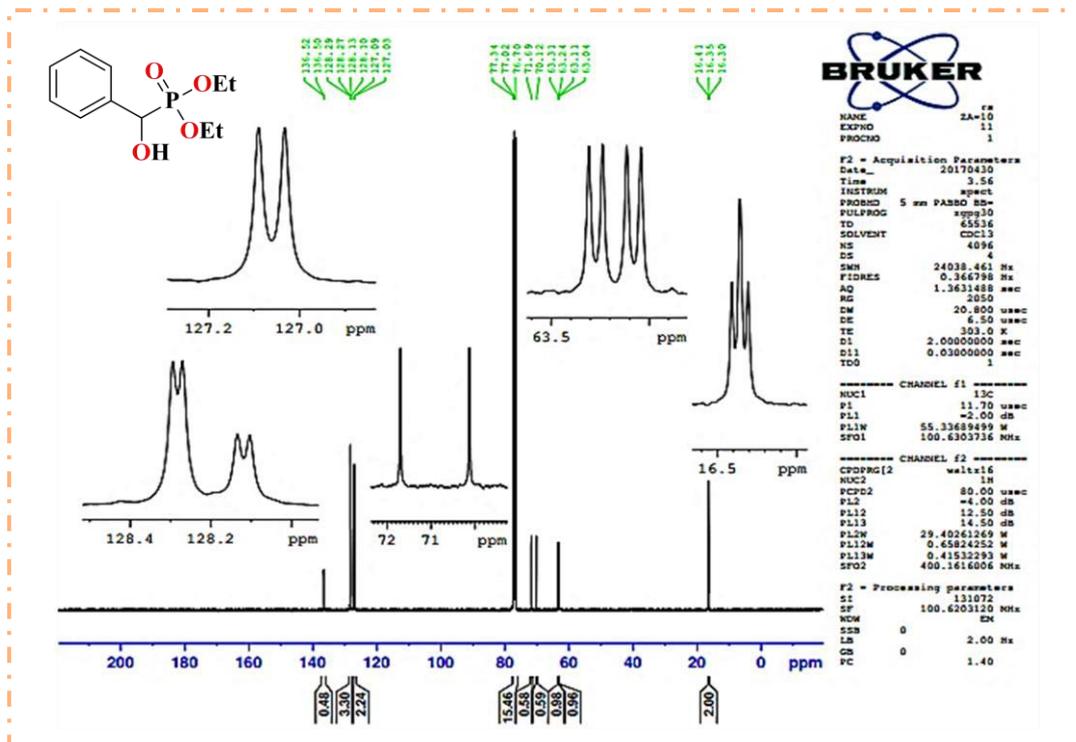


Figure 34. Spectre RMN ^{13}C du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate

En RMN ^{31}P , la présence d'un pic sous forme d'un singulet à 21.37 ppm confirme que le produit renferme un atome de phosphore.

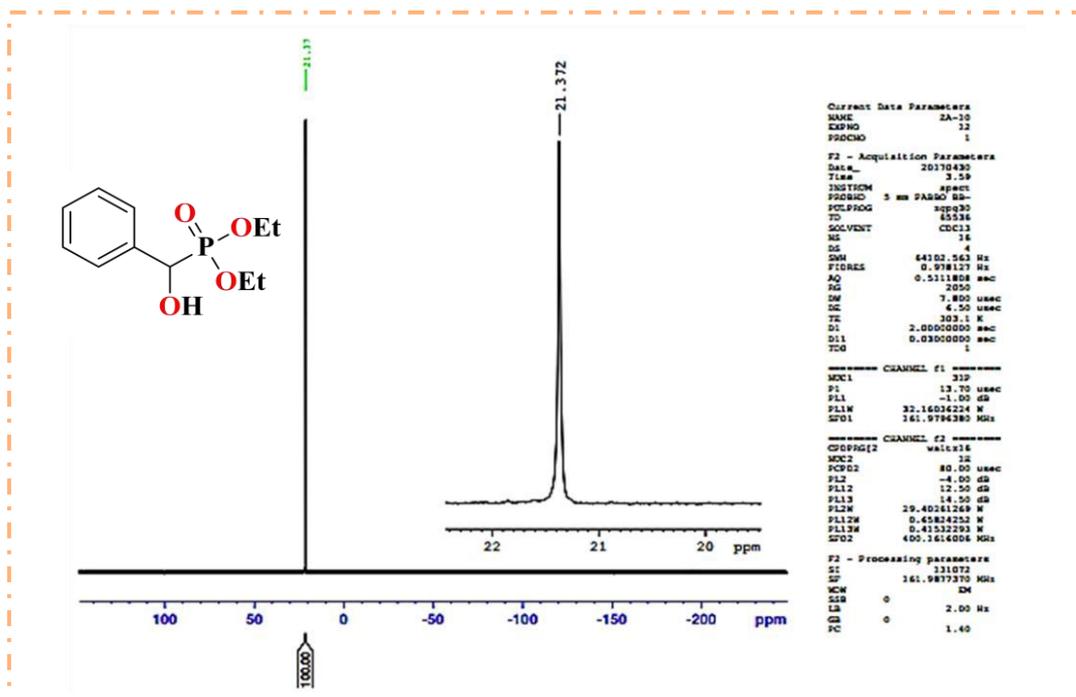


Figure 35. Spectre RMN ^{31}P du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

En IR, l' α -hydroxyphosphonate est confirmé par la présence du groupement hydroxyle (OH) à 3261 cm^{-1} et deux bandes relatives à 1225 et 1057 cm^{-1} correspondantes au groupement (P=O).

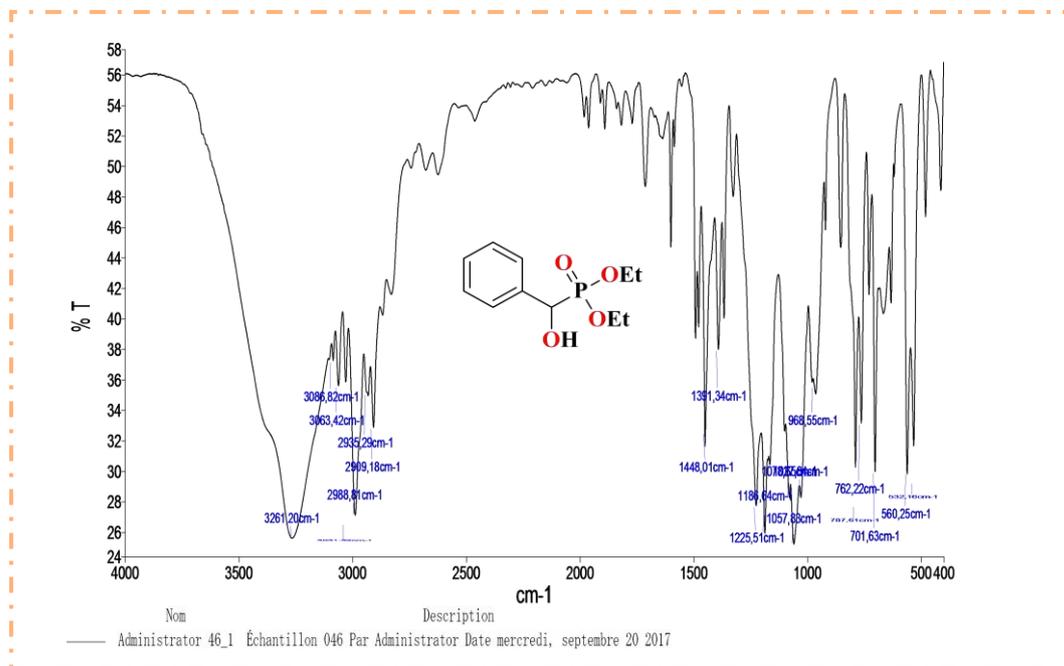


Figure 36. Spectre infrarouge du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence d'un ion $m/z=267.1$ correspondant au pic moléculaire $[M+Na]^+$.

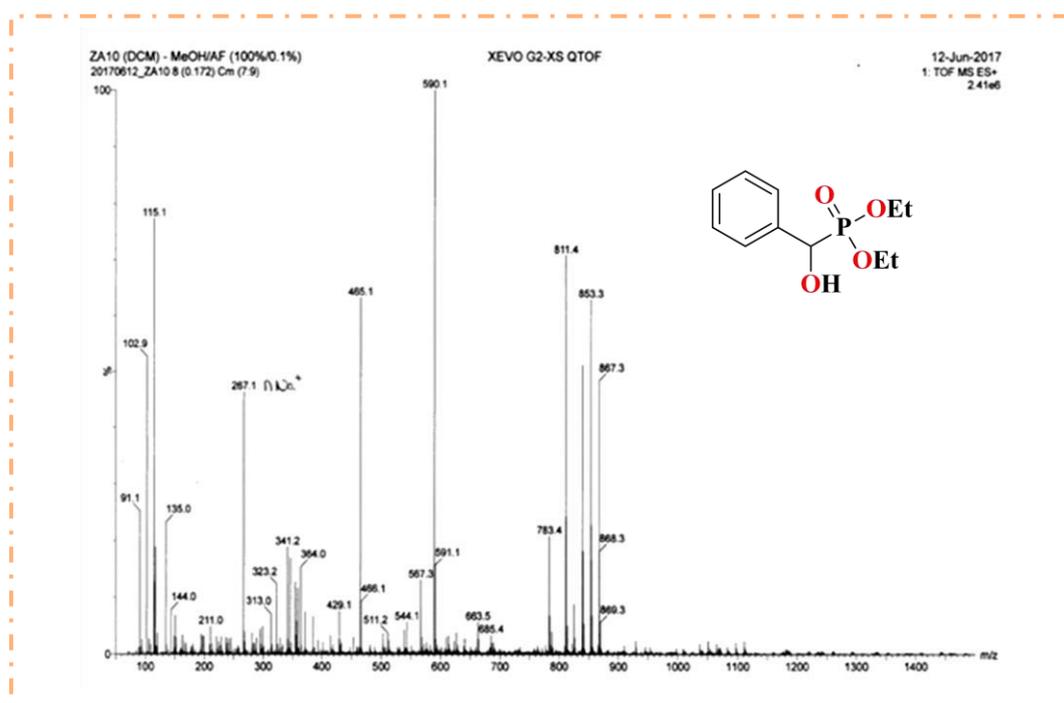


Figure 37. Spectre de masse du diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

3.3. Hydrophosphorylation de différentes structures d'aldéhydes

Une fois les conditions réactionnelles optimisées établies lors de cette étude, une série d' α -hydroxyphosphonates est ensuite préparée impliquant différents aldéhydes aromatiques (**Schéma 63**). Toutes les réactions ont été réalisées en 10 min avec d'excellents rendements, à température ambiante, sans solvant et en présence de (1 % mole de HPA) comme catalyseur (**Tableau 12**).

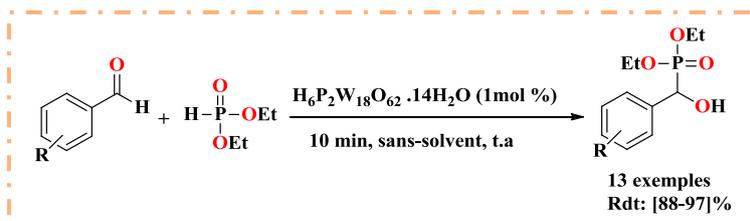
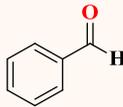
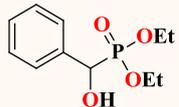
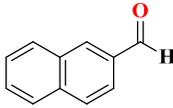
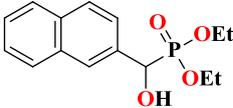
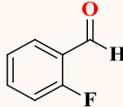
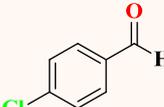
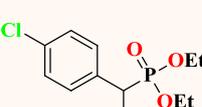


Schéma 63. Hydrophosphorylation de différents aldéhydes catalysés par HPA

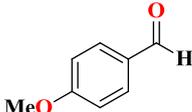
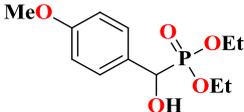
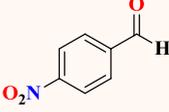
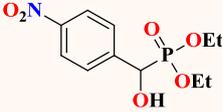
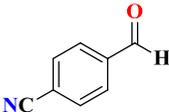
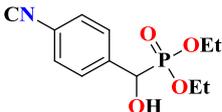
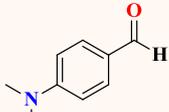
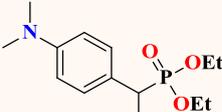
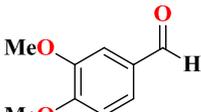
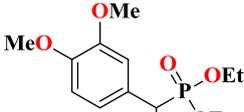
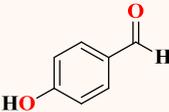
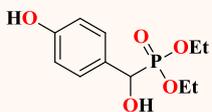
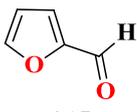
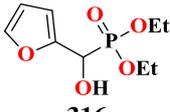
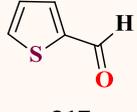
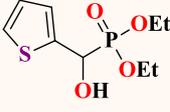
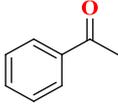
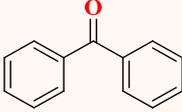
La réaction sur les cétones ne montre aucune transformation, même après un temps de réaction prolongé et une augmentation de la concentration du catalyseur. Ces résultats confirment que la réaction ne se fait qu'avec les aldéhydes, alors que les cétones n'ont montré aucune réactivité.

Tableau 12. Synthèse d' α -hydroxyphosphonates en présence de 1 % mole de HPA

Aldéhydes	α -hydroxyphosphonates	Rendements (%)	P _f
 293	 294	97	78-80
 295	 296	95	118-120
 297	 298	90	57-59
 299	 300	91	72-74
 301	 302	93	65-67

PARTIE 01 : CHAPITRE 03

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

 <p>303</p>	 <p>304</p>	93	119-121
 <p>305</p>	 <p>306</p>	94	87-89
 <p>307</p>	 <p>308</p>	92	Huile
 <p>309</p>	 <p>310</p>	90	80-82
 <p>311</p>	 <p>312</p>	90	96-98
 <p>313</p>	 <p>314</p>	91	179-181
 <p>315</p>	 <p>316</p>	88	Huile
 <p>317</p>	 <p>318</p>	89	Huile
 <p>319</p>	—	—	—
 <p>320</p>	—	—	—

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

Les aldéhydes aromatiques contenant des groupes électroattracteurs et donneurs d'électrons génèrent les produits désirés avec un rendement élevé et un temps de réaction courts. La qualité du substituant n'a pas d'influence significative sur le rendement et sur le temps de la réaction.

3.4. Mécanisme réactionnel général proposé

Le mécanisme probable pour cette réaction est décrit dans le **Schéma 64**. La réaction se produit en 3 étapes. Premièrement, le catalyseur HPA réagit avec l'aldéhyde en donnant son proton acide pour former le cation oxonium (A) et rend le groupe carbonyle de l'aldéhyde plus sensible aux attaques nucléophiles par le phosphite B, un cation intermédiaire hydroxyphosphonium (C) est formé. Ensuite, le catalyseur HPA récupère son proton, conduisant à la formation du produit final l'hydroxyphosphonate (D).

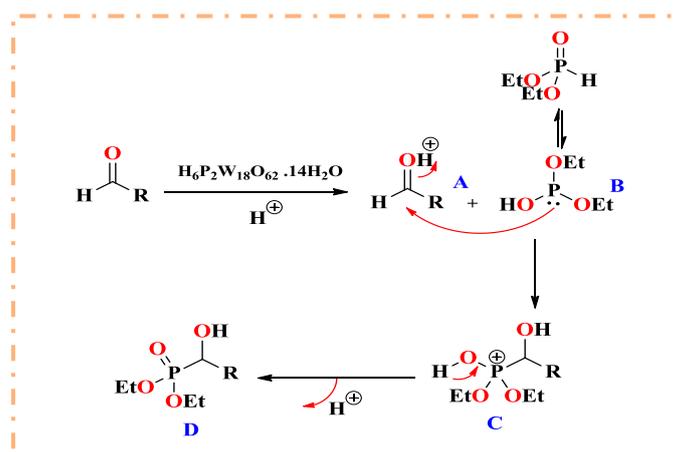


Schéma 64. Mécanisme réactionnel proposé

4. Protocoles expérimentaux

4.1. Préparation du catalyseur

La synthèse d'hétéropolyanion $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ est effectuée au sein du laboratoire de génie de l'environnement (LGE).²¹³

L'hétéropolyanion saturé $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 12H_2O$ est obtenu par polycondensation d'ions tungstate dans des conditions acides moyennes. La forme acide ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$) est préparée par extraction à l'éther dans un milieu acide chlorhydrique.²¹⁴

²¹³ M. Abbessi, Thèse de doctorat, *Synthèse et propriétés d'hétéropolyanions vanado-molybdotungstophosphoriques en vue d'une application en catalyse d'oxydation*, Université de paris, **1989**.

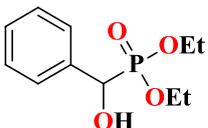
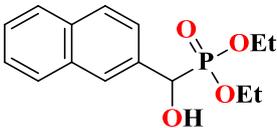
²¹⁴ J. P Ciabrini , R. Contant, M. Fruchart, *Polyhedron*, **1983**, 2, 1229.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

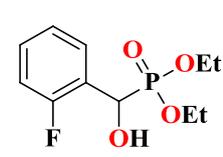
4.2. Procédures d'hydrophosphorylation d'aldéhydes

Un mélange de diéthylphosphite (1 mmol) et d'aldéhydes (1 mmol) sont agités à température ambiante en présence de 1% mole de $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ comme catalyseur sans solvant. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince en utilisant du DCM/MeOH (9.5 :0.5) comme éluant. Après 10 min, le mélange est dilué avec du DCM, le catalyseur HPA est précipité par filtration et réutilisé pour deux autres cycles catalytiques. Ensuite, la phase organique est éliminée par évaporation sous vide et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne (éluée avec l'acétate d'éthyle : l'éther de pétrole 9,5 / 0,5), ou par cristallisation dans (l'éther diéthylique / *n*-hexane) pour obtenir les α -hydroxyphosphonates avec d'excellents rendements.

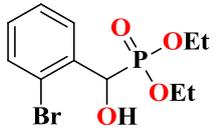
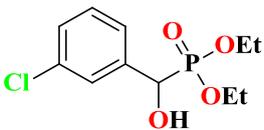
4.3. Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus

➤ Diéthylhydroxyl(phényl)méthylphosphonate (294)	
Structure: 	FB: C ₁₁ H ₁₇ O ₄ P PM: 244,1 g.mol ⁻¹ R_f: 0.58 ; Éluant : DCM/MeOH 95:5 P_f: 78-80 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 97 %
IR (cm⁻¹): 3261 (O-H), 1225 et 1075 (P=O)	MS (ESI⁺): m/z = 267.1 [M+Na] ⁺ .
<u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u> δ : 1.22 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.25 (t, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 3.93-4.07 (m, 4H, CH₂), 4.99 (d, $^1J_{H-P} = 10.8$ Hz, 1H, CH*), 7.29-7.37 (m, 3H, H-Ar), 7.46-7.49 (m, 2H, H-Ar) ppm.	
<u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u> δ : 16.3 (t, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz, 2 CH₃), 63.0 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 63.2 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 70.1 (d, $^1J_{C-P} = 157.0$ Hz, C*), 127.0 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz, CH-Ar), 128.1 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, CH-Ar), 128.2 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz, CH-Ar), 136.5 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz, CH-Ar) ppm.	
<u>RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃)</u> δ : 21.37 ppm.	
➤ Diéthylhydroxyl(naphthalen-2-yl)méthylphosphonate (296)	
Structure: 	FB: C ₁₅ H ₁₉ O ₄ P PM: 294,10 g.mol ⁻¹ R_f: 0.60; Éluant : DCM/MeOH 95:5 P_f: 118-120 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 95 %

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

IR (cm⁻¹): 3270 (O-H), 1235 et 1045 (P=O)	MS (ESI⁺): m/z = 317.1 [M+Na] ⁺ .
<u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u>	
δ : 1.20 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.25 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 3.94-4.09 (m, 4H, CH₂), 5.17 (d, $^1J_{H-P} = 10.8$ Hz, 1H, CH*), 7.46-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.56-7.61 (m, 1H, H-Ar), 7.81-7.84 (m, 1H, H-Ar), 7.95 (brs, 1H, H-Ar) ppm.	
<u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u>	
δ : 16.4 (t, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz, 2 CH₃), 63.1 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 63.3 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 70.3 (d, $^1J_{C-P} = 157.0$ Hz, C*), 124.8 (d, $J_{C-P} = 4.0$ Hz, CH-Ar), 126.0 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 128.0 (d, $J_{C-P} = 10.0$ Hz, CH-Ar), 133.1 (CH-Ar), 133.8 (CH-Ar) ppm.	
<u>RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃)</u> δ : 21.25 ppm.	
<p>➤ Diéthyl(2-fluorophényl)(hydroxyl) méthylphosphonate (298)</p>	
Structure: 	FB: C ₁₁ H ₁₆ FO ₄ P PM: 262,08 g.mol ⁻¹ R_f: 0.63; Éluant : DCM/MeOH 95:5 P_f: 57-59 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 90 %
IR (cm⁻¹): 3320 (O-H), 1250 et 1040 (P=O).	MS (ESI⁺): m/z = 285.1 [M+Na] ⁺ .
<u>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</u>	
δ : 1.22 (t, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 4.01-4.18 (m, 4H, CH₂), 5.37 (d, $^1J_{H-P} = 11.2$ Hz, 1H, CH*), 7.02-7.07 (m, 1H, H-Ar), 7.17-7.21 (t, $J_{H-H} = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.27-7.30 (m, 1H, H-Ar), 7.61-7.68 (tt, $J_{H-H} = 4.0$ Hz, $J_{H-P} = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar) ppm.	
<u>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</u>	
δ : 16.3 (t, $^3J_{C-P} = 7.0$ Hz, 2 CH₃), 63.1 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 63.5 (d, $^1J_{C-P} = 130.0$ Hz, C*), 114.9 (CH-Ar), 115.1 (CH-Ar), 124.2 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 129.6 (t, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, CH-Ar) ppm.	
<u>RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃)</u> δ : 20.83 (d, $J_{F-P} = 6.5$ Hz) ppm.	
<p>➤ Diéthyl(2-bromophényl)(hydroxyl)méthylphosphonate (300)</p>	

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

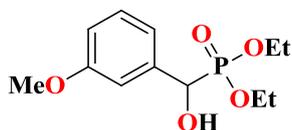
<p>Structure:</p> 	<p>FB: C₁₁H₁₆BrO₄P PM: 322,10 g.mol⁻¹ R_f: 0.62 ; Éluant : DCM/MeOH 95:5 P_f: 72-74 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 91 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 3315 (O-H), 1230 et 1022 (P=O)</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 345.1 [M+Na]⁺.</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ : 1.17 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 3.75 (brs, 1H, OH), 3.86-3.98 (m, 1H, CH₂), 4.00-4.05 (m, 1H, CH₂), 4.12-4.17 (m, 2H, CH₂), 5.48 (d, $^1J_{H-P} = 12.0$ Hz, 1H, CH*), 7.13-7.15 (tt, $J_{H-H} = 1.2$ Hz, $J_{H-P} = 6.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.30-7.36 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.52-7.54 (dt, $J_{H-H} = 1.2$ Hz, $J_{H-p} = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.69-7.72 (dt, $J_{H-H} = 2.0$ Hz, $J_{H-p} = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ : 16.2 (t, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz, CH₃), 16.3 (t, $^3J_{C-P} = 5.0$ Hz, CH₃), 63.1 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 63.5 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 68.8 (d, $^1J_{C-P} = 159.0$ Hz, C*), 123.2 (d, $J_{C-P} = 8.0$ Hz, CH-Ar), 129.4 (CH-Ar), 129.5 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, CH-Ar), 132.5 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz, CH-Ar), 136.6 (CH-Ar) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 21.10 ppm.</p>	
<p>➤ Diéthyl(4-chlorophényl)(hydroxyl)méthylphosphonate (302)</p>	
<p>Structure:</p> 	<p>FB: C₁₁H₁₆ClO₄P PM: 278,05 g.mol⁻¹ R_f: 0.64 ; Éluant : DCM/MeOH 95:5 P_f: 65-67 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 93 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 3393 (O-H), 1224 et 1038 (P=O)</p>	<p>MS (ESI⁺): m/z = 301.1 [M+Na]⁺.</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ : 1.21-1.28 (m, 6H, CH₃), 3.98- 4.09 (m, 4H, CH₂), 4.97 (d, $^1J_{H-P} = 10.8$ Hz, 1H, CH*), 7.30-7.33 (m, 2H, H-Ar), 7.40-7.42 (m, 2H, H-Ar) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ : 16.3 (t, $^3J_{C-P} = 6.0$ Hz, 2CH₃), 63.1 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂), 69.4 (d, $^1J_{C-P} = 159.0$ Hz, C*), 128.3 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 133.8 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, CH-Ar), 135.2 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz, CH-Ar) ppm.</p>	

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik / Abramov

RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 21.37 ppm.

➤ **Diéthylhydroxyl(4-méthoxyphényl) méthylphosphonate (304)**

Structure:



FB: C₁₂H₁₉O₅P

PM: 274,10 g.mol⁻¹

R_f: 0.62 ; **Éluant :** DCM/MeOH 95:5

P_f: 119-121 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 93 %

IR (cm⁻¹): 3258 (O-H), 1228 et 1068 (P=O)

MS (ESI⁺): m/z = 297.1 [M+Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ : 1.21 (t, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.92- 4.09 (m, 4H, CH₂), 4.92 (d, ¹*J*_{H-P} = 10.0 Hz, 1H, CH*), 6.87-7.33 (m, 2H, H-Ar), 7.38-7.40 (m, 2H, H-Ar) ppm.

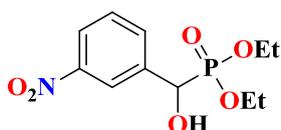
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 16.4 (t, ³*J*_{C-P} = 6.0 Hz, 2CH₃), 55.2 (OCH₃), 63.0 (d, ²*J*_{C-P} = 8.0 Hz, CH₂), 63.1 (d, ²*J*_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 69.7 (d, ¹*J*_{C-P} = 200.0 Hz, C*), 113.8 (d, *J*_{C-P} = 2.0 Hz, CH-Ar), 128.4 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz, CH-Ar) ppm.

RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 21.37 ppm.

➤ **Diéthylhydroxyl(4-nitrophényl) méthylphosphonate (306)**

Structure:



FB: C₁₁H₁₆NO₆P

PM: 289,07 g.mol⁻¹

R_f: 0.58 ; **Éluant :** DCM/MeOH 95:5

P_f: 87-89 °C

Aspect : Poudre Orange

Rendement : 94 %

IR (cm⁻¹): 3351 (O-H), 1232 et 1047 (P=O)

MS (ESI⁺): m/z = 290.1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ : 1.21-1.30 (m, 6H, CH₃), 4.04- 4.16 (m, 4H, CH₂), 5.14 (d, ¹*J*_{H-P} = 12.0 Hz, 1H, CH*), 6.65-6.68 (m, 2H, H-Ar), 8.21 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

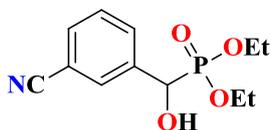
δ : 16.4 (d, ³*J*_{C-P} = 3.0 Hz, CH₃), 16.5 (d, ³*J*_{C-P} = 2.0 Hz, CH₃), 63.5 (d, ²*J*_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 63.9 (d, ²*J*_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 69.6 (d, ¹*J*_{C-P} = 157.0 Hz, C*), 123.5 (d, *J*_{C-P} = 2.0 Hz, CH-Ar), 127.7 (d, *J*_{C-P} = 5.0 Hz, CH-Ar) ppm.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 19.68 ppm.

➤ **Diéthyl(4-cyanophényl)(hydroxyl)méthylphosphonate (308)**

Structure:



FB: C₁₂H₁₆NO₄P

PM: 269,05 g.mol⁻¹

R_f: 0.55 ; **Éluant :** DCM/MeOH 95:5

Aspect : Huile

Rendement : 92 %

IR (cm⁻¹): 3368 (O-H), 1245 et 1037 (P=O)

MS (ESI⁺): m/z = 270.1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ : 1.24-1.28 (m, 6H, CH₃), 4.02- 4.13 (m, 4H, CH₂), 5.07 (d, ¹J_{H-P} = 12.0 Hz, 1H, CH*), 7.58-7.65 (m, 4H, H-Ar) ppm.

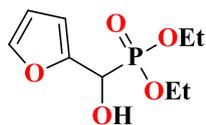
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 16.3 (d, ³J_{C-P} = 3.0 Hz, 2CH₃), 63.3 (d, ²J_{C-P} = 8.0 Hz, CH₂), 63.7 (d, ²J_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 69.5 (d, ¹J_{C-P} = 157.0 Hz, C*), 111.7 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz, CH-Ar), 118.6 (CH-Ar), 127.4 (d, J_{C-P} = 5.0 Hz, CH-Ar), 131.9 (d, J_{C-P} = 2.0 Hz, CH-Ar), 142.0 (CN) ppm.

RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 19.90 ppm.

➤ **Diéthylfuran-2-yl(hydroxyl)méthylphosphonate (316)**

Structure:



FB: C₉H₁₅O₅P

PM: 234,07 g.mol⁻¹

R_f: 0.45 ; **Éluant :** DCM/MeOH 95 :5

Aspect : Huile

Rendement : 88 %

IR (cm⁻¹): 3257 (O-H), 1250 et 1046 (P=O)

MS (ESI⁺): m/z = 257.1 [M+Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ : 1.25 (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.02- 4.20 (m, 4H, 2CH₂), 4.96 (d, ¹J_{H-P} = 13.5 Hz, 1H, CH*), 6.38 (t, J_{H-H} = 2.4 Hz, 1H, H-vinyl), 6.51 (t, J_{H-H} = 2.7 Hz, 1H, H-vinyl), 7.42-7.43 (m, 1H, H-vinyl) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

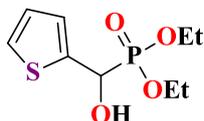
δ : 16.3 (d, ³J_{C-P} = 5.0 Hz, CH₃), 16.4 (d, ³J_{C-P} = 6.0 Hz, CH₃), 63.4 (d, ²J_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 63.4 (d, ²J_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 63.9 (d, ¹J_{C-P} = 165.0 Hz, C*), 109.3 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH-vinyl), 110.7 (CH-vinyl), 142.9 (d, J_{C-P} = 2.0 Hz, CH-vinyl), 149.8 (C-vinyl) ppm.

Développement De Nouvelles Voies D'accès Aux Produits Phosphorylés Via Les Réactions De Kabachnik/ Fields Et Pudovik/ Abramov

RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 19.19 ppm.

➤ **Diéthyl(hydroxy(thiophén-2-yl)méthyl)phosphonate (318)**

Structure:



FB: C₉H₁₅O₄PS

PM: 250,04 g.mol⁻¹

R_f: 0.43 ; **Éluant :** DCM/MeOH 95:5

Aspect : Huile

Rendement : 89 %

IR (cm⁻¹): 3276 (O-H), 1225 et 1036 (P=O)

MS (ESI⁺): m/z = 273.0 [M+Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ : 1.26 (t, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.05- 4.17 (m, 4H, 2CH₂), 5.21 (d, ¹*J*_{H-P} = 10.4 Hz, 1H, CH*), 6.99-7.01 (m, 1H, H-vinyl), 7.18-7.20 (m, 1H, H-vinyl), 7.29-7.31 (dt, *J*_{H-H} = 1.2 Hz, *J*_{H-P} = 5.2 Hz, 1H, H-vinyl) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ : 16.3 (d, ³*J*_{C-P} = 6.0 Hz, 2CH₃), 63.3 (d, ²*J*_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 63.6 (d, ²*J*_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂), 66.2 (d, ¹*J*_{C-P} = 166.0 Hz, C*), 125.7 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz, CH-vinyl), 126.1 (d, *J*_{C-P} = 8.0 Hz, CH-vinyl), 126.8 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz, CH-vinyl), 139.4 (C-vinyl) ppm.

RMN ³¹P (161.9 MHz, CDCl₃) δ : 19.61 ppm.

5. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons mis en valeur l'importance thérapeutique, les méthodes de synthèse et les réactivités des phosphonates, α -aminophosphonates et α -hydroxyphosphonates, suivi par des rappels non exhaustifs des différents travaux effectués sur ces familles de composés.

Ensuite nous avons exposé les résultats de notre travail et qui sont :

- La mise au point de nouvelles conditions opératoires pour la condensation de *Pudovik* par l'utilisation du catalyseur hétéropolyacide ($H_6P_2W_{18}O_{62}.14H_2O$), composé peu toxique et de manipulation simple. Ce catalyseur est recyclable (vert) et la réaction est réalisée sans solvants.
- En ce qui concerne le rendement et le temps de la réaction, les résultats obtenus ont permis de montrer que la technique utilisée est non seulement très respectueuse de l'environnement, mais elle est aussi très intéressante par sa facilité de mise en œuvre.

PARTIE 01

Conclusion Générale et Perspectives

De nos jours l'un des axes prioritaires en chimie, concerne le développement des méthodes alternatives aux réactions classiques en synthèse organique, la chimie verte présente une approche avancée dans la réaction de protection des molécules polyfonctionnelles et aussi pour accéder aux diverses molécules organiques ayant un intérêt biologique et thérapeutique important comme les phosphonates.

L'objectif recherché à travers cette partie de thèse s'intègre dans la continuité de travaux de recherche développés dans notre laboratoire relative à la mise au point des nouvelles approches douces, simples, rapides et efficaces pour la protection d'amines avec le groupement **Cbz** sous irradiations micro-ondes et la préparation des α -hydroxyphosphonates en présence d'HPA comme catalyseur vert.

De notre part, nous avons évoqué dans le premier chapitre un rappel sur la chimie verte et leur importance en synthèse organique, nous avons aussi présenté quelques exemples mettant en œuvre quelques principes de la chimie verte (synthèse sans solvant, utilisation d'énergie renouvelable et la catalyse).

Dans le deuxième chapitre, nous avons abordé les différentes méthodes de protection des fonctions organiques décrites dans la littérature avec plusieurs groupes protecteurs essentiellement la *N*-benzyloxycarbonylation de diverses structures d'amines par différents protocoles d'introduction qui se sont avérés particulièrement intéressants et ont donné de très bons résultats. Dans le cadre de la chimie verte, nous avons réussi à mettre au point une méthode performante et plus respectueuse de l'environnement pour la préparation des composés *N*-Cbz en utilisant les irradiations micro-ondes. Diverses amines primaires et secondaires, aussi bien des aminoalcools, aminoesters et sulfamides ont montré une meilleure sélectivité, des rendements quantitatifs ont été obtenus dans des temps relativement courts.

Après avoir défini les familles d'intérêts biologiques dérivés du phosphonates (α -aminophosphonates et α -hydroxyphosphonates), une voie de synthèse efficace basée sur la catalyse verte de la réaction de *Pudovik* a été mise au point dans le 3^{ème} chapitre. Plusieurs α -hydroxyphosphonates ont été obtenus par la phosphorylation catalytique de l'HPA de diverses structures d'aldéhydes. Cette méthodologie nous a permis d'obtenir les α hydroxyphosphonates avec des bons rendements dus à la forte acidité d'HPA.

Les α -sulfamidophosphonates présentent un intérêt pour nous, ils seront étudiés en détail dans la 2^{ème} partie de notre travail comme intermédiaires de synthèse.

PARTIE 01 : Conclusion Générale et Perspectives

Les résultats sont bien confirmés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR et MS).

Vu les résultats satisfaisants obtenus et la grande efficacité que montre la chimie verte et ses principes en chimie des groupements protecteurs et la synthèse des phosphonates nous proposons en perspectives :

- D'étudier la protection de la fonction amine avec d'autres groupements protecteurs et d'appliquer cette méthode à une plus grande variété de substrats plus au moins fonctionnalisés.
- Pour la préparation d' α -hydroxyphosphonates, il serait intéressant de tester autres conditions vertes pour la phosphorylation des cétones. L'application d' α -hydroxyphosphonates dans la synthèse multi-étape est très intéressante vu son intérêt biologique et thérapeutique.

PARTIE 02

Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine

PARTIE 02

Introduction Générale

PARTIE 02 : Introduction Générale

Dans nos sociétés contemporaines, le cancer est une maladie dont l'issue est malheureusement encore tragique dans de nombreux cas. Il s'agit d'une des causes majeures de décès dans le monde, avec 13,5% de la mortalité mondiale soit 8,2 millions de décès en **2012**, d'après les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette maladie affecte toutes les populations du globe, avec 14,1 millions de cas diagnostiqués chaque année dans le monde. Cependant, l'incidence varie selon la région considérée (**Figure 38**).²¹⁵ Les habitants d'Amérique du Nord sont les plus touchés, tandis que les populations d'Afrique du Nord restent les moins atteintes de la planète.

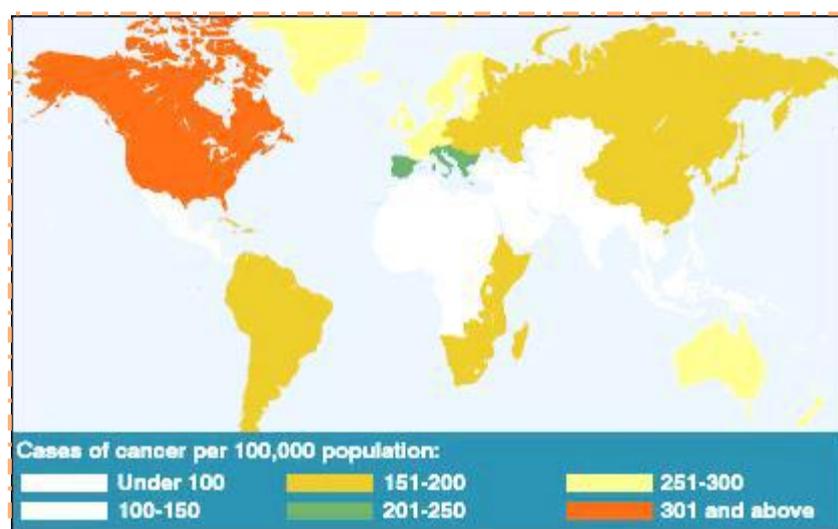


Figure 38 : Répartition mondiale du nombre de cancers diagnostiqués en **2012**²¹⁶

L'origine d'un cancer réside en la transformation initiale d'une cellule saine en une cellule cancéreuse qui va ensuite se multiplier. Aujourd'hui, la communauté scientifique sait que ce processus de transformation est le résultat d'interactions complexes entre des facteurs génétiques du sujet et des agents extérieurs de différentes sortes. Ces derniers peuvent être classés en trois catégories :

- Les cancérigènes de type physique (exemple des rayonnements ionisants).
- Ceux de type chimique (comme l'amiante ou la fumée du tabac).
- Les sources dites biologiques (exemple du lien entre le virus de l'hépatite B et le cancer du foie).

Mais que signifie le cancer exactement ? Ce terme général désigne l'ensemble des maladies qui se manifestent sous la forme de tumeurs malignes, pouvant toucher n'importe

²¹⁵ OMS, 2013, *Aide-mémoire n°236*.

²¹⁶ J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, D.M. Parkin, *IARC Cancer Base No. 5. version 2. 2004*.

PARTIE 02 : Introduction Générale

quelle partie de l'organisme. Tous les organes sont concernés, certains étant bien entendu d'avantage susceptibles de développer la maladie. Une tumeur maligne est caractérisée par la prolifération rapide et incontrôlée de cellules anormales, dites « néoplasiques ». Ces cellules cancéreuses possèdent de plus le pouvoir d'envahir les tissus adjacents à la tumeur, voire même de propagation dans d'autres organes formant ainsi ce qu'on appelle des métastases. Ce sont ces métastases qui représentent en réalité la principale cause des décès par cancer.²¹⁷

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du sein (1,7 million de cas, ou 28 % du total), le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 13 % du total) et du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 7,0 % du total), Les causes les plus fréquentes de décès par cancer étant les cancers du poumon (1,6 million de décès, 19,4% du total), du foie (0,8 million de décès, 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total).²¹⁸

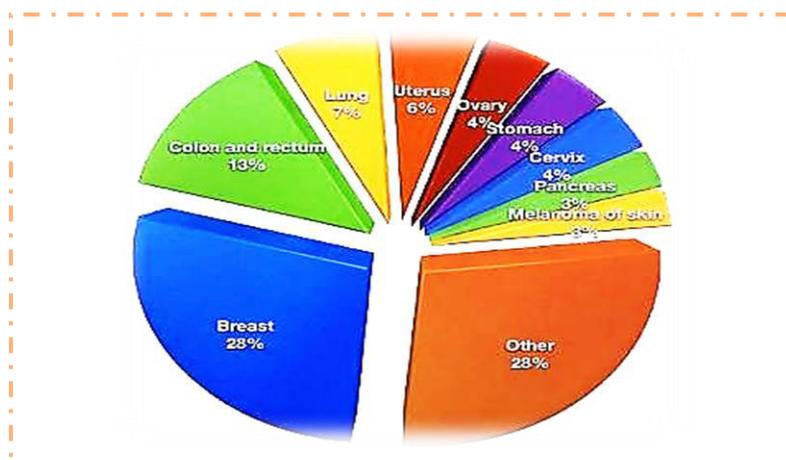


Figure 39. Distribution relative des principaux types de cancers diagnostiqués dans le monde

Avec près de 11176 cas estimés en **2012**, le mélanome représente entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers. Il touche un peu plus de femmes (53 %) que d'hommes (47 %) et l'âge moyen au diagnostic est de 56 ans. C'est le cancer pour lequel le nombre de nouveaux cas par an (incidence) augmente le plus de 10 % par an depuis 50 ans.²¹⁹ Plusieurs traitements peuvent être utilisés, seuls ou en combinaison, pour traiter le mélanome de la peau: la chirurgie, des traitements médicamenteux et la radiothérapie. Les principaux médicaments de chimiothérapie classique utilisés dans le traitement du mélanome de la peau sont le *Dacarbazine* et la *Fotémustine* (**Figure 40**).²²⁰

²¹⁷ K. G. Chen, R. D. Leapman, *J. Natl. Cancer. Inst.*, **2009**, 101, 1259.

²¹⁸ L. Chin, *Nat. Rev. Cancer.*, **2003**, 3, 559.

²¹⁹ A. M. Eggermont, C. Robert, *Eur. J. Cancer.*, **2011**, 47, 2150.

²²⁰ C. Garbe, K. Peris, *Eur. J. Cancer.*, **2010**, 46, 270.

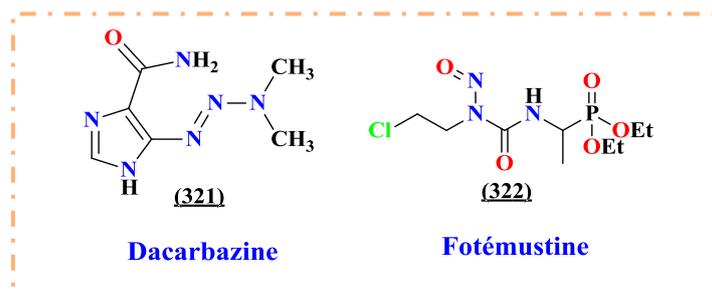


Figure 40. Médicaments utilisés pour le traitement du mélanome

C'est ce dernier mode de traitement qui a retenu notre attention et plus particulièrement les agents chimio-thérapeutiques de type nitroso-urée.

Objectif de Travail

Dans la continuité des travaux de recherche du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée pour la synthèse de nouvelles molécules potentiellement actives,²²¹ nous envisageons de développer une méthode de synthèse et l'étude de nouvelles molécules analogues sulfonylés et carbonylés de la *Fotémustine* qui appartiennent respectivement aux agents alkylants et aminophosponates aux mêmes temps.

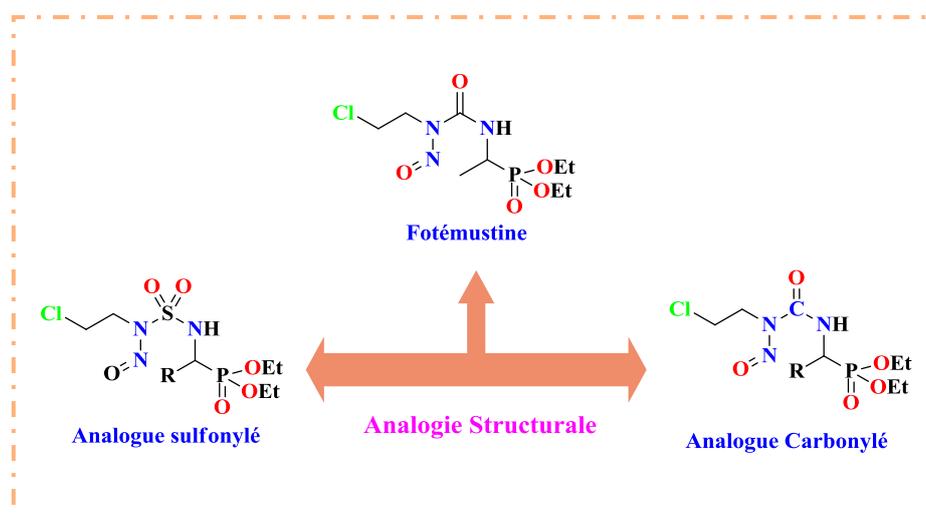


Figure 41. Structure de composés synthétisés analogues de la Fotémustine

²²¹ a) A. Amira, H. K²Tir, S. Ouarna, N. Inguibert, H. Berredjem, M. Berredjem, *Der. Pharma. Chemica.*, **2015**, 7, 213. b) H. Cheloufi, B. Belhani, T. S. Ouk, R. Zerrouki, N. E. Aouf, M. Berredjem, *Mol. Divers.*, **2016**, 20, 399.

PARTIE 02 : Introduction Générale

La deuxième partie de ce travail est subdivisée en trois chapitres :

- Pour poser les bases bibliographiques de notre sujet, nous présenterons dans le premier chapitre un aperçu sur le cancer du mélanome et les différents traitements associés. Nous développerons aussi la synthèse des nitroso-urées, leur mode d'action dans l'organisme et les nouvelles structures décrites dans la littérature.
- Les résultats de nos travaux portant sur la synthèse de nouveaux analogues sulfonylés et carbonylés de la fotémustine seront discutés et interprétés dans le deuxième chapitre.
- Dans le troisième chapitre seront présentés les protocoles expérimentaux des synthèses réalisées et la caractérisation structurale des molécules obtenues.
- Une conclusion et des perspectives sur les avancées réalisées termineront cette partie du manuscrit.

PARTIE 02 : CHAPITRE 01

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

1. Qu'est-ce qu'un mélanome ?

Le mélanome est une tumeur maligne qui se forme à partir de cellules appelées mélanocytes. Il se développe à partir d'une cellule normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique.²²²

2. Organisation de la peau²²³

La peau est composée de trois couches tissulaires (**Figure 42**) d'origine embryonnaires différentes. C'est l'organe le plus lourd (3 à 4 Kg) et le plus étendu du corps humain (1,5 à 2 m²). Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions :

- Elle constitue une barrière qui protège l'organisme des agressions extérieures : soleil, bactéries et virus, effets nocifs des produits chimiques, etc. Elle se défend et s'adapte continuellement aux agressions notamment grâce aux nombreuses cellules immunitaires qu'elle contient. Son pouvoir de protection est cependant limité. À force d'être agressées par les ultraviolets (UV) par exemple, les cellules de la peau peuvent subir des transformations qui aboutissent dans certains cas au développement d'un cancer de la peau, notamment un mélanome.
- Elle est un organe sensoriel : elle détecte des informations extérieures (froid, chaleur, douleur ou pression) grâce à des récepteurs nerveux, très nombreux, en particulier au bout des doigts.
- Elle contribue à réguler la température corporelle. Même au repos, notre organisme produit en permanence de la chaleur par la transformation des aliments. En l'absence de fièvre, la température du corps humain est maintenue constante à 37 C°. Elle est régulée par la transpiration, mais également par la circulation sanguine présente à la surface de la peau qui permet à la chaleur d'être évacuée et de s'échapper dans l'air.
- Elle permet au corps de fabriquer de la vitamine D dès qu'elle est exposée au soleil. La vitamine D a pour fonction essentielle d'augmenter la capacité d'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin. Cette bonne absorption permet notamment d'assurer une minéralisation optimale des os et des dents. Une carence en vitamine D peut provoquer certaines maladies notamment une déformation des os chez l'enfant appelée rachitisme.

La peau joue également un rôle psychosocial important : élément majeur de notre apparence physique, la peau est un vecteur de communication entre nous et les autres.

²²² R. Marks, A. P. Dorevitch, G. Mason, *Australas. J. Dermatol.*, **1990**, 31, 77.

²²³ A. Mélissopoulos, C. Levacher, L. Robert, R. Ballotti, *La Peau : Structure et Physiologie*, 2^{ème} Éd. Tec & Doc, **2012**.

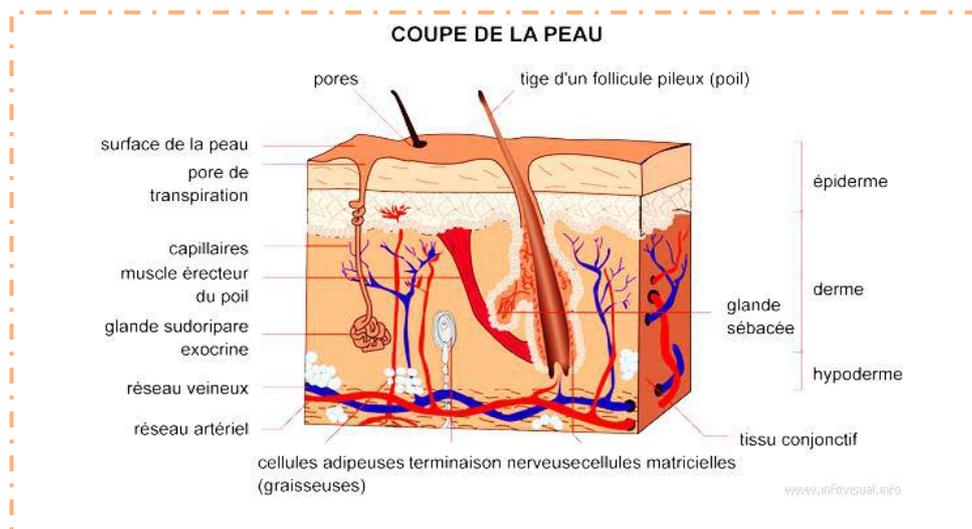


Figure 42. Structure de la peau avec les différentes couches

2.1. Différentes couches de la peau²²⁴

De la couche inférieure à la couche superficielle, la peau est constituée de trois couches l'hypoderme, du derme et de l'épiderme.

2.1.1. Hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, est située sous le derme. L'hypoderme est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres de collagène. Il sert d'interface entre la peau et les structures mobiles sous-jacentes (muscles, tendons, ligaments...etc.) et protège l'organisme contre les chocs. Il permet également la régulation de la température corporelle en servant d'isolant thermique et de réserve énergétique et protège les organes des blessures.

2.1.2. Le derme

C'est la couche intermédiaire, se situe sous l'épiderme, c'est le principal tissu de soutien de la peau, il est responsable de sa solidité. Il est composé principalement de fibroblastes, cellules responsables de la production de fibres de collagène et de fibres élastiques, à l'origine de la souplesse et de l'élasticité de la peau. Le derme contient également des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des terminaisons nerveuses. Il est également le siège des follicules pileux (qui forment la base du poil), des glandes sudoripares (qui produisent la sueur) et sébacées (qui produisent le sébum). Tous ces constituants assurent l'hydratation et la nutrition de la peau et participent à la protection du corps contre les agressions.

²²⁴ P. Dubus, B. Vergier, *Encyclopédie Médicochirurgicale*, Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2000.

2.1.3. L'épiderme

C'est l'enveloppe externe de la peau. Il contient différents types de cellules, dont les mélanocytes. Il est lui-même composé de quatre étages : la couche cornée, la couche granuleuse, la couche épineuse et la couche basale (**Figure 43**). Dépourvu de vaisseaux sanguins, l'épiderme doit compter sur le derme pour se nourrir.

L'épiderme comporte aussi trois autres types de cellules : les kératinocytes, cellules les plus nombreuses. Elles contiennent une protéine, la kératine, qui aide à protéger la peau contre les agressions extérieures. La kératine, qui se dépose progressivement en surface, est le constituant principal de la couche cornée.

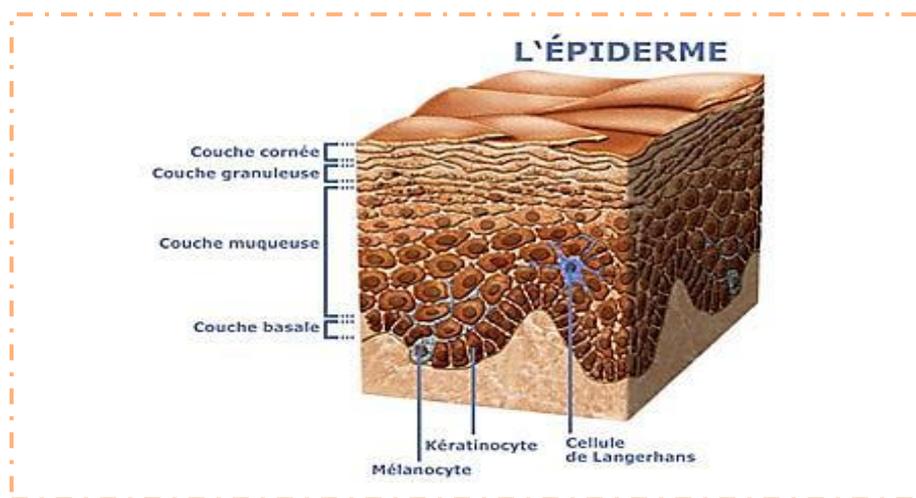


Figure 43. Structure de la couche de l'épiderme

L'épaisseur de la peau varie en moyenne de 0,5 millimètre à 3 centimètres selon les parties du corps (cette épaisseur tient compte des 3 couches de la peau citées ci-dessus). Elle est la plus fine au niveau des paupières et la plus épaisse au niveau du dos, de l'abdomen ou encore au niveau des paumes des mains et des pieds.

2.2. Mélanocytes : des cellules de l'épiderme

Les mélanocytes, cellules à l'origine du développement du mélanome de la peau, se situent dans l'épiderme. Ces cellules sont responsables de la production de mélanine, un pigment qui donne sa couleur à la peau. Elles siègent au niveau de la couche basale de l'épiderme. Lorsque la peau est exposée aux rayons ultraviolets, le nombre de mélanocytes augmente et la mélanine est plus abondante. Les mélanocytes produisent parfois une plus grande quantité de mélanine à certains endroits. C'est ce qui explique les taches de rousseur et certaines taches de vieillesse.

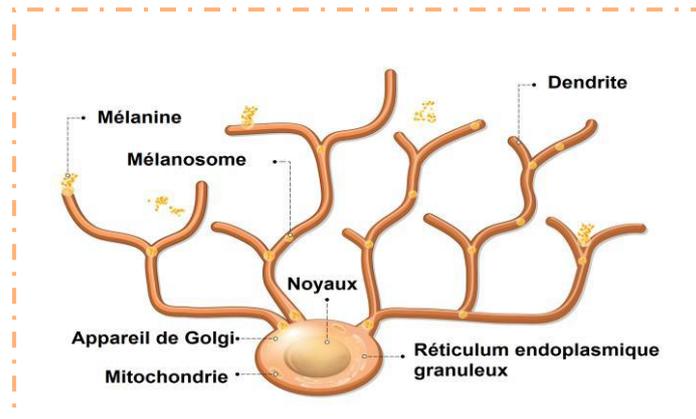


Figure 44. Structure des mélanocytes (cellules productrices de mélanine)

3. Développement d'un mélanome de la peau²²⁵

Quatre-vingt pour cent des mélanomes de la peau se développent à partir d'une peau saine, c'est-à-dire une peau ne présentant aucune tache ou lésion. Ils apparaissent sous la forme d'une tache pigmentée qui ressemble à un grain de beauté. Dans 20 % des cas, ils se développent à partir d'un grain de beauté (aussi appelé *nævus*) préexistant. Lorsque des cellules cancéreuses apparaissent, elles sont d'abord peu nombreuses et limitées à la surface de la peau. La plupart des mélanomes se développent d'abord horizontalement dans l'épiderme, puis verticalement. Tant que la tumeur se situe au sein de l'épiderme, on parle de mélanome *in situ*. Si le mélanome est enlevé à ce stade, il n'y a pas de risque d'évolution métastatique.

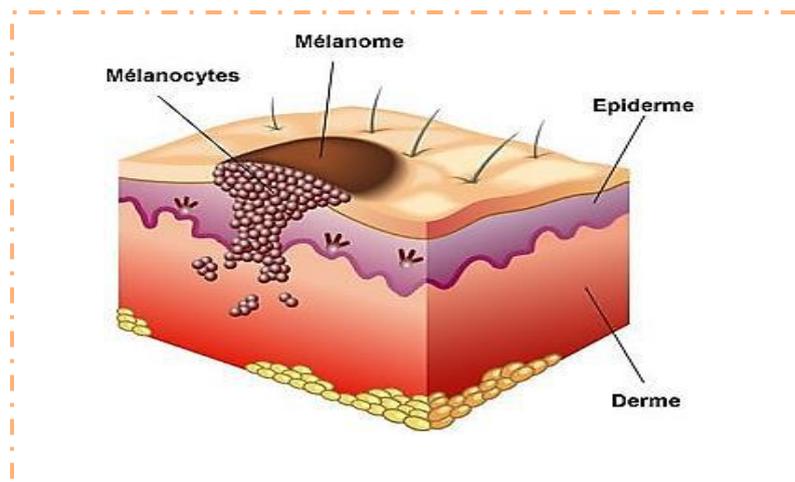


Figure 45. Évaluation du mélanome

²²⁵ K. Leroy, P. Cremoux, *Anomalies Moléculaires des Cancers : Ciblage Thérapeutique*, John Libbey Eurotext, 2014, 215.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

Avec le temps et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur progresse en profondeur à travers le derme, voire l'hypoderme. Lorsque la tumeur franchit la membrane basale et atteint le derme, on dit que le cancer est invasif.

Des cellules cancéreuses peuvent ensuite se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins pour aller envahir d'autres parties du corps :

- Les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.
- Les canaux lymphatiques situés entre la tumeur primitive et les premiers ganglions proches. Les cellules forment alors des tumeurs, cutanées ou sous-cutanées, sous la forme de nodules dont la taille varie de celle d'une tête d'épingle à plusieurs centimètres.
- On les appelle métastases en transit, ou encore d'autres organes tels que les poumons, le foie, d'autres zones de la peau, les os ou le cerveau. Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases.

3.1. Principaux types de mélanomes de la peau ²²⁶

On distingue quatre principaux types de mélanomes de la peau :

3.1.1. Mélanome superficiel extensif : (60 à 70 % des cas)

Ce type de mélanome est lié à des coups de soleils importants dans le passé. Il s'étend d'abord horizontalement à la surface de la peau puis en profondeur dans les couches de la peau. Il se présente sous la forme d'une tache irrégulière brune ou noire qui change lentement sur une période d'un à cinq ans, puis rapidement. Le mélanome superficiel extensif apparaît le plus fréquemment sur le cou, la partie supérieure du tronc chez l'homme et la partie inférieure des jambes chez la femme.

3.1.2. Mélanome de Dubreuilh : (5 à 10 % des cas)

Il se manifeste le plus souvent chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Le mélanome de Dubreuilh est lié à des expositions répétées aux rayons ultraviolets. Son extension est d'abord horizontale, puis verticale. Il est parfois encore appelé mélanome de type lentigo malin. Le mélanome de Dubreuilh apparaît le plus souvent dans des zones exposées au soleil, surtout au niveau du visage, mais aussi sur le cou et les mains. Il se manifeste par l'apparition d'une tache brune plus ou moins foncée qui augmente de taille très lentement.

3.1.3. Mélanome nodulaire

C'est le type de mélanome dont la croissance est la plus rapide. Il peut atteindre toutes les parties de la peau, y compris les régions non exposées au soleil. Il représente moins de 5 %

²²⁶ J. F. Morère, F. Mornex, D. Soulières, *Thérapeutique du Cancer*, 2^{ème} Ed, Springer-Verlag Paris, 2011, 677.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

des mélanomes de la peau. Contrairement aux autres mélanomes qui commencent à s'étendre horizontalement, le mélanome nodulaire s'étend rapidement en profondeur (verticalement) dans les couches de la peau. Il se manifeste habituellement sous la forme d'une surélévation de la peau de couleur foncée de couleur « peau normale ».

3.1.4. Mélanome acrolentigineux

Le mélanome acrolentigineux ou mélanome des extrémités, se découvre le plus souvent chez les personnes qui ont la peau foncée, sur la paume des mains, la plante des pieds ou sous les ongles. Il n'est pas lié à une surexposition aux ultraviolets et se développe d'abord horizontalement pendant plusieurs mois ou années, puis verticalement, en profondeur. Il apparaît habituellement sous la forme d'une lésion foncée plane, puis sous forme de nodules. Lorsqu'il est de la couleur de la peau, il est alors très difficile à diagnostiquer car il peut être confondu avec une verrue plantaire.

3.2. Facteurs de risque

Pour le mélanome de la peau, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés.

Les facteurs de risque externes, liés à l'environnement, aux modes et conditions de vie sont : ²²⁷

- L'exposition au soleil et aux ultraviolets artificiels.
- Les antécédents de coups de soleil reçus notamment pendant l'enfance.

Les facteurs de risque internes, c'est-à-dire constitutifs des individus :

- Le phototype qui caractérise la sensibilité de la peau aux rayonnements ultraviolets. Il existe plusieurs phototypes correspondant à différents types de peaux et couleurs de cheveux (le phototype le plus à risque est celui de la peau claire avec cheveux roux ou blonds, yeux clairs, taches de rousseur).
- La sensibilité face au soleil (peau qui a tendance à brûler et ne bronze pas ou peu).
- Un nombre élevé de grains de beauté (plus de 50), la présence de grains de beauté d'aspect inhabituel ou congénitaux (c'est-à-dire présents depuis la naissance) de grande taille.

4. Traitements du mélanome de la peau²²⁸

Plusieurs traitements peuvent être utilisés, seuls ou en combinaison, pour traiter le mélanome de la peau : la chirurgie, des traitements médicamenteux et la radiothérapie. Selon les cas, les objectifs sont :

- Supprimer la tumeur ou les métastases.

²²⁷ M. Sanlorenzo, M. R. Wehner, E. Linos, J. Kornak, W. Kainz, C. Posch, I. Vujic, K. Johnston, D. Gho, G. Monico, J. T. McGrath, S. Osella-Abate, P. Quaglino, J. E. Cleaver, S. Ortiz-Urda, *JAMA Dermatol.*, **2015**, *151*, 51.

²²⁸ *Les Traitements du Mélanome de la Peau*, Collection Guides Patients Cancer Info, INCa, **2016**.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

- Réduire le risque de récurrence.
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- Traiter les symptômes engendrés par la maladie.

4.1. Chirurgie

La chirurgie a pour objectif d'enlever la lésion dans sa totalité, et selon les cas, de retirer les ganglions lymphatiques correspondants. Elle constitue le traitement de référence des mélanomes cutanés qui ne présentent pas de métastases à distance. Elle peut aussi être utilisée en association à un traitement médicamenteux et/ou une radiothérapie, pour traiter les mélanomes qui ont formé des métastases. Une première chirurgie, appelée exérèse diagnostique, permet d'enlever la lésion et de confirmer le diagnostic de mélanome. À la suite de cette première exérèse et selon l'épaisseur de la lésion retirée, une seconde intervention chirurgicale peut être programmée afin de la compléter. On parle cette fois d'exérèse élargie à but thérapeutique ou encore de reprise d'exérèse.

4.2. Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements (appelés aussi rayons ou radiations) sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes proches, dits organes à risque.

4.3. Traitement médicamenteux

Les traitements médicamenteux des mélanomes ont évolué ces dernières années. De nouveaux médicaments sont aujourd'hui accessibles ; d'autres sont en cours de développement (en essais cliniques). Actuellement, plusieurs types de médicaments sont utilisés pour traiter les mélanomes de la peau : des molécules d'immunothérapie, de thérapies ciblées et de chimiothérapie classique. Ces traitements sont dits généraux ou encore systémiques, car ils agissent dans l'ensemble du corps.

L'immunothérapie, les thérapies ciblées et la chimiothérapie classique n'ont pas le même mode d'action :

- L'immunothérapie est un traitement qui vise, pour les molécules utilisées dans le mélanome, à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.
- Les thérapies ciblées bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec les altérations moléculaires qu'elles présentent ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement et de leur dissémination.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

- Les médicaments de chimiothérapie classique détruisent les cellules cancéreuses en agissant sur leurs mécanismes de division.

4.4. Chimiothérapie classique

Une chimiothérapie classique peut être proposée pour traiter les mélanomes qui ne sont pas opérables. La chimiothérapie classique est aujourd'hui de moins en moins prescrite. Elle est le plus souvent utilisée après échec des traitements par immunothérapie et thérapies ciblées ou bien lorsque ces traitements sont contre-indiqués.

Parmi les principaux médicaments de la chimiothérapie classique exploités dans le traitement du mélanome, la fotémustine est un composé organophosphoré à effet alkylant et carbamylant. Cette molécule est utilisée comme antinéoplasique dans le traitement des mélanomes malins métastatiques et commercialisée sous le nom de MUPHORAN[®].²²⁹

La formule chimique de la fotémustine comporte 3 motifs essentiels (**Figure 46**) :

- L'acide amino-1-éthylphosphonique, un bio-isostère de l'alanine, ce qui facilite le franchissement de la barrière hémato-encéphalique.
- Les motifs (nitroso-urée et 2-chloroéthyle) appartiennent aux familles d'agents alkylants, ces derniers représentent l'une des classes les plus importantes d'agents antitumoraux ciblant l'ADN.

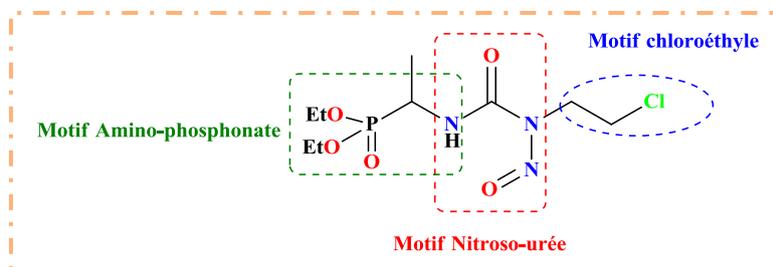


Figure 46. Structure de la fotémustine

La présence de ces caractéristiques intéressantes dans la structure de la fotémustine lui permet d'emprunter une voie du transport membranaire actif des aminoacides, ce qui justifie le très fort coefficient de pénétration de la molécule de la fotémustine dans les cellules tumorales.

Nous détaillerons dans les paragraphes qui suivent la famille des nitroso-urées.

5. Nitroso-urées²³⁰

Parmi les agents antitumoraux, les nitroso-urées occupent une place particulière en raison de leur large spectre d'activité. Elles sont capables de former deux liaisons covalentes avec

²²⁹ M. F. Avril, *Ann. Dermatol. Venereol.*, **2007**, 134, 997.

²³⁰ *Traité de Chimie Thérapeutique. Médicaments Antitumoraux Et Perspectives Dans Le Traitement Des Cancers.* Association française des enseignants de chimie thérapeutique, **2003**, 6, 879.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

l'ADN. Leur intérêt vient de leur grande lipophilie permettant une grande pénétration dans le système nerveux central et leur conférant une efficacité particulière sur les atteintes méningées des leucémies et sur les tumeurs cérébrales.²³¹ Cependant, leur utilisation clinique est limitée par une toxicité hématologique (thrombopénie et leucopénie) retardée et cumulative.

L'histoire des nitroso-urées débute en **1956** dans le cadre d'un programme de recherche d'antitumoraux par criblage systématique, entrepris par l'institut national du cancer.²²¹

Le composé 1-méthyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (**323**, MNNG), synthétisé dix ans plus tôt par McKay et Wright,²³² est soumis à un criblage aveugle et s'avère active sur un certain nombre de lignées cellulaires tumorales. D'autres composés, notamment le 1-méthyl-1-nitroso-urée (**324**, MNU), se révèlent rapidement plus intéressants sur des modèles animaux de leucémie L1210 et de tumeurs cérébrales chez la souris, en augmentant largement le temps de survie des animaux. L'instabilité du MNU est surtout l'arrivée d'un analogue structural encore plus puissant, la 1,3-bis (2-chloroéthyl)-1-nitroso-urée (**325**, BCNU), interrompent son développement clinique. La BCNU, synthétisée par Johnston, MacCaleb et Montgomery,²³³ est testée dès **1962** et rapidement sélectionnée pour un développement réalisé par le laboratoire Bristol qui en assure la commercialisation depuis **1972**.

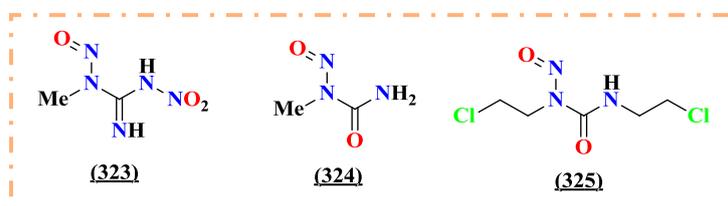


Figure 47. Structures de MNNG, MNU et BCNU

5.1. Structure et caractéristiques des nitroso-urées

Les nitroso-urées sont classiquement réparties en deux familles : Les chloroéthyl-nitroso-urées (CENU) (comporte le segment-clé « mustine » : fotémustine, lomustine, carmustine, sémustine.²³⁴ (**Tableau 13**)

²³¹ D. B. Ludlum, *Cancer Therapeutics Experimental and Clinical Agents*, B.A. Teicher (Ed.), Humana Press, Totowa, New Jersey, **1997**, 81.

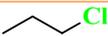
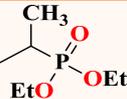
²³² A. F. McKay, L. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1974.

²³³ T. P. Johnston, G. S. McCaleb, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, **1965**, 6, 669.

²³⁴ J. G. Mayo, W. R. Laster, C. M. Andrews, F. M. Schabel, *Cancer. Chemother. Rep.*, **1972**, 56, 183.

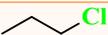
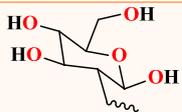
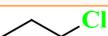
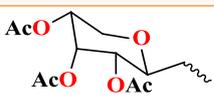
Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

Tableau 13. Structures de chloroéthyl-nitrosourées

R	Nomenclatures	Abréviation
	1,3-bis(2-chloroéthyl) -1-nitroso-urée (Carmustine)	BCNU
	1-(2-chloroéthyl) -3-cyclohexyl-1-nitrosourée (Lomustine)	CCNU
	1-(2-chloroéthyl) -3-(4-méthylcyclohexyl)-1-nitrosourée (Sémustine)	Méthyl-CCNU
	(<i>R,S</i>)-{ 1-[3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido]éthyl } phosphonate de diéyle (Fotémustine)	/

Les nitroso-urées aminoglycosylées (comporte le segment-clé « zo(to)cine » : streptozocine, chlorozotocine.²³⁵ (Tableau 14)

Tableau 14. Structures des nitroso-urées glycosylées

R	Ose	Nomenclatures	Abréviation
CH ₃		2-Désoxy-2-(3-méthyl-3-nitrosouréido)-D-glucopyranose (Streptozocine)	STZ
		2-Désoxy-2-[3-(2-chloroéthyl) -3-nitrosouréido] -D-glucopyranose (Chlorozotocine)	DCNU
		2', 3', 4'-Triacétate de 1-désoxy-1-[3-(2-chloroéthyl) -3-nitrosouréido] -D-ribopyranosyle	RPCNU

Les médicaments thérapeutiques utilisés en clinique de la famille des nitroso-urées sont représentés par : la carmustine, la fotémustine et la streptozocine, la livraison de la lomustine sur marché a été suspendue en 1998. La chlorozotocine est disponible uniquement aux États-Unis pour la recherche clinique.

²³⁵ T. P. Johnston, G. S. Caleb, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 1975, 18, 105.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

5.2. Données pharmacocinétique de nitroso-urées

De nombreuses études pharmacocinétiques ont été consacrées aux nitroso-urées dans le but d'améliorer les conditions de leur administration. La pharmacocinétique des nitroso-urées se caractérise, comme celle des agents alkylants par une phase de distribution tissulaire rapide et par une décomposition spontanée des molécules en métabolites hautement réactifs. Leur demi-vie est donc extrêmement courte.²³⁶

5.2.1. Absorption

La liposolubilité des CENU explique une absorption rapide et complète au niveau du tractus digestif. La carmustine et la fotémustine sont rapidement absorbées par le tractus gastro-intestinal après administration orale. Cependant un métabolisme rapide impose l'administration parentérale de la carmustine. La lomustine subit aussi un important effet de premier passage hépatique avec formation de dérivée hydroxylés actifs.

5.2.2. Distribution tissulaire

En raison de leur lipophilie, la distribution des nitroso-urées dans l'organisme est rapide et étendue, leur fixation est variable selon les dérivés. Par exemple, dans le cas de la carmustine administrée par voie intraveineuse (IV), le pic plasmatique ne représente que 0.1% de la dose injectée, par contre la fixation de la fotémustine sur la protéine plasmatique est faible. D'autre part, l'administration IV de la streptozocine menée à une localisation principale dans les ilots de Langherans du pancréas.

En général, le caractère lipophile des nitroso-urées leur permet de se fixer sur les lipoprotéines au niveau des triglycérides et du cholestérol estérifié. Elles peuvent d'abord jouer le rôle de vecteurs, mais aussi ralentir la décomposition chimique des molécules en les protégeant du milieu aqueux. La diffusion des nitroso-urées dans les tumeurs cérébrales, inhabituellement pour les autres agents antitumoraux, a permis le traitement de ces tumeurs et de la leucémie méningée.

5.2.3. Biotransformation

Malgré leur demi-vie relativement courte, des processus enzymatiques de biotransformation des nitroso-urées ont été mis en évidence. La carmustine est transformée en urée pratiquement inactive par di-nitrosation catalysée par les cytochromes P450 des microsomes hépatiques. La cimétidine, inhibiteur de CYP, diminue la clearance du BCNU et accroît l'activité anti-tumorale. La lomustine est rapidement hydroxylée après un premier passage hépatique en dérivés cis et trans-4-hydroxylés (326, 327) cytotoxiques (Figure 48).

²³⁶ E. P. Mitchell, P. S. Schein, *Cancer. Treat. Rep.*, **1986**, 70,31.

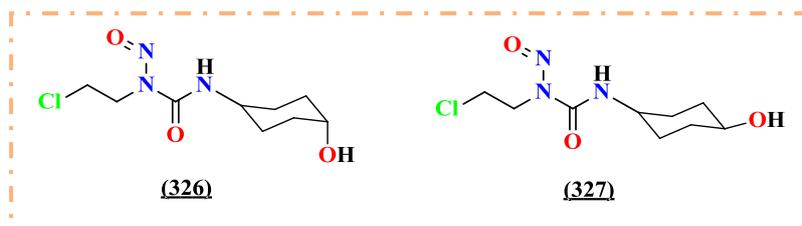


Figure 48. Biotransformation de la lomustine

La fotémustine est principalement métabolisée en 2-chloroéthanol. D'autres métabolites ont été identifiés : l'acide (3-nitroso-2-oxoimidazolidin-1-yl) éthylphosphonique (328) dans le plasma, l'acide (2,5-dioxoimidazolidin-1-yl) éthylphosphonique (329) et l'acide acétique dans les urines.

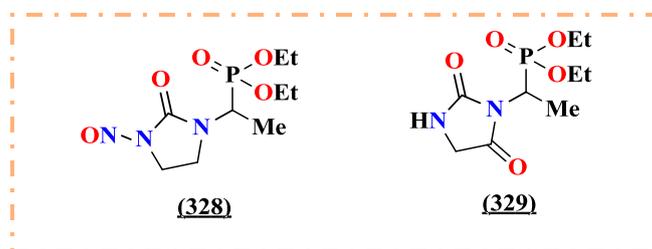


Figure 49. Biotransformation de la fotémustine

5.2.4. Élimination

L'élimination des nitroso-urées est principalement urinaire sous forme de métabolites (environ 60% de la dose administrée). L'élimination fécale reste faible (environ 5-10%), tout comme l'élimination pulmonaire (sous forme de CO₂).

5.3. Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'effet cytotoxique est lié étroitement à la réactivité chimique des nitroso-urées. Au cours des premières heures qui suivent leur administration, forment le diazohydroxyde qui se fixe sur l'ADN (agent alkylant) et isocyanate qui, en réagissant avec le groupement nucléophile des protéines, peuvent inactiver les enzymes de réparation de l'ADN (agent carbamoylant).²³⁷

²³⁷ H. E. Kann, K. W. Kohn, J. M. Lyles, *Cancer. Res.*, **1974**, 34, 398.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

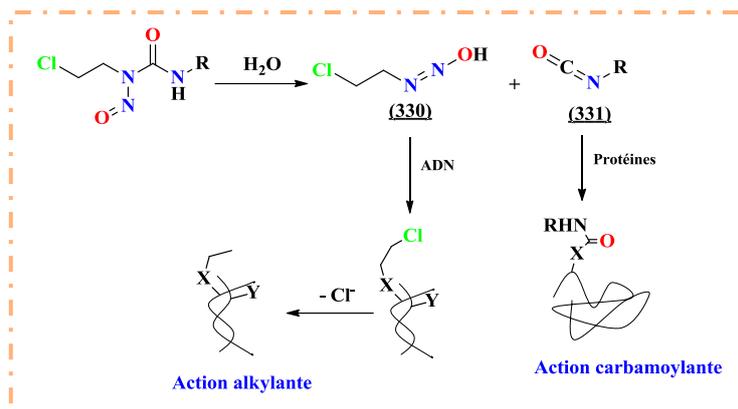


Schéma 65 : Mécanisme d'action des nitroso-urées

Toutes les nitrosourées subissent une dégradation spontanée non enzymatique qui va les transformer en un ion 2-chloroéthyl carbonium réactif (Schéma 66). Cet ion très électrophile va alkyler un certain nombre de bases de l'ADN pour former, comme pour les moutardes, des adduits avec la guanine, la cytidine ou l'adénine. Dans cette famille d'agents alkylants l'azote 7 de la guanine semble être la cible principale des nitroso-urées pour former des ponts intra/inters caténares. Cependant, l'alkylation sur l'oxygène de la guanine joue un rôle primordial dans l'activité thérapeutique.²³⁸

En fait, après une attaque initiale de l'ion chloroéthyl carbonium sur l'O-6 de la guanine, formant un O-6 chloroéthyl-déoxy-guanosine, il se produit un réarrangement entre la guanosine du brin d'ADN attaqué et un résidu cytosine du bras opposé avec départ de l'atome d'halogène, la conséquence sera la formation de ponts inter caténares. La formation de ces ponts inter caténares est un mécanisme assez lent qui permet l'activation d'un système de réparation (O₆-alkylguanine alkyltransférase) arrêtant la formation de ces ponts. Les nitroso-urées ont la particularité de former les ions carbonium, il existe une dégradation spontanée de ces composés qui libère des isocyanates organiques qui fixent des groupes carbamoyles sur des résidus lysine inhibant de cette manière certaines enzymes de réparation de l'ADN.²³⁹

²³⁸ L. Pendyala, P. J. Creaven, *Cancer. Res.*, **1993**, 53, 5970.

²³⁹ A. M. Fichtinger-Schepman, J. L. Van Der Veer, J. H. Den Hartog, P. H. Lohman, J. Reedijk, *Biochemistry.*, **1985**, 24, 707.

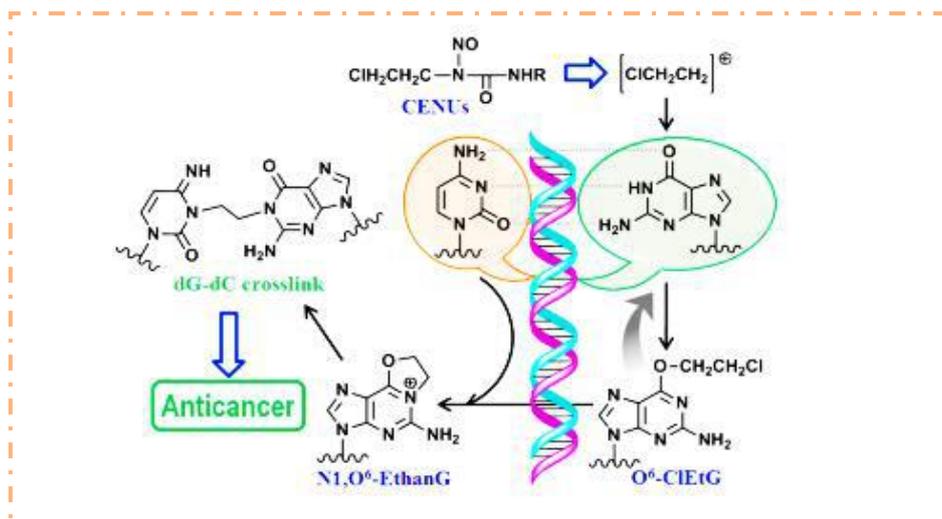


Schéma 66 : Mécanisme de formation de ponts inter-brins par les nitroso-urées

6. Exemples de synthèse de nitroso-urées

De nombreuses études ont été menées pour la synthèse de nouveaux analogues carbonylés de nitroso-urées, en intégrant le motif 2-chloroéthyl isocyanate au sein des structures à activité biologique.

6.1. Synthèse des nouveaux nitroso-urées (TNUs)

La tyrosine est un acide aminé synthétisé par l'organisme à partir de la phénylalanine. Elle est utilisée comme un précurseur de départ pour la biosynthèse de la mélanine. Le degré et le type de pigmentation mélanique des cellules de mélanome peuvent être influencés en changeant la concentration de tyrosine dans le milieu de croissance.²⁴⁰

Gadjeva et al.²⁴¹ ont décrit la synthèse de nouveaux nitroso-urées (TNUs) contenant la tyrosine par deux voies de synthèse différentes (Schéma 67). La première voie consiste à condenser les amino-esters dérivés de la tyrosine avec le 2-chloroéthyl isocyanate à 0°C dans le THF, la nitrosation de l'intermédiaire urée (333) dans les conditions décrites ci-dessous donne les TNUs correspondantes avec un rendement de 65%. La deuxième méthode consiste à transformer directement les amino-esters dérivés de la tyrosine en utilisant la *N*-hydroxysuccinimide-*N*-(2-chloroéthyl)-*N*-nitroso-carbamate (334) pour donner les composés désirés avec des bons rendements.

²⁴⁰ W. Dixon, J. Pankovich, F. Alena, K. Jimbow, *Invest. Dermatol.*, **1990**, 94, 519.

²⁴¹ V. Gadjeva, *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 295.

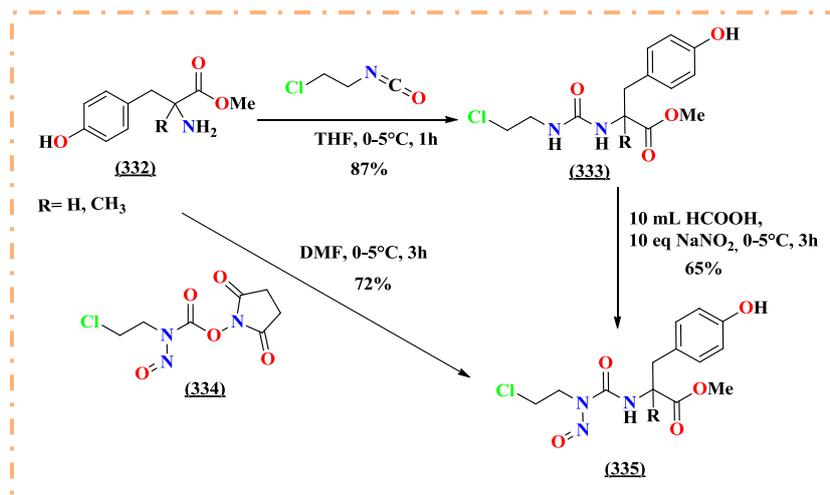


Schéma 67. Synthèse de nouveaux nitroso-urées (TNUs)

L'évaluation biologique des produits synthétisés a montré une activité *in vitro* élevée, sélectifs et moins toxiques pour les cellules de mélanome et de lymphocytes par rapport au produit de référence (la lomustine).

6.2. Synthèse de nouvelle combi-nitroso-urée (BGCNU)

Les mécanismes de réparation de l'ADN jouent un rôle crucial dans la préservation de l'intégrité du génome. Ils permettent également de lutter contre les dommages de l'ADN induits par une grande majorité des médicaments utilisés en chimiothérapie.

La résistance aux médicaments CENU induite par une enzyme de réparation de l'ADN appelé AGT [O₆-alkylguanine-ADN alkyl transférase], qui répare la guanine O₆-alkylée et inhibe par la suite la formation du pont G-C, empêche l'application des chimiothérapies CENU.

Par conséquent, la découverte d'analogues de CENU avec une activité inhibitrice de l'AGT est une approche prometteuse menant à la formation de nouvelles chimiothérapies CENU avec un index thérapeutique élevé. Dans ce contexte, une équipe chinoise²⁴² a synthétisé récemment un nouveau composé (*N*-2-chloroéthyl) -*N'*-2-(O₆-benzyl-9-guanine) éthyl-*N*-nitroso-urée (BGCNU), contenant le dérivé O₆-benzylguanine O₆-BG), en 5 étapes élucidées dans le schéma 68.

L'évaluation de l'activité anticancéreuse de combi-nitrosourée (341) sur les cellules de gliome humain, présente un taux d'efficacité significativement plus élevé par rapport aux CENU cliniquement utilisés en chimiothérapie avec une inhibition de l'activité AGT.

²⁴² Y. Wang, T. Ren, X. Lai, G. Sun, L. Zhao, N. Zhang, R. Zhong, *ACS. Med. Chem. Lett.*, 2017, 8, 174.

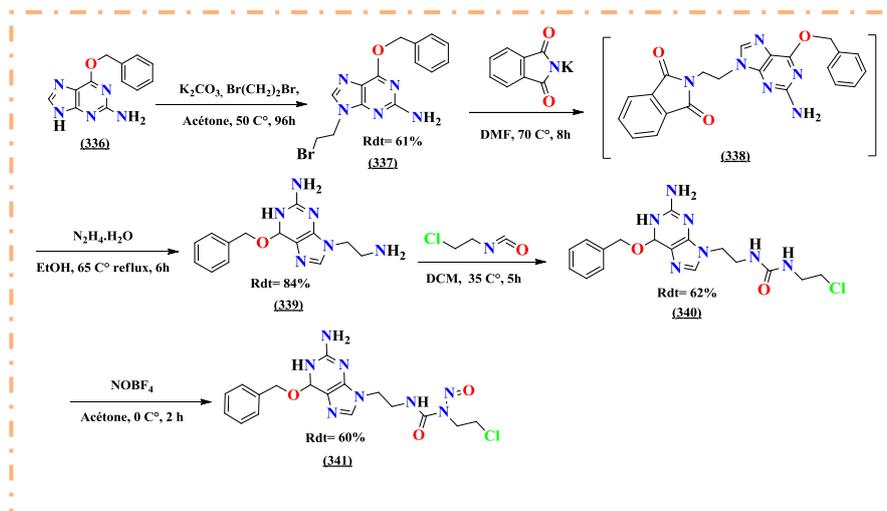


Schéma 68. Synthèse de combi-nitroso-urée BGCNU

6.1.3. Synthèse de nouvelles nitroso-urées analogues fluorés de la fotémustine

La fotémustine est caractérisée par une lipophilie élevée, diffusion améliorée à travers la membrane cellulaire et un faible poids, tous ces caractères favorisent son passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

D'autre part, le fluor n'est généralement pas un constituant des biomolécules donc les propriétés physico-chimiques des analogues fluorés peuvent être fortement modifiées comparées à celles de la molécule modèle. Le fluor est un groupement isostère de l'hydrogène, c'est pour cette raison que la substitution d'un atome d'hydrogène par un fluor peut améliorer les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des biomolécules.

En 2016, Onys'ko et *al.*²⁴³ ont rapporté la synthèse de nouveaux analogues de la Fotémustine portant des radicaux poly-fluoro-alkyles au lieu du substituant méthyle. Pour accéder à ces composés. Ils ont préparé d'abord les dérivés fluorés d' α -iminophosphonates par la condensation d'acétonitriles poly-fluorés (342) avec la diéthyle phosphite en milieu basique, les α -aminophosphonates (344) sont ensuite obtenus après une réduction de la liaison C=N d' α -iminophosphonates avec le $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ à basse température. Finalement, l'addition d' α -aminophosphonates sur le 2-chloroéthyl isocyanate suivie par une réaction de nitrosation permet l'accès aux analogues fluorés de la Fotémustine avec des rendements allant de 75 jusqu'à 95%.

²⁴³ P. P. Onys'ko, K. A. Zamulko, O. I. Kyselyova, I. P. Yelenich, Y. V. Rassukana, *J. Fluorine. Chem.*, **2016**, 185, 191.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

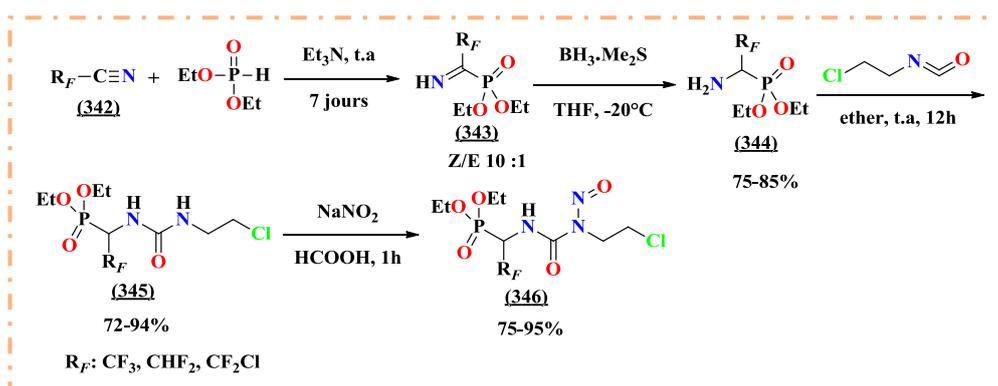


Schéma 69. Synthèse d'analogues fluorés de la Fotémustine

7. Nouvelles structures de chloroéthylnitrososulfamides (CENS)

Tous les effets secondaires présents dans les structures des nitroso-urées rendent l'utilisation de cette famille un peu délicate. C'est pourquoi les recherches dans ce domaine sont orientées vers la préparation et l'étude d'une nouvelle série de composés capable toute fois de générer *in vivo* les mêmes entités alkylantes, tout en évitant la libération de l'isocyanate lors de sa décomposition en milieu aqueux.

Par ailleurs, l'analogie structuro-fonctionnelle entre la fonction carbonyle et sulfonyle a permis de remplacer le motif carbonyle des chloroéthylnitroso-urées, ce qui a donné naissance aux 2-chloroéthylnitrososulfamides. L'avantage de cette nouvelle famille de composés est qu'elle ne présente pas, par nature, l'activité carbamoylante, tenue en partie responsable de la toxicité importante que manifestent les CENU (Figure 50).²⁴⁴

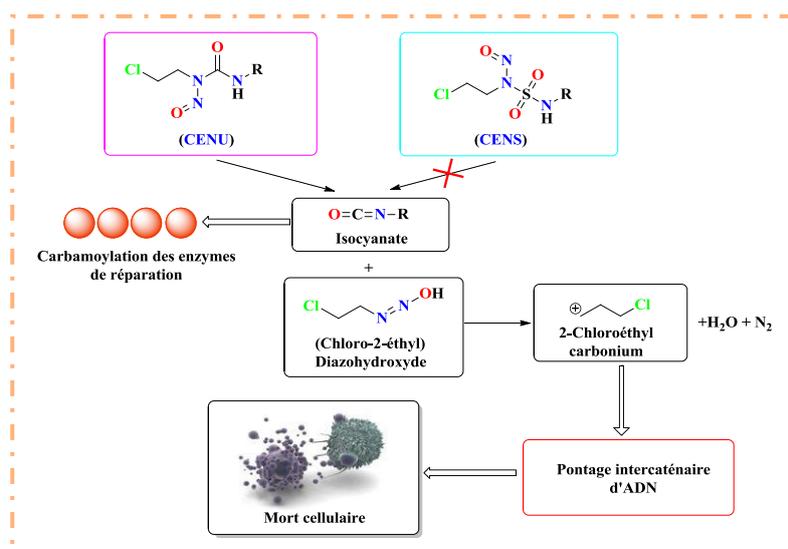


Figure 50. Comparaison entre le mode de décomposition des CENS et CENU

²⁴⁴ G. Dewynter, *Dérivé Bifonctionnels de L'isocyanate de Chlorosulfonyl Composés Chloro-2-Éthyles à Visé Thérapeutique*, Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Montpellier II, 1984.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

La première synthèse de 2-chloroéthylsulfonylurées et de 2-chloroéthoxysulfonylurées analogues de CNES a été réalisée par Dewynter et *al.* en 1991.²⁴⁵ Quelques années plus tard, près d'une vingtaine de publications ont décrit la synthèse, l'évaluation biologique, l'étude cinétique et la décomposition chimique de différents composés CNES.²⁴⁶

Des travaux issus de la littérature sont présentés dans ce qui suit, où l'isocyanate de chlorosulfonyle est le réactif commun dans ces exemples.

Abdaoui et *al.*²⁴⁷ ont décrit la synthèse de 2-chloroéthylnitrososulfamides (CENS) à partir de différentes structures d'amines primaires ou secondaires, aliphatiques et aromatiques en quatre étapes. D'abord, les *N*-sulfamoylcarbammates (348) ont été synthétisés par la condensation d'isocyanate de chlorosulfonyle, le *tertio*-butanol et les amines primaires ou secondaires correspondant dans le dichlorométhane en présence de la triéthylamine. Une alkylation *via* la réaction de Mitsunobu est ensuite effectuée sur les *N*-sulfamoylcarbammates par l'utilisation de chloroéthanol dans THF, d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et de triphénylphosphine (PPh₃), la réaction est suivie par une déprotection du groupement Boc en présence de TFA dans le DCM. Afin d'introduire le motif nitroso sur la fonction amine, une réaction de nitrosation est envisagée en dernière étape avec le NaNO₂ dans l'HCl, les CENS dérivés d'amines (351) ont été obtenus avec des rendements élevés (Schéma 70).

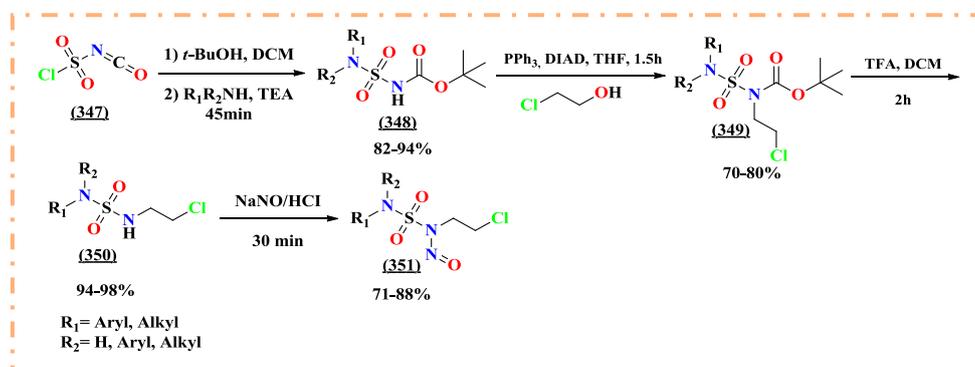


Schéma 70. Synthèse de CENS dérivés d'amines

Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité oncostatique préliminaire sur des lignées cellulaires A549 provenant de la culture d'un tissu carcinome pulmonaire et des lignées MCF issue d'une métastase pleurale d'un adénocarcinome mammaire humaine.

²⁴⁵ G. Dewynter, J. L. Montero, B. Agoh, A. Leydet, G. Doukhan, *Phosphorus, Sulfur, Silicon.*, **1991**, 61, 223.

²⁴⁶ A. Seridi, *Etude Cinétique de Décomposition des 2-Chloroéthylnitrososulfamides « CENS »*, Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Badji Mokhtar-Annaba, **2007**.

²⁴⁷ M. Abdaoui, G. Dewynter, N. E. Aouf, G. Favre, A. Morère, J. L. Montero, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 1227.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

D'après ces tests, les dérivés (352, 353 et 354) présentent une activité oncostatique importante (10 fois plus active) que celle de RFCENU (355) utilisé en clinique (Figure 51).

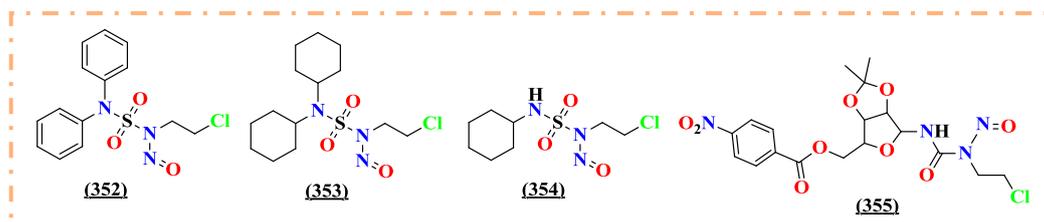


Figure 51. CENS dérivés d'amines à activité oncostatique

En 2000, la même équipe²⁴⁸ a développé la synthèse d'autre classe de CENS à motif aminoacides et aminoesters (phénylalanine, proline, acide aspartique, sarcosine) en 3 voies, où la stratégie globale de la synthèse selon les voies A, B et C (Schéma 71) repose essentiellement sur l'aménagement polyfonctionnel d'isocyanate de chlorosulfonyle.

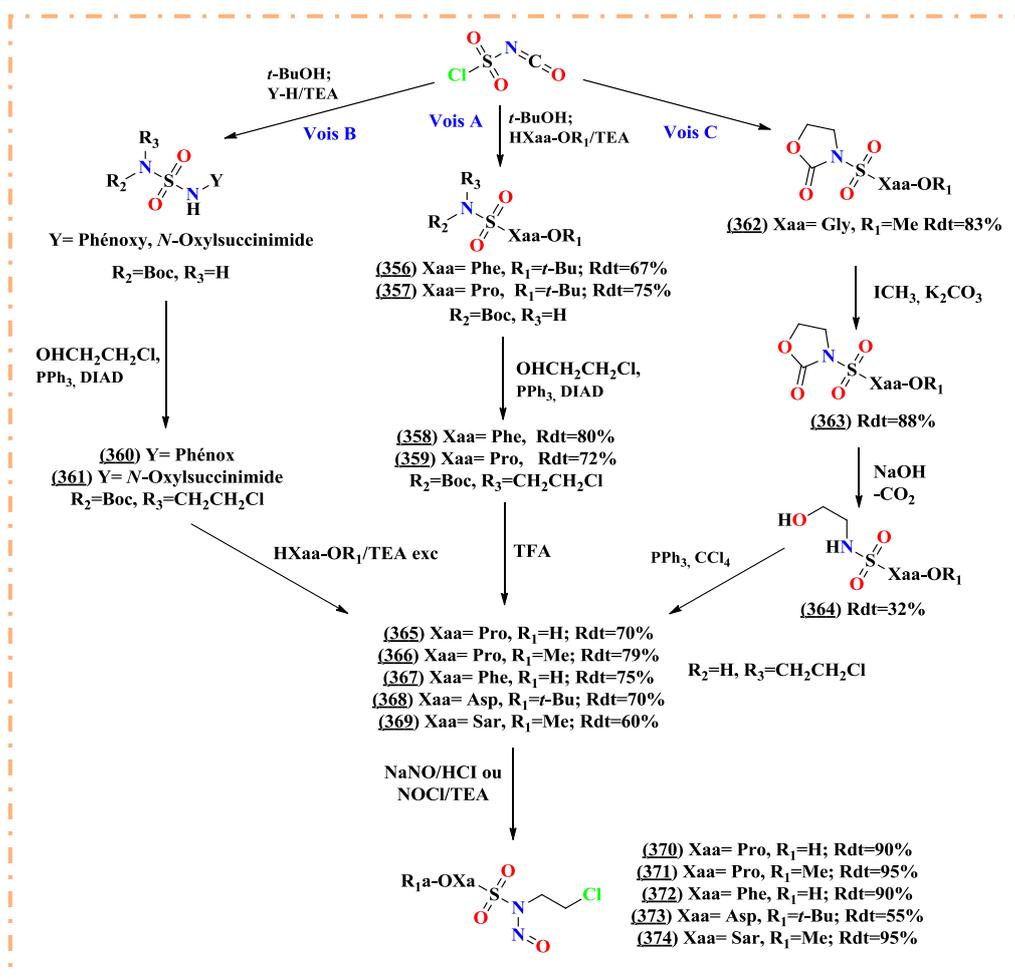


Schéma 71. Synthèse de CENS dérivés d'acides aminés et d'aminosés

²⁴⁸ M. Abdaoui, G. Dewynter, L. Toupet, J. L. Montero, *Tetrahedron.*, 2000, 56, 2427.

Aperçu Bibliographique Sur Le Cancer De Mélanome Et Les Nitroso-urées

La 1^{ère} méthode a été scindée principalement en quatre étapes consécutives, les mêmes conditions décrites dans le travail préalablement développé pour les CENU dérivés d'amines, selon les auteurs l'inconvénient de cette méthode est lié aux difficultés de purification des produits lors de l'étape d'alkylation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu. Dans la variante (B), ils ont utilisé une réaction d'échange nucléophile sur des sulfamates activés (par des groupements phénoxy ou *N*-oxysuccinimide). La voie (C), qui procède de la réouverture des *N*-sulfamoyloxazolidinones, elle constitue une alternative bien adaptée à la préparation des *N*-méthylaminoacides, comme les dérivés de la sarcosine à partir de la glycine.

Les *N*-(2-chloroéthylnitrososulfamoyl) aminoacides synthétisés peuvent être considérés comme des dérivés de seconde génération associant un pharmacophore alkylant à un aminoacide capable d'assurer un rôle de transporteur. L'hydrosolubilité des nouveaux conjugués obtenus permet d'escompter une amélioration de la biodisponibilité.

8. Conclusion

Lors de ce premier chapitre d'étude bibliographique sur le cancer de mélanome, les principaux types de mélanome et les principaux traitements anticancéreux utilisés, nous nous sommes particulièrement intéressés à la classe attrayante de nitroso-urées qui trouvent une place de choix en chimiothérapie.

Dans le cadre des travaux décrit précédemment portés sur le greffage du motif nitroso-urées sur les composés carbonylés et sulfonylés, il nous a semblé que les modifications structurales apportées peuvent améliorer significativement les activités anti-tumorales des nitroso-urées. Notre étude bibliographique est orientée vers la synthèse d'une nouvelle classe des CENU et CENS avec différentes substitutions.

PARTIE 02 : CHAPITRE 02

Résultats Et Discussion

Résultats Et Discussion

1. Présentation de travail

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté des généralités qui concernent les nitroso-urées et leurs analogues sur le plan synthétique et activités biologiques. Dans le présent travail et dans le domaine de la recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts sont orientés vers la synthèse de nouvelles structures de nitroso-urées, précisément la synthèse d'analogues de la Fotémustine.

La structure de la Fotémustine a été développée par le groupe pharmaceutique français (Servier), ²⁴⁹ la synthèse classique de cette molécule est réalisée par l'addition d'aminoéthylphosphonate de diéthyle racémique (375) sur l'isocyanate de 2-chloroéthyle, suivie par une réaction de nitrosation avec le NaNO₂ (Schéma 72).

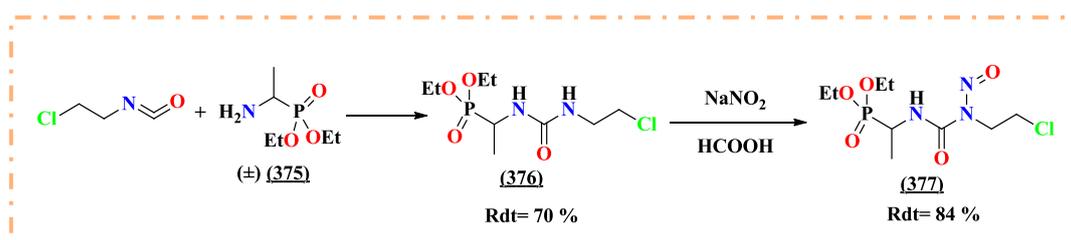


Schéma 72. Synthèse classique de la Fotémustine

D'autre part, la synthèse de trois nouveaux analogues sulfonylés de la Fotémustine décrits par Winum et al.²⁵⁰ a attiré beaucoup notre attention en raison de la forte parenté structurale fonctionnelle entre les CENUs et les CENSs.

Les auteurs ont proposé l'enchaînement réactionnel ci-dessous (Schéma 73) pour y'arriver aux produits finaux, la première étape consiste à la formation de composé (378) par une réaction de carbamoylation-sulfamoylation de trois réactifs : le chlorosulfonyl isocyanate, le *tert*-butanol et le diéthyl (1-aminoéthyl) phosphonate (375). Le précurseur résultant a été ensuite alkylé avec le 2-chloroéthanol dans les conditions de la réaction de Mitsunobu pour donner le mélange des produits (379) et (381) avec un rapport de 1/3 et 2/3 respectivement, l'élimination du groupement Boc des composés (379) et (381) dans des conditions acides suivie par une réaction de nitrosation conduit aux analogues sulfonylés (380) et (383). Enfin, la *N*-méthylation du composé (381) suivie par déprotection/nitrosation préalablement utilisée a donné l'analogue méthylé de la Fotémustine (384).

²⁴⁹ J. P. G. Brakenhoff, J. N. M. Commandeur, F. J. J. de Kanter, B. L. M. van Baar, W. C. M. M. Luijten, N. P. E. Vermeulen, *Chem. Res. Toxicol.*, **1994**, 7, 380.

²⁵⁰ J. Y. Winum, J. L. Bouissière, I. Passagne, A. Evrard, V. Montero, P. Cuq, J. L. Montero, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 319.

Résultats Et Discussion

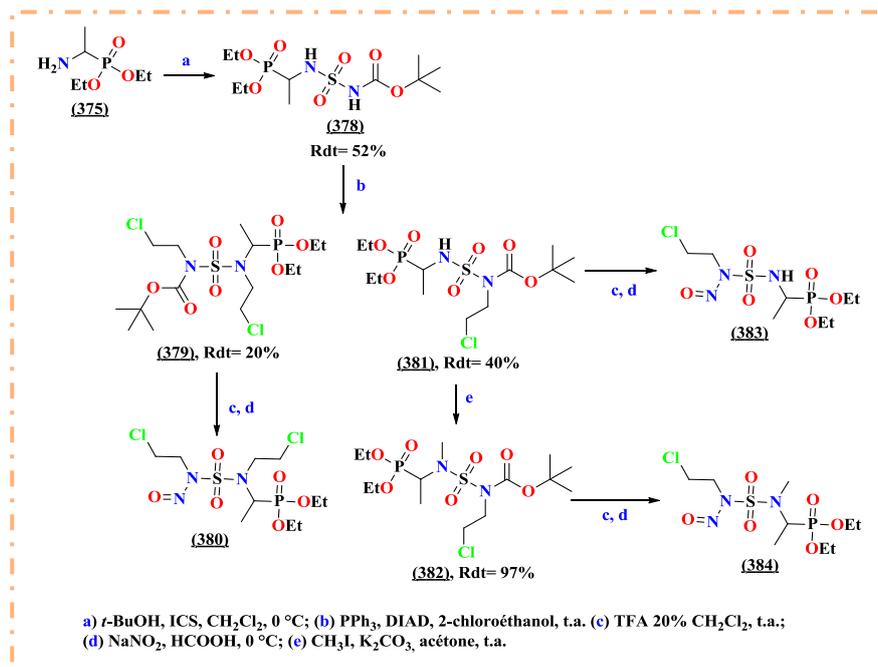


Schéma 73. Synthèse de nouveaux analogues sulfonyles de la Fotémustine

Les tests antitumoraux sur les dérivés synthétisés (**380** et **384**) ont été réalisés *in vitro*. Les résultats obtenus, montrent un effet significatif *vis-à-vis* les cellules de mélanome (A375 et CAL77) par rapport à la Fotémustine prise comme référence.

Ces résultats nous ont alors encouragé à continuer de développer cet axe de recherche. Pour cela, les stratégies que nous proposons par la suite consiste à concevoir et à développer de nouvelles chimiothèques et plus précisément la synthèse des analogues de la Fotémustine (le 2-chloroéthylnitrososulfamides et le 2-chloroéthylnitrosourées).

Ce chapitre constitue notre contribution personnelle, les voies de synthèses envisagées, l'étude structurale de différents composés obtenus et les mécanismes réactionnels proposés seront détaillés.

Résultats Et Discussion

2. Synthèse d'analogues sulfonylés de la Fotémustine

Dans le but de préparer des analogues sulfonylés similaires à la structure de la fotémustine et qui pourraient avoir des activités biologiques intéressantes, la stratégie que nous avons proposé pour la synthèse de ces nouveaux analogues repose essentiellement sur la particularité des réactifs utilisés et des réactions appropriées. Pour cela, nous avons choisi l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS) qui nous a semblé le plus adapté pour introduire le motif (NH-SO₂-NH).

L'isocyanate de chlorosulfonyl, découvert par Graf²⁵¹ et fut préparé au laboratoire par l'action de trioxyde de soufre (SO₃) sur le chlorure de cyanogène (Cl-CN).²⁵² La structure de l'ICS possède deux sites électrophiles, le carbone de carboxylate et le soufre du chlorure de sulfonyl.²⁵³ Sa réactivité exceptionnelle *vis-à-vis* les fonctions à hydrogène mobile tels que les alcools, les thiols, les phénols et les amines²⁵⁴ lui confère une place importante en synthèse organique.

L'accès aux analogues sulfonylés de la Fotémustine s'effectue en quatre étapes : (réaction de carbamoylation-sulfamoylation, déprotection du groupement Boc, réaction de *Kabachnik-Fields* et enfin une réaction de nitrosation), notre stratégie de synthèse proposée est illustrée dans le schéma ci-dessous.

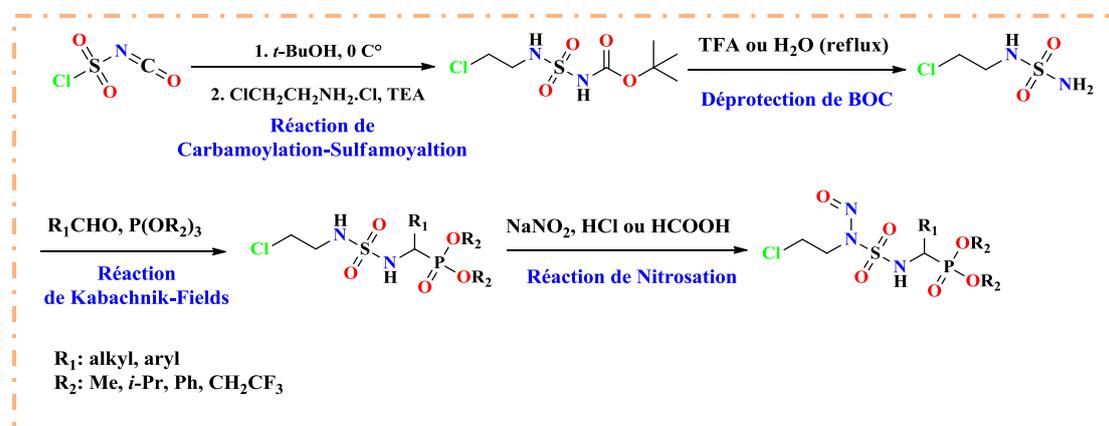


Schéma 74. Stratégie proposée pour la synthèse de nouveaux analogues sulfonylés de la Fotémustine

²⁵¹ R. Graf, *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 1071.

²⁵² R. Graf, *Org. Synth. Ber.*, **1966**, 46, 23.

²⁵³ a) J. K. Rasmussen, A. Hassner, *Chem. Rev.*, **1976**, 76, 389. b) G. F. Dewynter, J. L. Montero, B. Agoh, A. Leydet, G. Doukhan, *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, **1991**, 61, 223.

²⁵⁴ a) R. Graf, *Angew. Chem.*, **1968**, 80, 179. b) W. A. Szabo, *Aldrichim. Acta.*, **1977**, 10, 23.

Résultats Et Discussion

2.1. Synthèse de *N*-carboxysulfamide dérivé de 2-chloroéthylamine

La stratégie adoptée pour la synthèse de *N*-carboxysulfamide dérivé de 2-chloroéthylamine s'effectue *via* l'aménagement fonctionnel de l'ICS selon la méthode de Dhar et *al.*²⁵⁵ comme le montre le schéma réactionnel 75.

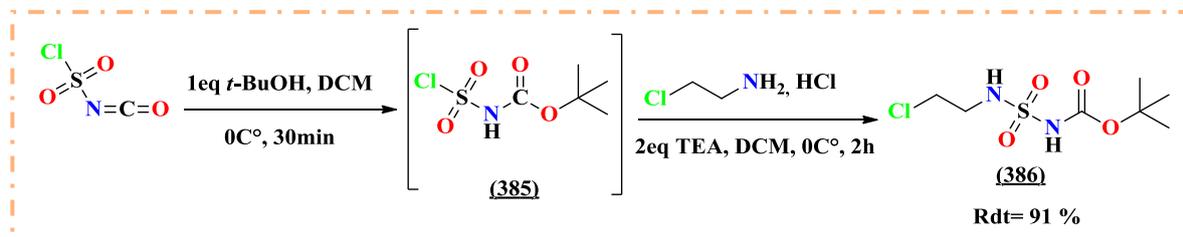


Schéma 75. Synthèse de *N*-carboxysulfamide dérivé de 2-chloroéthylamine

La première étape consiste à préparer le carbamate de chlorosulfonyl, en faisant réagir un alcool sur l'isocyanate de chlorosulfonyl à 0°C dans le dichlorométhane anhydre. Dans notre cas, nous avons choisi l'alcool *tert*-butylique pour former l'intermédiaire (385) contenant un groupement Boc facile à déprotéger par la suite.

La deuxième étape de sulfamoylation est ensuite réalisée par l'addition de 2-chloroéthylamine chlorhydrate sur le carbamate de chlorosulfonyl préparé précédemment en présence de 2 éq de triéthylamine à 0 °C, pour former le carboxysulfamide *N*-Boc protégé (386).

Après 2 heures de réaction, l'analyse par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. Après traitement à l'acide et cristallisation dans l'éther diéthylique, le carboxysulfamide est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 91%.

L'étude structurale du carboxysulfamide *N*-Boc protégé est identifiée par les différentes techniques habituelles d'analyses (RMN ¹H et ¹³C, IR et SM).

En RMN ¹H, la structure de *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (386) est caractérisée par l'apparition d'un singulet à 1.42 ppm qui correspond aux neuf protons du groupement Boc. Deux autres signaux confirment la structure de produit synthétisé, un triplet vers 7.9 ppm (avec une constante de couplage $J = 6.0$ Hz) et un singulet à 10.95 ppm attribués aux deux protons portés par les fonctions NH.

²⁵⁵ D. N. Dhar, K. S. K. Murthy, *Synthesis.*, 1986, 437.

Résultats Et Discussion

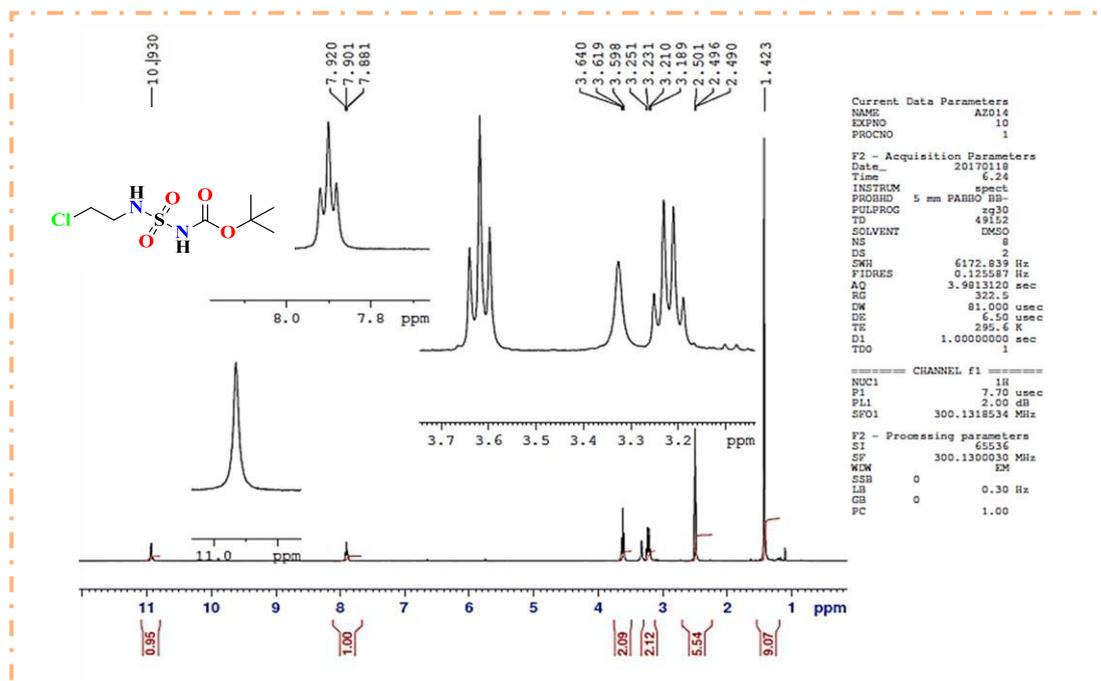


Figure 52. Spectre RMN ^1H du *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (**386**)

En spectroscopie RMN ^{13}C , et pour le même composé **386**, on observe la présence d'un pic caractéristique à 150.5 ppm attribué au groupement carbonyle C=O (Boc). Le pic du carbone quaternaire et les trois carbones méthyliques (CH_3)₃ apparaissent respectivement à 81.3 et 27.7 ppm.

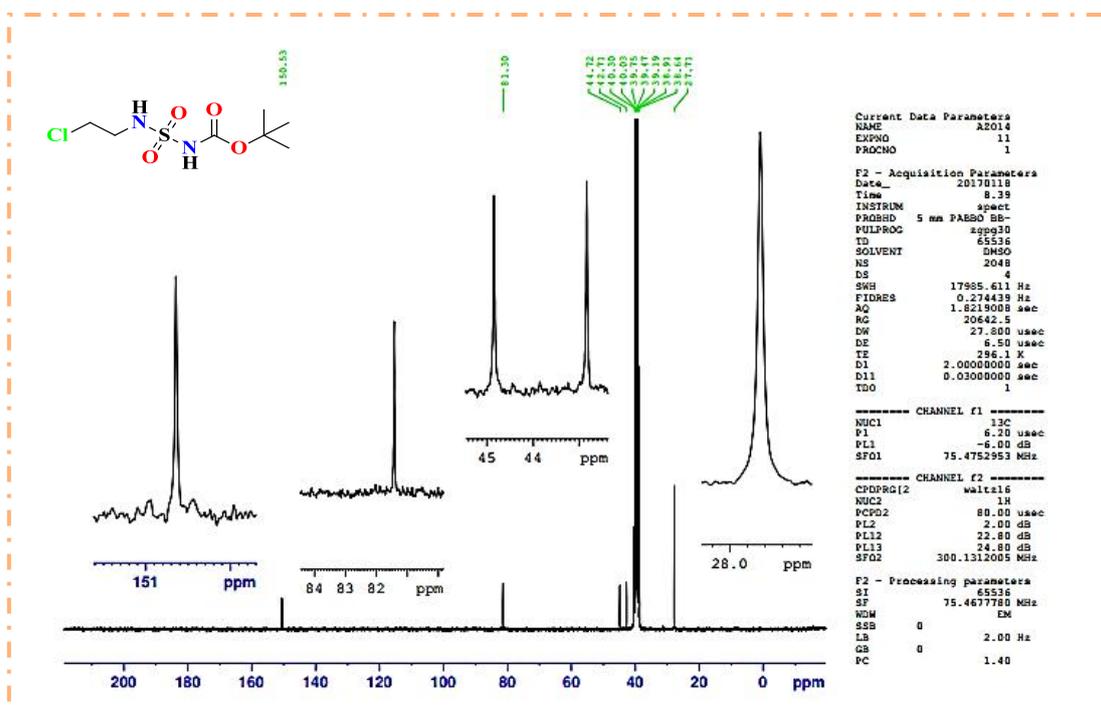


Figure 53. Spectre RMN ^{13}C du *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (**386**)

Résultats Et Discussion

En infrarouge, la structure est confirmée par les bandes d'absorption suivantes : deux bandes entre [3294-3188] cm^{-1} correspondantes aux deux fonctions NH, une bande d'absorption à 1696 cm^{-1} qui caractérise le groupement C=O (Boc) et deux bandes intenses à 1345 et 1133 cm^{-1} qui correspondent au groupement SO_2 .

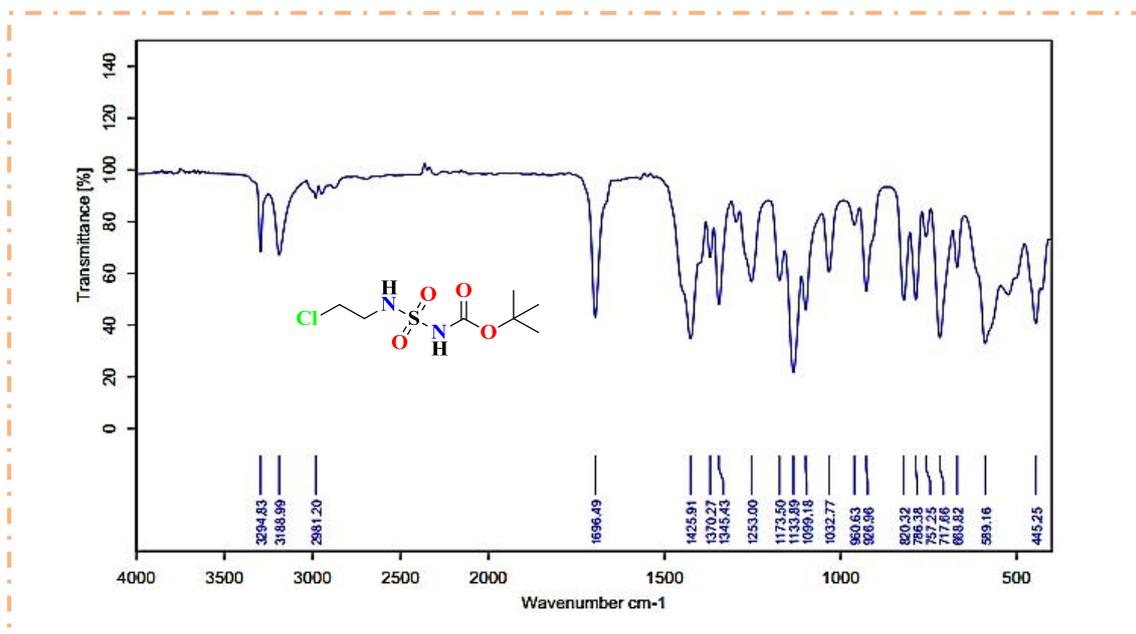


Figure 54. Spectre IR du *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (**386**)

En SM, le composé **386** montre bien la présence d'un signal à 100% qui correspond à l'ion $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

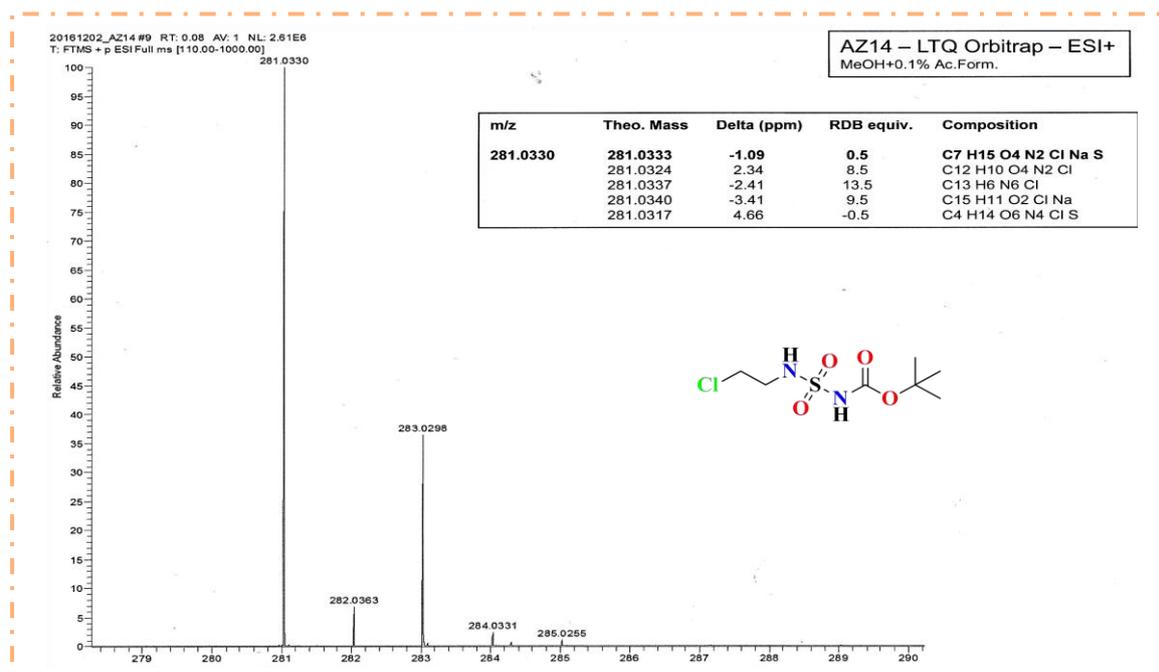


Figure 55. Spectre SM du *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (**386**)

Résultats Et Discussion

2.2. Déprotection de *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate

Dans le but de déprotéger le groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyle (Boc), deux méthodes expérimentales ont été utilisées, dans la première, la déprotection est effectuée aisément dans l'eau, la réaction est portée à reflux pendant 2h. Cette technique a été développée au sein de notre équipe de recherche.²⁵⁶ Dans la deuxième méthode, le groupement (Boc) est éliminé par l'utilisation de l'acide trifluoroacétique dilué dans le dichlorométhane à 0C° en 2h de temps. L'évolution de la réaction dans les 2 méthodes est suivie par CCM, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine (Schéma 76). Le *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (387) est obtenu avec un rendement de 78% (amélioré par la 2^{ème} méthode).

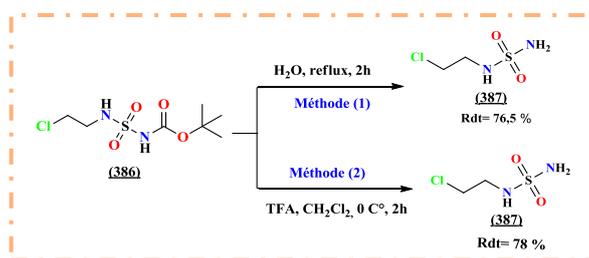


Schéma 76. Déprotection de *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate

En RMN¹H, la structure de sulfonamide dérivé de 2-chloroéthyl est caractérisée par la disparition du singulet caractéristique des protons du groupement Boc et l'apparition d'un triplet à 2.49 ppm attribué aux protons du groupement NH₂.

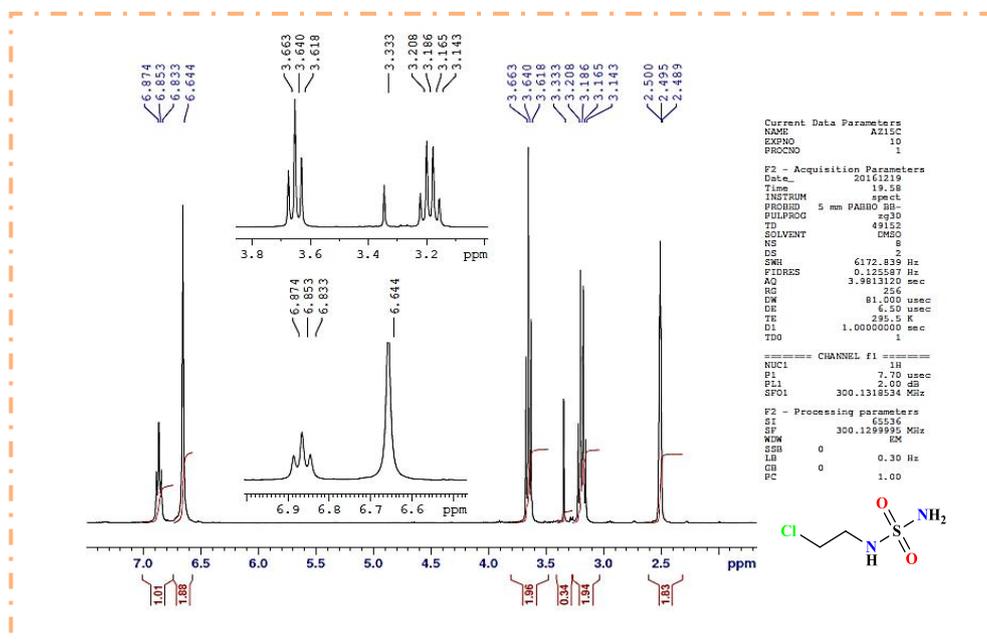


Figure 56. Spectre RMN ¹H du *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (387)

²⁵⁶ Z. Cheraiet, S. Ouarna, Z. Jamel, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Int. J. Chem.*, 2012, 4, 73.

Résultats Et Discussion

Le spectre RMN du carbone 13 du composé 387 montre, la disparition des signaux caractéristiques du groupement Boc (C=O carbonyle et (C(CH₃)₃).

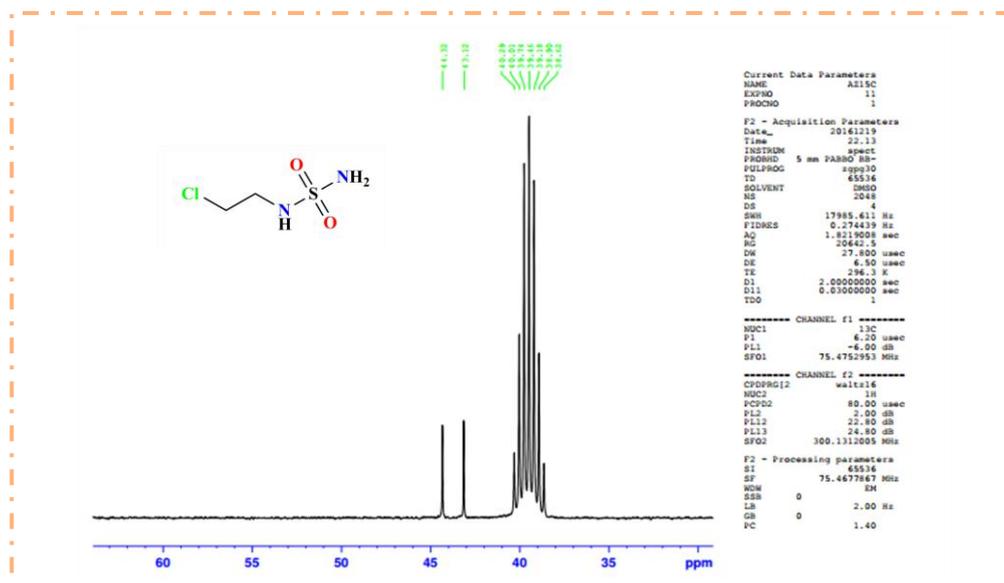


Figure 57. Spectre RMN ¹³C du *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (387)

En infrarouge IR, le *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide est caractérisé par la disparition de la bande d'absorption vers 1697 cm⁻¹, qui correspond au groupement fonctionnel C=O et l'apparition d'une bande vers 3344 cm⁻¹ relative à la fonction amine primaire.

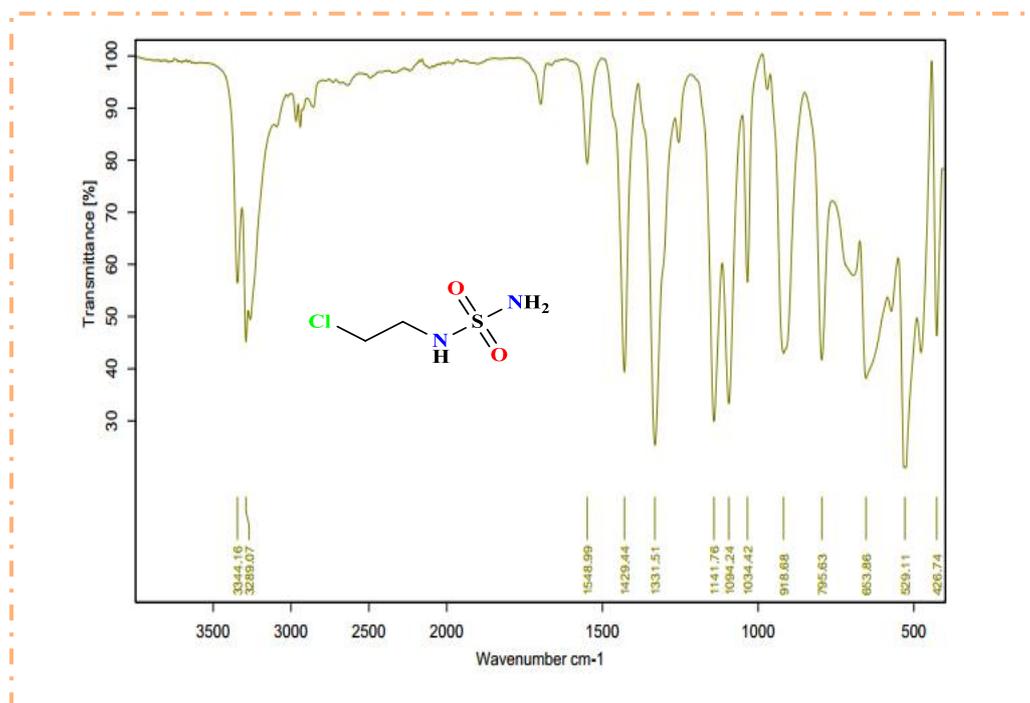
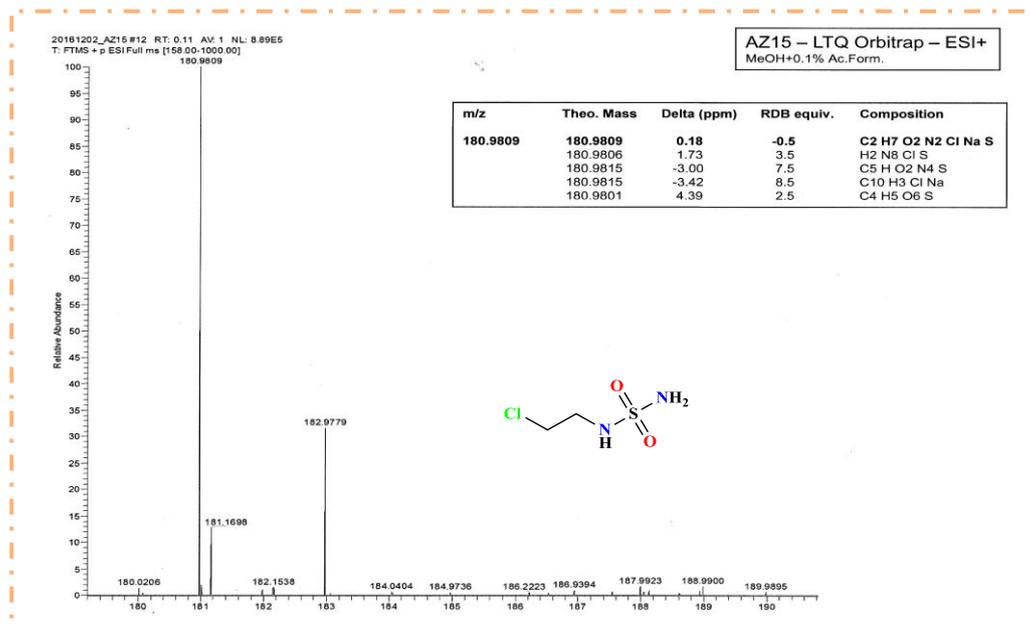


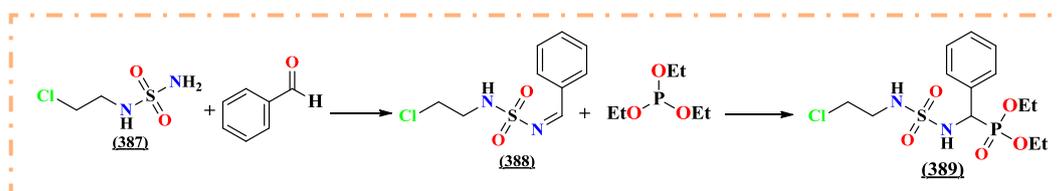
Figure 58. Spectre IR du *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (387)

En spectrométrie de masse l'apparition d'un pic moléculaire attribué à l'ion [M+Na]⁺= 180.98 confirme le structure attendue.

Résultats Et Discussion

Figure 59. Spectre SM du *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (387)2.3. Synthèse de nouveaux sulfamidophosphonate dérivés de *N*-(2-chloroéthyl)2.3.1. 1^{ère} voie de synthèse

L'enchaînement suivant (Schéma 77) constitue la première voie que nous avons proposé pour accéder aux sulfamidophosphonates, la synthèse est réalisée en deux étapes successives (préparation de sulfonylimine suivie par une condensation de la triéthylphosphite sur ce dernier).

Schéma 77. Schéma descriptif du 1^{er} enchaînement

2.3.1.1. Préparation de sulfonylimine

Les *N*-sulfonylimines sont des intermédiaires utilisés dans la préparation de nombreuses molécules biologiquement actives.²⁵⁷

Afin de trouver les conditions optimales pour la préparation de *N*-sulfonylimine dérivés de 2-chloroéthylamine, nous proposons deux approches différentes (Schéma 78) :

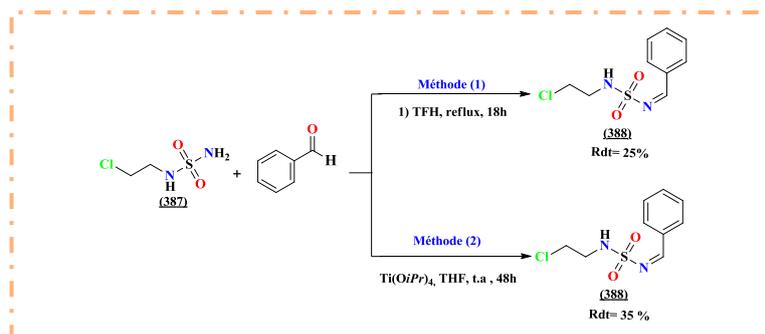
Dans la 1^{ère} méthode, nous avons essayé de réaliser la condensation de *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (387) sur le groupement carbonyle du benzaldéhyde dans le THF à reflux pendant

²⁵⁷ W. Boufas, N. Dupont, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Becheker, H. Berredjem, N. E. Aouf, *J. Mol. Struct.*, **2014**, *1074*, 180.

Résultats Et Discussion

18h, l'évolution de la réaction par CCM montre l'apparition d'une nouvelle tâche sans la consommation totale des produits de départ, le *N*-sulfonylimine dérivé de 2-chloroéthylamine est obtenu après purification sur colonne de gel de silice avec un faible rendement de 25%.

La 2^{ème} approche consiste à mettre en jeu 1.5 éq d'isopropoxyde de titane comme catalyseur pour activer la condensation de *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (**387**) sur le benzaldéhyde selon les conditions décrite par Ruano et *al.*²⁵⁸ le sulfonylimine dérivé de 2-chloroéthylamine est isolé avec un rendement de 35% (Amélioration de rendement par rapport à la 1^{er} approche).

Schéma 78. Préparation de sulfonylimine (**388**)

2.3.1.2. Condensation de la triéthylphosphite sur le sulfonylimine

Le sulfonylimine formé préalablement est ensuite engagée dans la deuxième étape, pour la synthèse d' α -sulfamidophosphonate (Schéma 79).

Nous avons dans un premier temps, mis en réaction 1 éq de sulfonylimine (**388**) avec 1 éq de triéthylphosphite dans le THF sous irradiations ultrasoniques pendant 2h de temps. Le suivi de la réaction est assuré par des prélèvements réguliers pour l'analyse par chromatographie sur couche mince chaque 30 min, et l'analyse du brut réactionnel par la RMN du phosphore confirme que la triéthylphosphite n'a pas réagit. Par la suite, l'addition de 2 éq d'H₂O au mélange réactionnel dans les mêmes conditions, conduit à la formation du composé (**389**) avec un faible rendement de 15%.

Sur la base de ces résultats, nous pouvons dire que la condensation de la triéthylphosphite sur le sulfonylimine nécessite la présence d'une molécule d'eau.

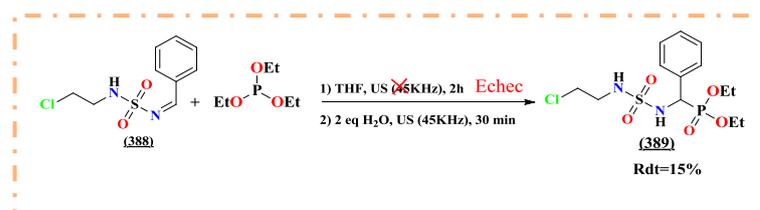


Schéma 79. Condensation de la triéthylphosphite sur le sulfonylimine

²⁵⁸ J. L. G. Ruano, J. Allemen, M. B. Cid, A. Parra, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 179.

Résultats Et Discussion

2.3.2. 2^{ème} voie de synthèse

Dans un travail antérieur réalisé au sein de notre laboratoire,²⁵⁹ une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates *via* une réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields* sous irradiations ultrasoniques a été décrite à partir de trois composés (le triéthylphosphite, le benzaldéhyde et des sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires), la réaction est menée à température ambiante, sans solvant ni catalyseur.

Sur la base de ces résultats, nous avons entrepris la démarche pour réaliser la même réaction, en utilisant le *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide (**387**), le benzaldéhyde et la triéthylphosphite comme substrats modèles pour réaliser la réaction *one-pot* sous irradiations ultrasoniques à 60°C° (**Schéma 80**). Après 1h30, une recrystallisation avec un mélange de l'éther diéthylique / *n*-hexane nous a fourni la molécule pure (**389**), précurseur de la molécule cible (analogue sulfonyle de la Fotémustine) avec un rendement de 63%.

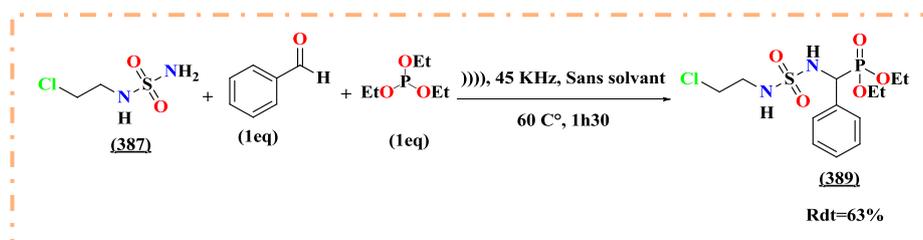


Schéma 80. Synthèse d' α -sulfamidophosphonate selon la 2^{ème} voie

2.3.2.1. Étude spectrale

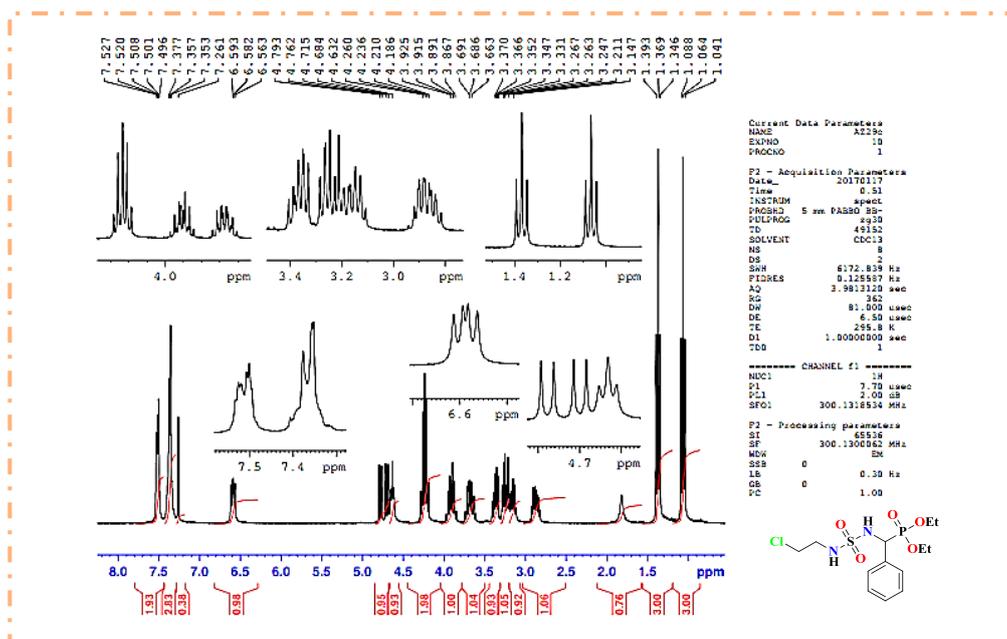
La confirmation de la structure d' α -sulfamidophosphonate (**389**) a été fournie par leurs spectres RMN (¹H, ¹³C, ³¹P), IR, SM et (RMN 2D).

En RMN ¹H, le composé (**389**) est caractérisé par l'apparition de deux triplets à 1.06 et 1.36 ppm qui correspondent aux deux groupements méthyles ($J_{H-H} = 7.2$ Hz) et les quatre protons des deux groupements CH₂ résonnent sous forme de multiplets dans l'intervalle [3.60 – 4.18] ppm, le proton du carbone asymétrique (*CH) résonne vers 4.68 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec deux constantes de couplage ($J_{H-H} = 9.2$ Hz et $^2J_{H-P} = 23.5$ Hz).

On observe également à 4.63 ppm un signal sous forme de triplet ($J_{H-H} = 6.0$ Hz), et un système doublet dédoublé ($J_{H-H} = 5.8$ Hz, $^3J_{H-P} = 9.0$ Hz) entre 6.56-6.59 ppm attribué aux deux protons portés par les fonctions NH.

²⁵⁹ B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton. N. E. Aouf, *RSC. Adv.*, **2015**, 5, 39324.

Résultats Et Discussion



Résultats Et Discussion

La synthèse d' α -sulfamidophosphonate (**389**) est aussi confirmée avec l'RMN du phosphore, par l'apparition d'un pic à 19.78 ppm.

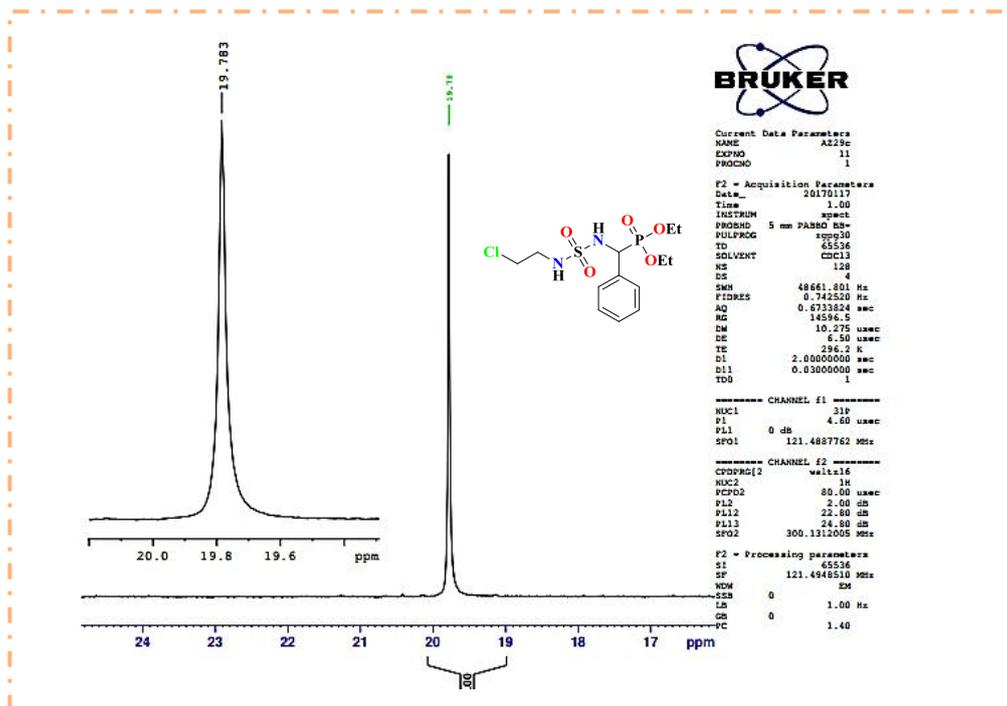


Figure 62. Spectre RMN ^{31}P du composé (**389**)

En IR, ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes :

Deux bandes à 3273 et 3153 cm^{-1} correspondent aux deux fonctions NH, deux bandes vers 1325 cm^{-1} et 1151 cm^{-1} qui caractérisent le groupement SO_2 et deux bandes vers 1228 cm^{-1} et 1014 cm^{-1} attribuées au groupement $\text{P}=\text{O}$ de phosphonate.

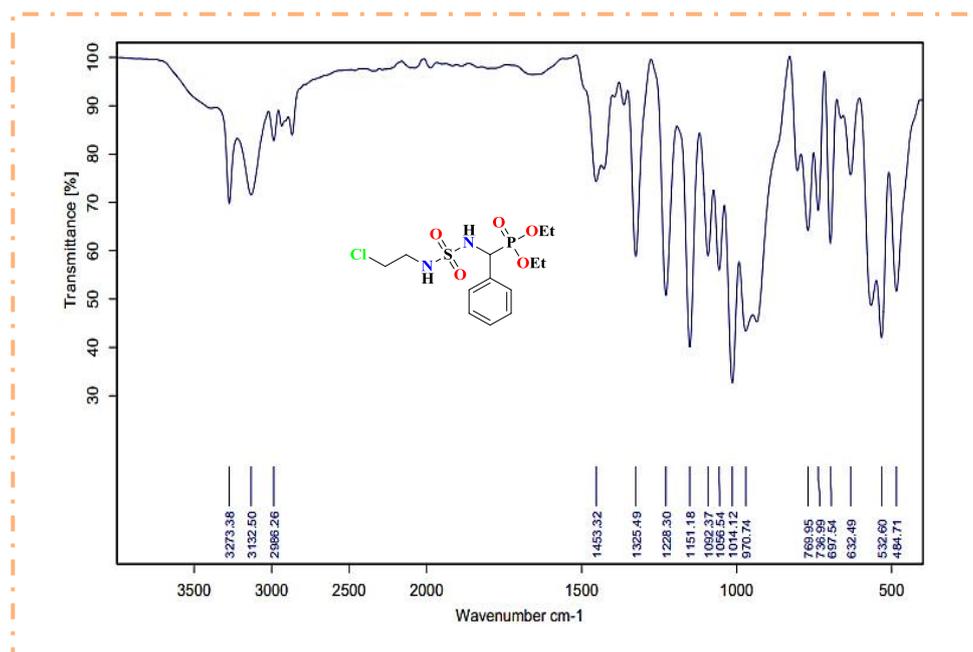


Figure 63. Spectre IR du composé (**389**)

Résultats Et Discussion

En SM, un pic moléculaire à 100% qui correspond à l'ion $[M+1]^+$ confirme notre structure d' α -sulfamidophosphonate (389).

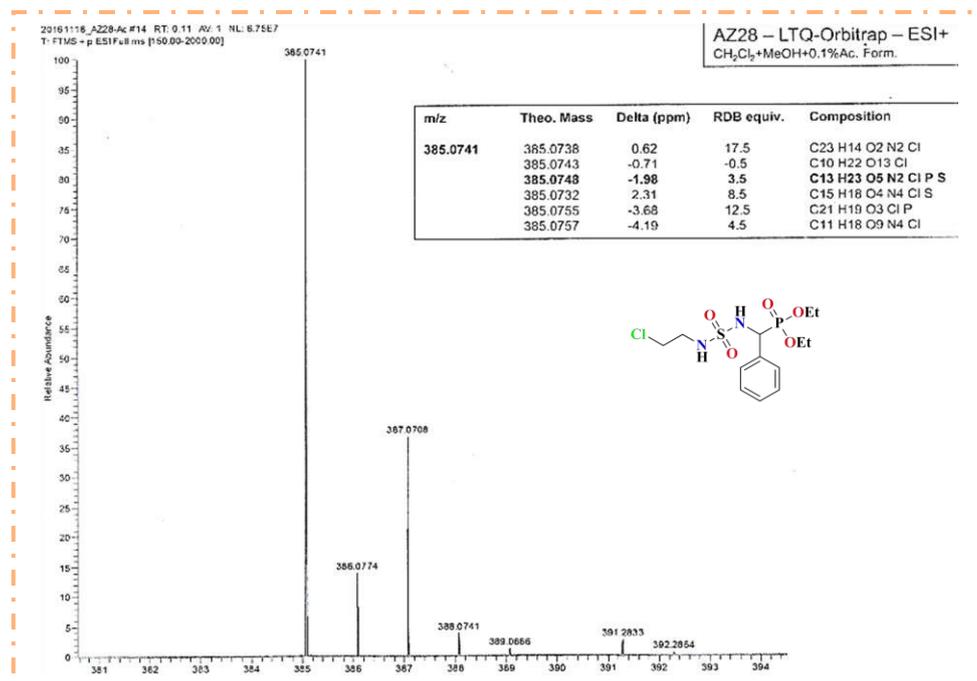


Figure 64. Spectre SM du composé (389)

Le spectre COSY du composé (389) a été enregistré afin d'identifier les corrélations possibles, où on peut observer des pics croisés très bien définis entre les protons du groupement phosphonate, le NH et le carbone asymétrique.

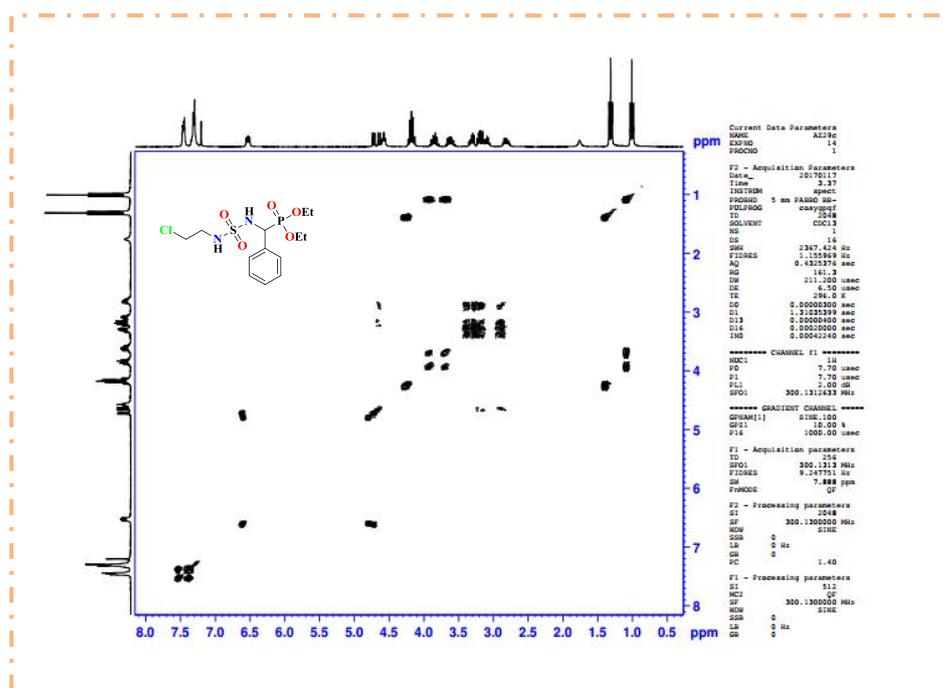


Figure 65. Spectre COSY du composé (389)

Résultats Et Discussion

L'élucidation de la structure du composé (389) est confirmée par l'étude du spectre HSQC, dans lequel nous avons pu associer les carbones protonés aux hydrogènes qu'ils portent.

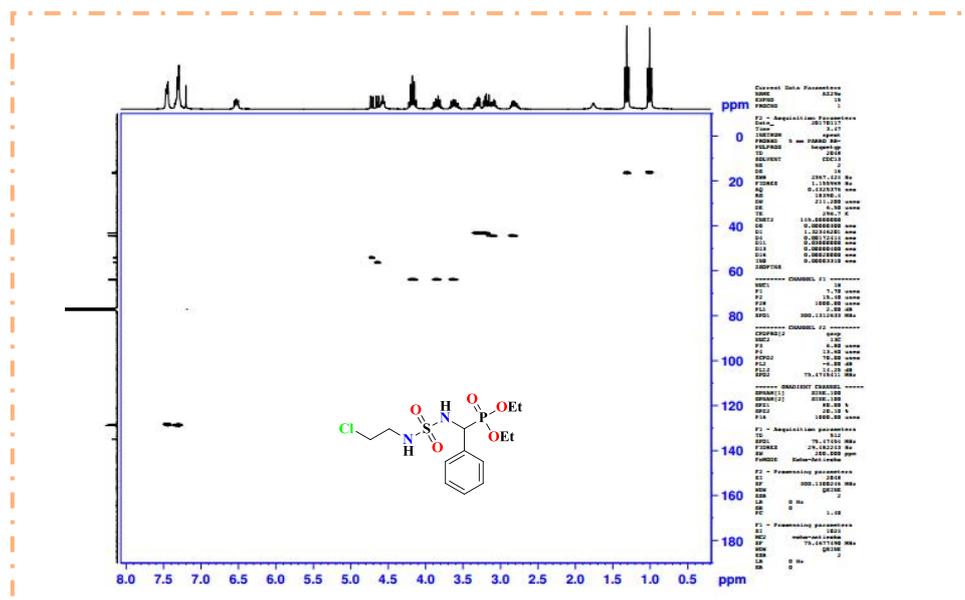


Figure 66. Spectre HSQC du composé (389)

2.3.3. Synthèse de diverses structures d'α-sulfamidophosphonates

En raison du succès de la réaction ci-dessus, nous avons procédé à la préparation d'une variété d'α-sulfamidophosphonates à partir de N-(2-chloroéthyl) sulfamide (387) avec diverses structures d'aldéhydes (portant des groupements électro-donneurs ou électroattracteurs tels que Cl, Br, F, OMe), et une variété de structure du trialkylphosphite sans solvant et sans catalyseur à 60°C sous irradiations ultrasoniques de puissance 40 KHz. (Schéma 81).

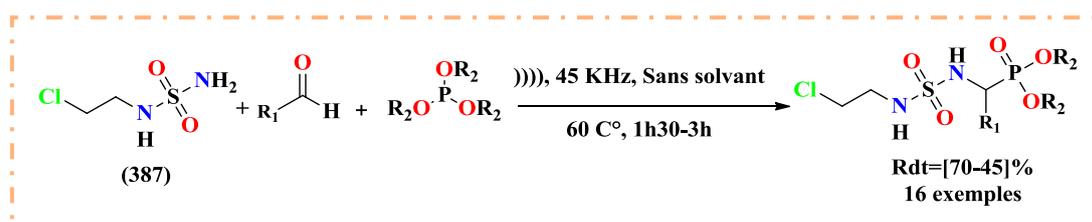


Schéma 81. Synthèse des α-sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques

Les produits attendus sont obtenus, suivant le mode opératoire établi précédemment, avec des rendements moyens dans un laps de temps variant entre (1h30 et 3h) (Tableau 15, entrées 1-16).

Résultats Et Discussion

Tableau 15. Produits α -sulfamidophosphonates synthétisés

N°	Produits	Temps (h)	Rdt %
1	 389	1h30	63%
2	 390	2h	48%
3	 391	2h	58%
4	 392	2h	60%
5	 393	1h30	50%
6	 394	1h30	55%
7	 395	2h	49%
8	 396	2h	51%

Résultats Et Discussion

9	 397	1h30	61%
10	 398	2h	65%
11	 399	2h30	45%
12	 400	2h30	68%
13	 401	1h30	64%
14	 402	2h	70%
15	 403	1h30	67%
16	 404	1h30	59%

Les réactions avec les trialkylphosphites (**entrées 13-16**) se déroulent très proprement sous ultrasons et aucune réaction compétitive indésirable (réaction d'*Arbuzov* sur la partie chloroéthyle) n'est observée dans ces conditions réactionnelles.

Résultats Et Discussion

2.4. Synthèse des dérivés de 2-chloroéthylnitrososulfamidophosphonates

La synthèse d'analogues sulfonylés de la Fotémustine (dérivés de 2-chloro-éthylnitroso-sulfamidophosphonates) s'avère l'étape finale et clé de notre enchainement proposé auparavant. La réaction de nitrosation consiste à condenser le groupement NO₂ sur les composés synthétisés précédemment (398-404), cette étape finale peut nous conduire à optimiser les conditions opératoires appropriés pour former les composés désirés. (Schéma 82)

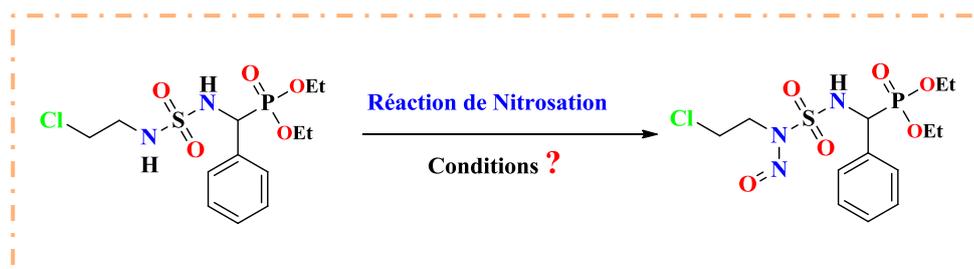


Schéma 82. Optimisation des conditions opératoires

Toutes les tentatives de nitrosation que nous avons appliquées sur le composé 389 sont résumés dans le tableau ci-dessous, selon les travaux recensés de la littérature.

Tableau 16. Optimisation des conditions réactionnelles

Réaction N°	Synthon de Départ	Conditions Opératoires	Résultats Obtenus
1	<p>389</p>	6 éq NaNO ₂ , DCM/HCOOH (3:7) mL, 0C°-t.a., 2h	Dégradation
2		6 éq NaNO ₂ , DCM (3mL) HCl (6èq), 0C°-t.a., 2h	
3		1.5 éq NOBF ₄ , CH ₃ CN (3mL) 1.5 éq ACOH, 0C°-t.a., 18h	Aucune réaction
4		1.5 éq NOBF ₄ , CH ₃ CN (3mL) 1.5 éq DIEA, 0C°-t.a., 24h	
5		2 éq NaNO ₂ , DCM (3mL), 2 éq HCOOH, -15-0C°, 1h	Apparition du nouveau produit
6		2 éq NaNO ₂ , DCM (3mL), 2 éq HCOOH, -15-0C°, 1h	

Résultats Et Discussion

Pour accéder aux dérivés de 2-chloroéthylnitrososulfamidophosphonates, nous avons dans un premier temps choisi de reprendre les conditions décrites par Winum et ses collaborateurs (**Réaction 1, tableau 16**).²³⁹ Pour ce faire, nous avons mis en réaction 1 équivalent de sulfamidophosphonate **389** et 6 éq de NaNO₂ dans un mélange de DCM/HCOOH avec une proportion de (3:7) mL à basse température pendant 2 heures, une dégradation du synthon de départ est remarquée lors de l'utilisation de ces conditions sans formation du produit attendu.

Nous avons effectué un 2^{ème} essai (**Réaction 2, tableau 16**), sur lequel nous avons gardé toutes les conditions utilisées dans la 1^{ère} réaction et en remplaçant l'acide formique HCOOH concentré (98%) par l'acide chlorhydrique HCl (35%). Nous avons observé aussi une dégradation complète du substrat de départ.

Dans un second temps, nous avons repris un modèle décrit dans la littérature²⁶⁰ pour réaliser la nitrosation de sulfamidophosphonate **389** avec le tétrafluoroborate de nitrosyle NOBF₄ en tant que donneur du groupement NO. Lors des réactions (3 et 4), aucun de nos essais n'a pu fournir le produit attendu, ni par l'utilisation des conditions acidobasiques (acide acétique AcOH ou *N, N*-diisopropyléthylamine), ni en prolongeant les temps des réactions.

En fin, dans une synthèse décrite précédemment (*Partie 01, Chapitre 01*),²⁴⁸ nous avons trouvé l'exemple de nitrosation de 2-chloroéthylnitrososulfamides dérivés d'amines par le NaNO₂, dont l'environnement structural ressemble à celui de notre composé **389**, donc les auteurs ont obtenu les dérivés de CENS avec des rendements allant jusqu'à 88%. Nous avons appliqué les mêmes conditions opératoires sur notre composé **389** (**essais 5 et 6, tableau 16**) par l'addition de 2 éq de nitrite de sodium (NaNO₂) en présence de 2 éq d'HCl concentré ou HCOOH à (-15°C-0°C) dans le DCM. Après 1 h d'agitation à basse température, nous avons constaté la formation d'une suspension jaune et l'évolution de la réaction sur CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que le composé **389**. Le produit est obtenu avec rendement de 25% après une purification sur colonne de gel de silice.

Après établissement des conditions réactionnelles, nous avons ensuite mis en œuvre la réaction de nitrosation dans ces conditions avec d'autres dérivés d' α -sulfamidophosphonates synthétisés. (**Schéma 83**)

²⁶⁰ G. Sun, N. Zhang, L. Zhao, T. Fan, S. Zhang, R. Zhong, *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 2097.

Résultats Et Discussion

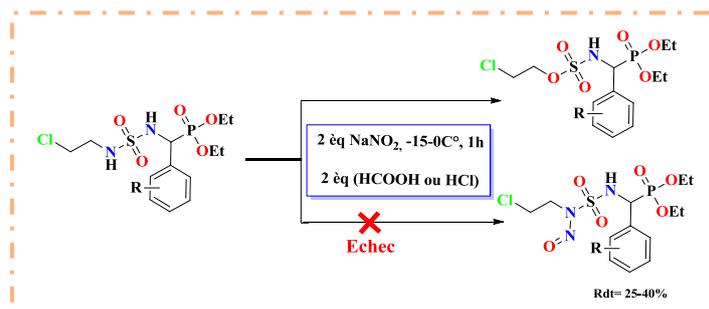


Schéma 83. Nitrosation d' α -sulfamidophosphonates

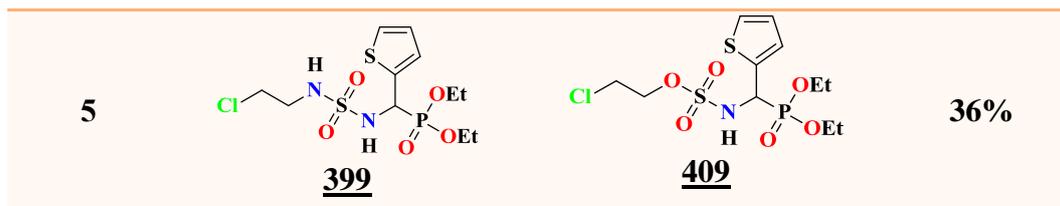
Contrairement aux synthèses décrites dans la littérature ^{248, 250} et ce qui est prévu, la réaction d' α -sulfamidophosphonates avec le NaNO_2 dans les conditions optimisées a permis d'isoler des nouveaux produits de réarrangements (2-chloroéthyl (diéthoxyphosphoryl) méthylsulfamates) et non pas les produits désirés (2-chloroéthylnitrososulfamidophosphonates).

Le **tableau 17** récapitule les résultats obtenus après purification des produits par chromatographie sur colonne de gel de silice élués par le dichlorométhane.

Tableau 17. Synthèse des dérivés de 2-chloroéthyl(diéthoxyphosphoryl)méthylsulfamates

N°	Réactifs	Produits	Rdt %
1	 389	 405	25 %
2	 391	 406	30%
3	 392	 407	33%
4	 393	 408	40%

Résultats Et Discussion



La structure de la molécule **408** est confirmée par diffraction aux rayons X réalisée au (Laboratoire de Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse et Modélisation (CEISAM UMR 6230), Université de Nantes, France). Cette étude cristallographique nous a permis de déterminer la structure de la molécule obtenue, qui renferme un atome d'oxygène lié au groupement SO_2 à la place du motif nitroso N-NO. (**Figure 67**)

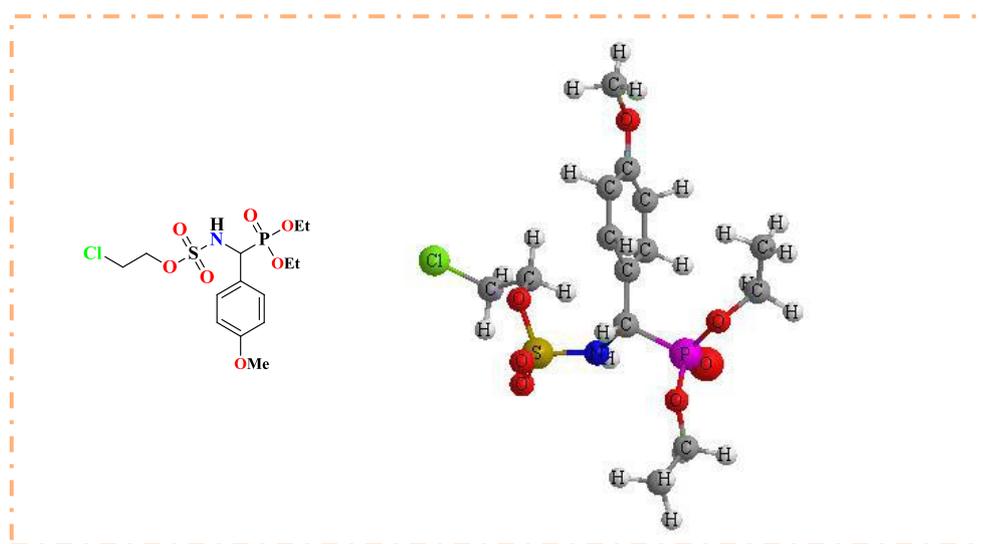


Figure 67. ORTEP du 2-chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (4-méthoxyphényl)méthyl)sulfamate (**408**)

2.4.1. Étude spectrale

L'étude structurale par RMN (^1H , ^{31}P), IR, SM des produits obtenus est réalisée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

En RMN ^1H , le composé **405** par exemple (**Figure 68**) est caractérisé principalement par la disparition du signal vers 4.6 ppm qui correspond au proton azoté du motif chloroéthylamine, on notera aussi le déblindage du signal caractéristique du NH lié au carbone asymétrique, vers les champs faibles à 9.50 ppm.

Résultats Et Discussion

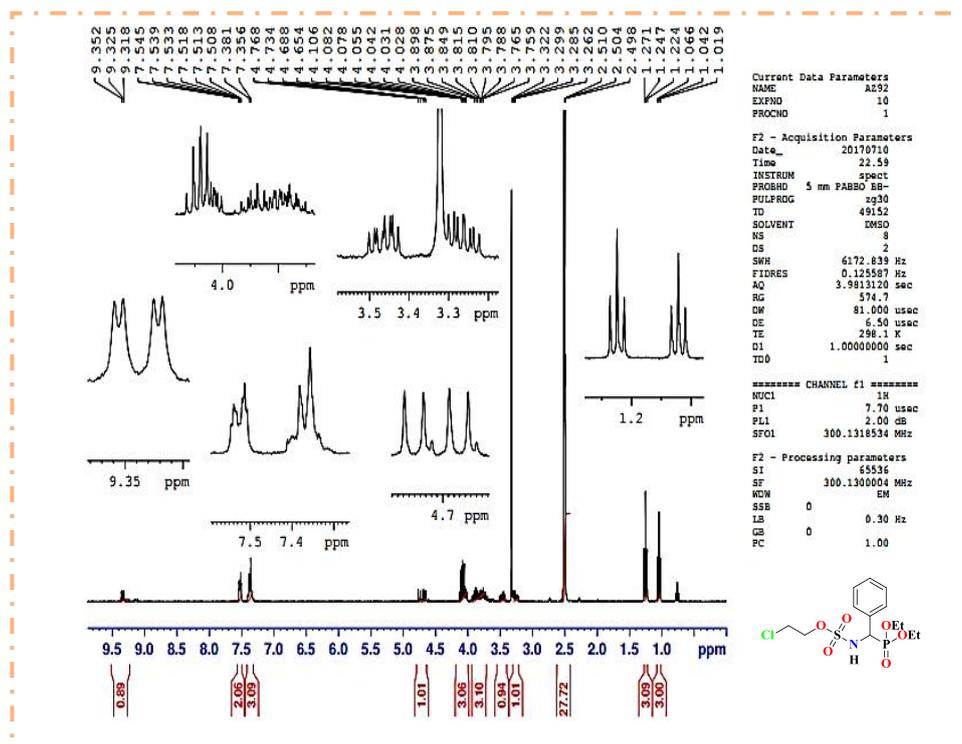


Figure 68. Spectre RMN ¹H du composé (405)

La formation de 2-chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (phényl) méthyl) sulfamate **405** est aussi confirmée en **RMN du phosphore**, par l'apparition d'un pic à 19.46 ppm différent de celui d' α -sulfamidophosphonate (**389**).

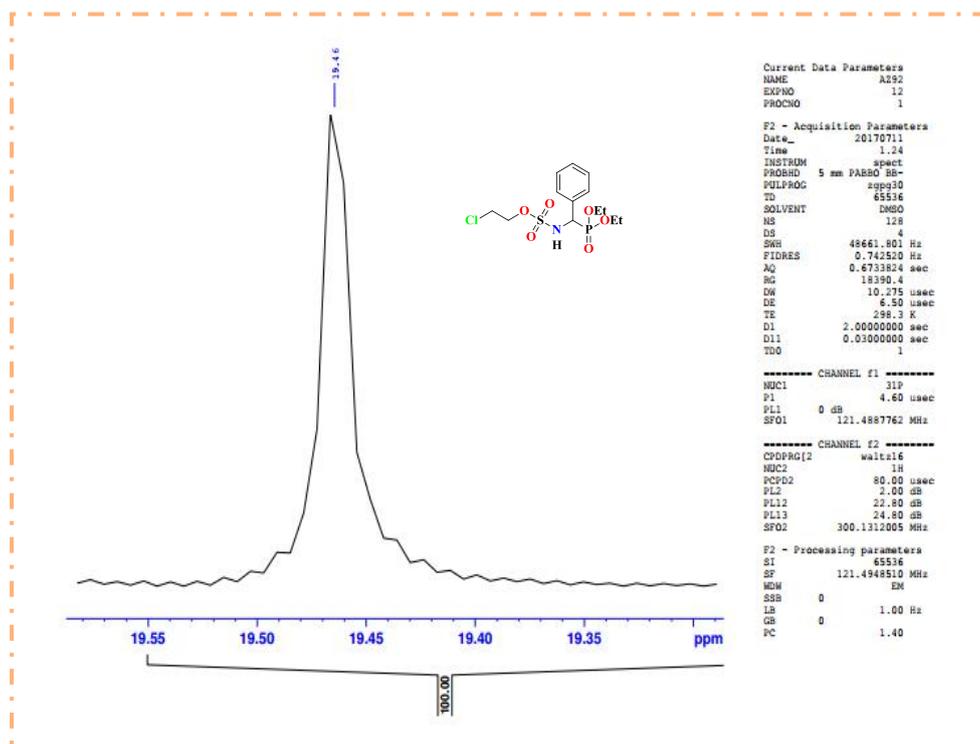


Figure 69. Spectre RMN ³¹P du composé (405)

Résultats Et Discussion

Le spectre infrarouge du composé **405** est caractérisé par la disparition de la bande caractéristique du NH vers 3273 cm^{-1} , et aucune bande caractéristique à la formation de la liaison N=O environ $1555\text{-}1570\text{ cm}^{-1}$ n'est observée.

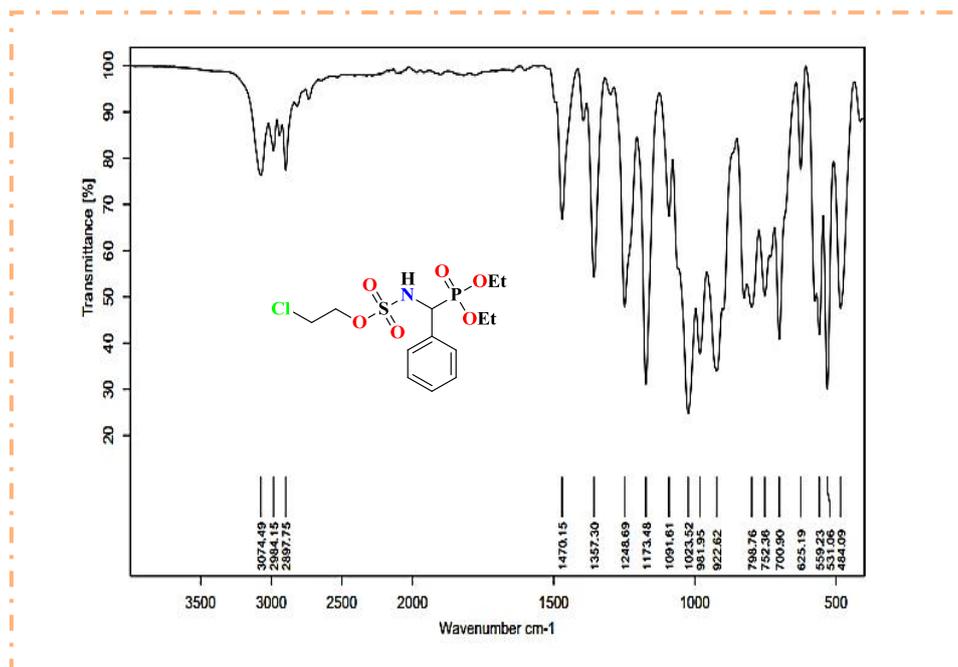


Figure 70. Spectre IR du composé (**405**)

La formule brute du composé (**405**) est déterminée par l'analyse du spectre de masse, MS (ESI⁺): $m/z = 386.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, cette valeur correspond à la formule $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ClNO}_6\text{PS}$.

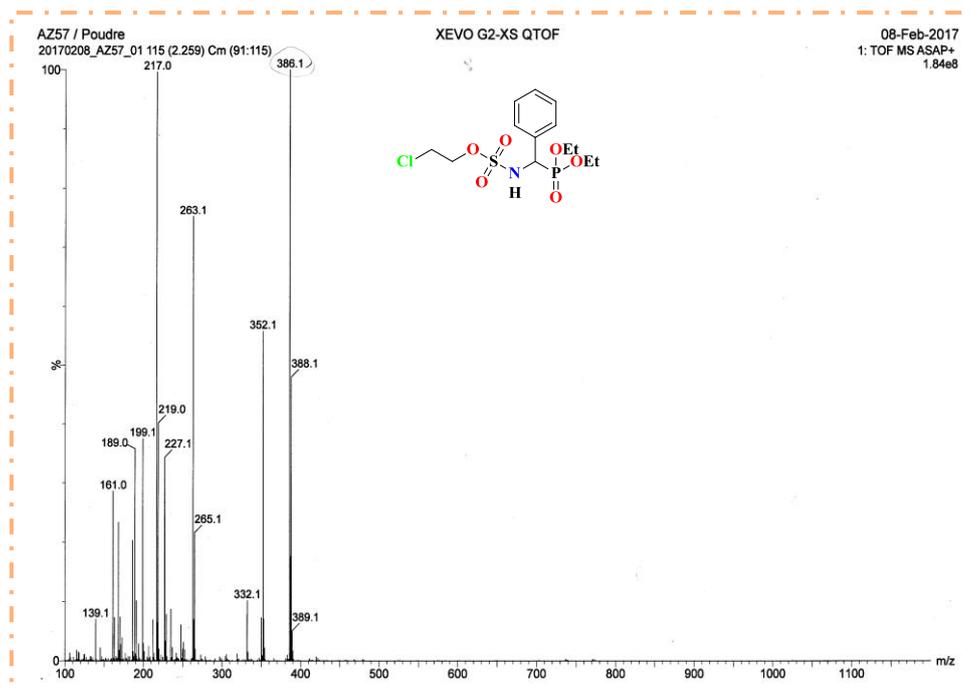


Figure 71. Spectre SM du composé (**405**)

Résultats Et Discussion

2.4.2. Mécanisme réactionnel proposé

Sur la base des constatations expérimentales précédentes, et les phénomènes décrits dans la littérature ²⁶¹ nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel suivant (schéma 84).

Le mécanisme de la dé-nitrosation des CENS s'effectue probablement comme suit :

La réaction de nitrosation des dérivés *N*-chloroéthylsulfamidophosphonate avec le NaNO_2 permet la formation de l'intermédiaire instable (411), l'étape qui suit permet de produire le composé (412) par une addition nucléophile de doublet libre de l'oxygène du groupement nitroso de l'intermédiaire (411) sur l'atome de soufre. L'addition de l'anion oxygéné du produit (414) sur le carbocation de diazonium mène à la libération de diazote (N_2) et conduit à la formation de produit réarrangé (415).

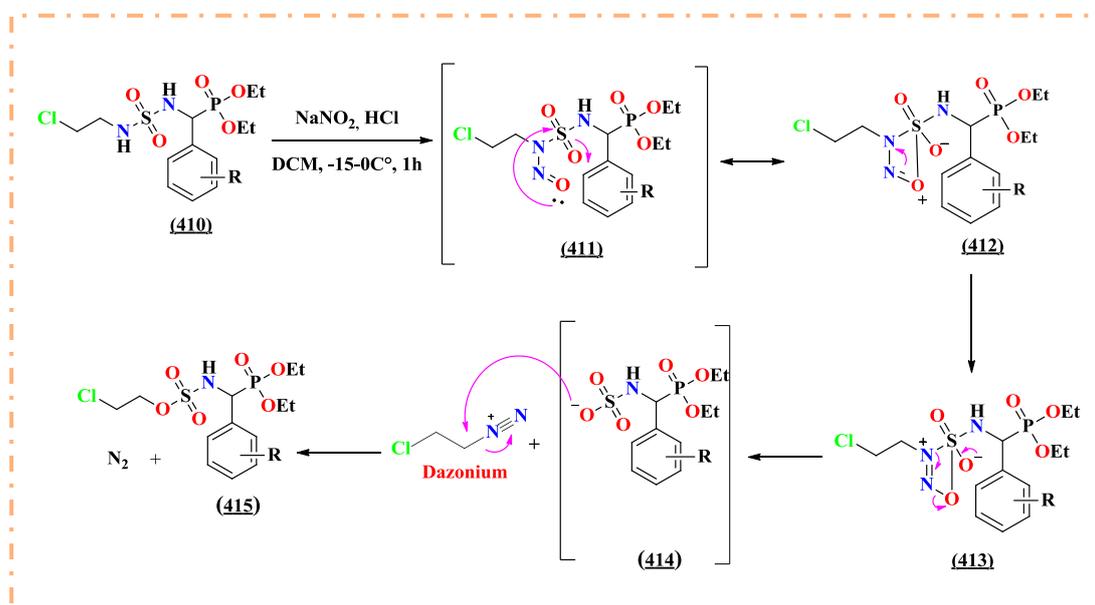


Schéma 84. Mécanisme réactionnel proposé pour le réarrangement des sulfamidophosphonates en composés sulfamates phosphorylés

²⁶¹ a) R. Schirmacher, B. Mathiasch, E. Schirmacher, D. Radnic, F. Rosch, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2003**, 46, 959. b) L. Garcia Rio, J. R. Leis, J. A. Moreira, E. Araujo, F. Norberto, L. Ribeiro, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4330.

Résultats Et Discussion

3. Synthèse d'analogues carbonylés de la Fotémustine

3.1. Synthèse d'analogues carbonylés selon la 1^{ère} stratégie

Les réactions à composants multiples, sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en optimisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus, ces réactions ont de plus en plus d'importance en synthèse organique et dans le but est de la découverte de produits actifs (des médicaments).

Pour notre part, la 1^{ère} stratégie que nous envisageons de réaliser repose sur la formation d'analogues carbonylés de la Fotémustine (**418**) avec différents substituants en deux étapes, sachant que l'obtention du composé (**417**) via une réaction *one-pot* de Kabachnik-Field est l'étape clé de notre stratégie proposée.

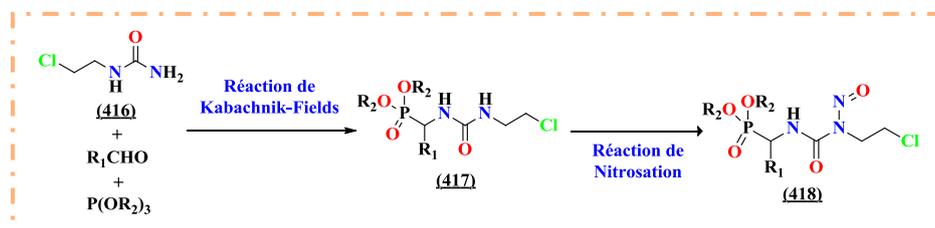


Schéma 85. 1^{ère} stratégie proposée pour accéder aux analogues carbonylés

Dans un premier temps, nous avons essayé deux voies pour la synthèse de 1-(2-chloroéthyl) urée (**416**) comme un synthon de départ.

3.1.1. Synthèse de 1-(2-chloroéthyl) urée selon la première voie

Kurbanova²⁶² a déjà décrit la préparation de 1-(2-chloroéthyl) urée à partir de l'alkylation direct d'urée avec le chloroéthanol en présence de l'acide trichloroacétique comme solvant à 60C°. Nous avons essayé d'appliquer les mêmes conditions pour l'obtention de 1-(2-chloroéthyl) urée. Malheureusement le produit (**416**), n'a pas pu être isolé pur, cela est dû à la difficulté d'élimination de l'excès d'acide trichloroacétique (Schéma 86).

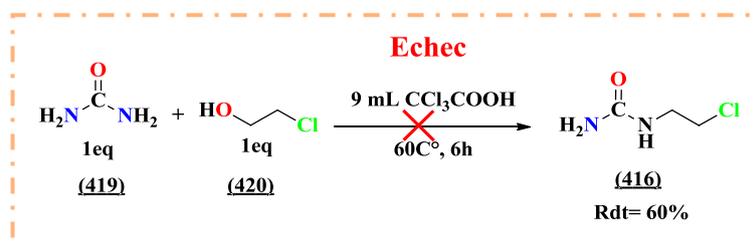


Schéma 86. Essai de préparation du 1-(2-chloroéthyl) urée selon la voie 1

²⁶² M. Kurbanova, *Russ. J. Organ. Chem.*, **2005**, *41*, 1716.

Résultats Et Discussion

3.1.2. Synthèse de 1-(2-chloroéthyl) urée selon la deuxième voie

Un autre travail de la littérature a rapporté la synthèse du carbamate (**422**) par l'addition d'alcool secondaire (**421**) sur l'isocyanate du trichloroacétyle comme un agent de couplage (**Schéma 87**).²⁶³

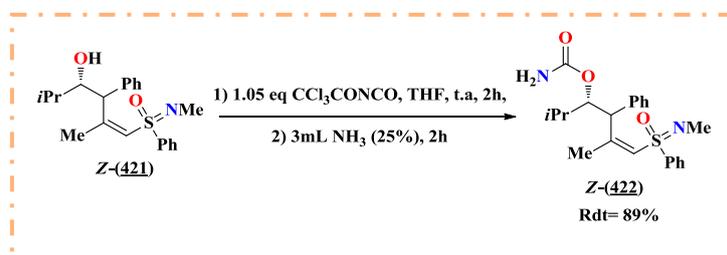


Schéma 87. Préparation du carbamate (**422**) à partir de l'isocyanate du trichloroacétyle

Ces résultats nous ont encouragés à examiner la réactivité de l'isocyanate du trichloroacétyle *vis-à-vis* de l'addition d'autre fonction nucléophile. Nous avons donc choisi de refaire ce travail en remplaçant l'alcool secondaire par le 2-chloroéthylamine chlorhydrate (**423**, **Schéma 88**).

De ce fait, on fait réagir tout d'abord 1 éq de TEA avec 1 éq de 2-chloroéthylamine chlorhydrate dans le THF anhydre à 0C° pendant 30 min, la solution d'amine déprotégée est ensuite additionnée sur 1.05 éq d'isocyanate du trichloroacétyle dissout dans le même solvant pendant 2 heures de temps à température ambiante. L'aminolyse de l'intermédiaire obtenu (**424**) est effectuée avec l'ammoniaque 25% pendant 12h, les conditions d'hydrogénolyse utilisées n'ont pas donné le produit souhaité (**416**) et la purification du brut réactionnel confirme la présence du produit (**424**) majoritaire ainsi que l'intermédiaire (**425**) minoritaire.

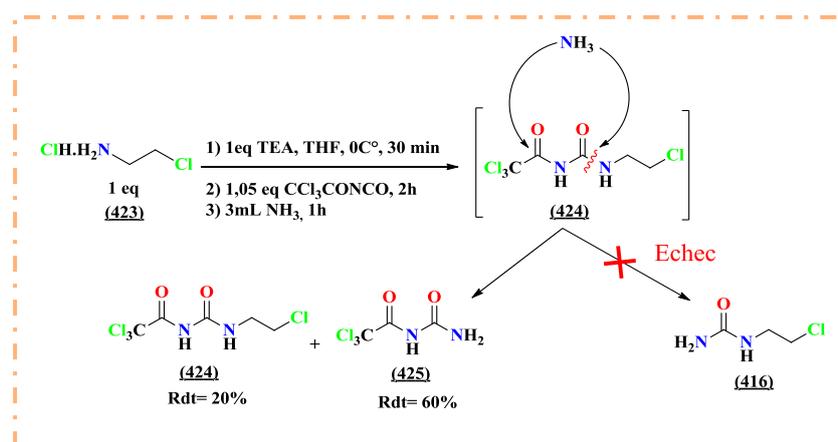


Schéma 88. Essai de préparation du 1-(2-chloroéthyl) urée selon la voie 2

²⁶³ H. J. Gais, R. Loo, D. Roder, P. Das, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 8, 1500.

Résultats Et Discussion

Aucun résultat n'a abouti, après tous les essais que nous avons effectués pour préparer le composé 1-(2-chloroéthyl) urée (**416**) à partir de plusieurs voies.

3.2. Synthèse d'analogues carbonylés selon la 1^{ère} stratégie à partir de 1-(2-chloroéthyl) urée commerciale

Le 1-(2-chloroéthyl) urée (**416**) est disponible commercialement, cependant son prix reste moyennement convenable (1g=56 €, Sigma Aldrich). C'est pourquoi nous avons décidé d'engager directement la réaction *one pot* de *Kabachnik-Fields* sur ce dernier.

Récemment, un travail antérieur publié par Bouzina et *al.*^{136a} décrit la synthèse d'une nouvelle série d' α -uréidophosphonates (**426**) *via* une réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields* sous irradiations ultrasoniques à partir du triéthylphosphite, l'urée, et une série d'aldéhydes à température ambiante sans solvant. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements au bout de quelques minutes (**Schéma 89**).

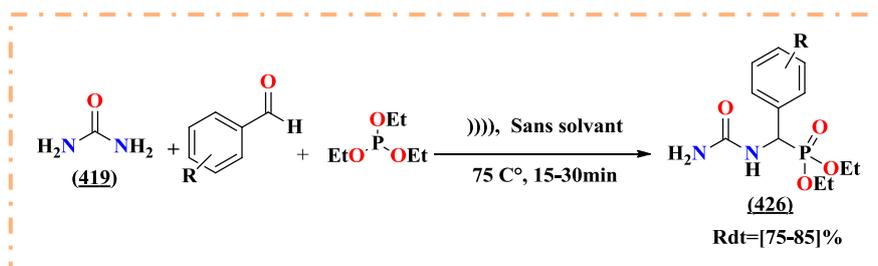


Schéma 89. Stratégie employée par Bouzina et *al* pour obtenir les dérivés d' α -uréidophosphonates

Sur la base de ces travaux, nous avons tenté de réaliser la même réaction en utilisant le 1-(2-chloroéthyl) urée (**416**) commerciale, soit pour arriver directement au dérivé d' α -uréidophosphonate (**427**), où bien l'obtention d'imine (**428**) comme intermédiaire (**Schéma 90**). Malheureusement, ces essais n'ont pas abouti aux produits désirés.

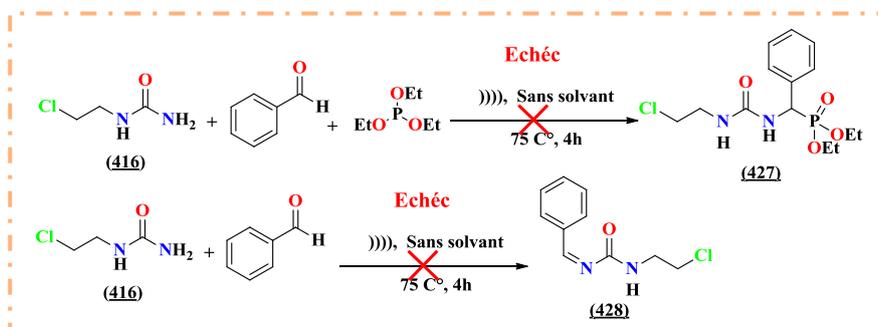


Schéma 90. Essais de préparation d' α -uréidophosphonate (**427**) et l'imine (**428**)

Parallèlement, nous avons réussi à isoler deux produits (**Figure 72**), le composé **429** (le diéthyl ((3-méthyluréido) (phényl) méthyl) phosphonate) avec un rendement de 48% et le composé **430**

Résultats Et Discussion

(le diéthyl(phényl(uréido)méthyl)phosphonate avec un rendement de 40%, tout en appliquant les conditions mises au point dans l'exemple précédent à partir d'urée ou de méthylurée.

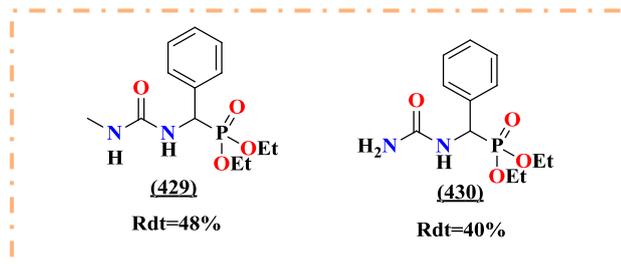


Figure 72. Préparation des composés **429** et **430** en utilisant la méthode de Bouzina et *al*

En comparant les résultats obtenus aux cours de ces essais, un doute nous subsiste concernant la qualité de produit commercial (1-(2-chloroéthyl) urée) que nous avons utilisé.

3.3. Alkylation du diéthyl(phényl(uréido)méthyl)phosphonate

Au vu des résultats insatisfaisants dans la 1^{ère} stratégie, un dernier essai d'alkylation entre le diéthyl (phényl (uréido) méthyl) phosphonate obtenu auparavant et le 1,2-dichloroéthane est effectué suivant un modèle décrit dans la littérature.²⁶⁴ Pour cela, nous avons entrepris de préparer l' α -uréidophosphonate (**432**) en faisant réagir 1 éq du composé (**430**) avec 10 éq 1,2-dichloroéthane dans le DMF (2 mL) à 80 C° en présence de 5 éq du carbonate de potassium. Après 6h de temps, aucune réaction ne s'est produite et le produit de départ a été récupéré.

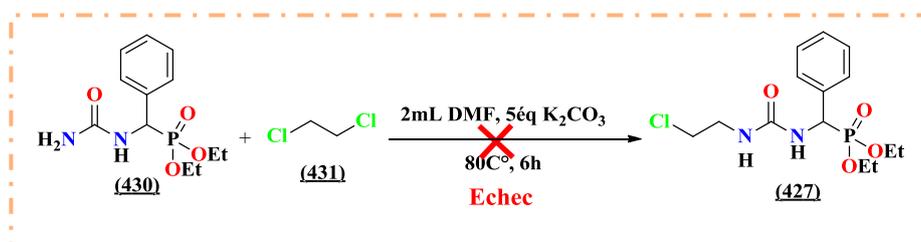


Schéma 91. Essai de préparation d'uréidophosphonate (**432**) *via* l'alkylation de diéthyl (phényl(uréido)méthyl)phosphonate (**430**)

Enfin, la recherche d'autres voies simples pour la synthèse d'analogues carbonylés de la Fotémustine restera un grand *challenge* pour nous en perspectives (des travaux hors thèse).

²⁶⁴ L. Colombeau, K. Teste, A. H. Bouazza, V. Chaleix, R. Zerrouki, M. Kraemer, O. S. Catherine, *Nucleosides. Nucleotides. Nucleic. Acids.*, **2008**, 27, 110.

Résultats Et Discussion

4. Étude méthodologique

Afin de mieux comprendre le phénomène de réarrangement obtenu auparavant avec les analogues sulfonylés, nous avons engagé une étude méthodologique sur l'effet présenté par chaque partie dans la structure de l'analogue désiré. De ce fait, nous présentons les trois principales séquences réactionnelles mises en œuvre selon le **schéma 92**.

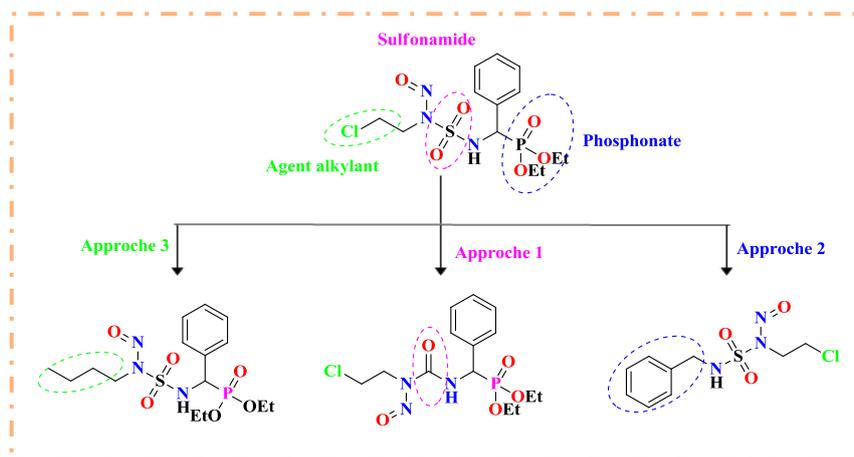


Schéma 92. Principales séquences réactionnelles envisagées

4.1. Synthèse d'analogue carbonylé selon l'approche 1

Aux vues des résultats des expériences que nous avons tentées auparavant pour la préparation des analogues carbonylés de la Fotémustine, nous avons envisagé de changer la méthode pour pouvoir accéder au dérivé souhaité, *via* la synthèse classique. Cette méthode permettrait de remplacer le groupement SO_2 par un groupement CO et de comparer l'influence de cette modification sur l'étape de nitrosation.

La synthèse s'effectue en deux étapes, addition nucléophile de diéthylamino(phényl) méthylphosphonate chlorhydrate avec l'isocyanate de 2-chloroéthyle suivie par une réaction de nitrosation.

4.1.1. Préparation de 2-chloroéthyluréidophosphonate

L'ajout d'un équivalent de diéthyl amino (phényl) méthylphosphonate chlorhydrate (**432**) sur 1.2 eq d'isocyanate de 2-chloroéthyle en présence de 1 équivalent de TEA dans le DCM à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures conduit au 2-chloroéthyluréidophosphonate comme le montre le schéma réactionnel ci-dessous (**schéma 93**). Le composé (**427**) est recueilli sous forme de poudre blanche avec un rendement de 50 %, après traitement acide et purification du résidu sur colonne chromatographique.

Résultats Et Discussion

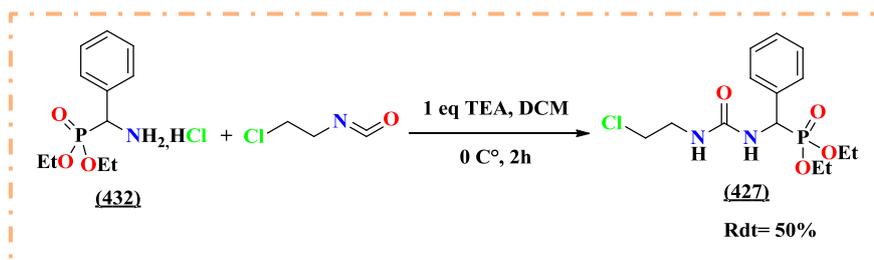


Schéma 93. Préparation de 2-chloroéthyluréidophosphonate

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , IR et SM) ont été mises à contribution pour déterminer la structure du produit obtenu.

En RMN ^1H , la formation du composé (427) se traduit par l'apparition de deux triplets correspondants aux protons méthyliques entre [1.03-1.39] ppm et quatre multiplets d'intégration (4H, 1H, 1H, 2H) respectivement pour les huit protons méthylènes ($2\text{CH}_2\text{N}$, $2\text{CH}_2\text{PO}$) dans l'intervalle [3.45-4.24] ppm. Le proton du carbone asymétrique ($^*\text{CH}$) résonne vers 5.34 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec deux constantes de couplage ($J_{\text{H-H}}=10.0$ Hz, $^2J_{\text{H-P}}=22.0$ Hz), deux autres singulets à 6.11 et 7.04 ppm attribués aux deux protons portés par les fonctions NH confirme la structure de notre composé.

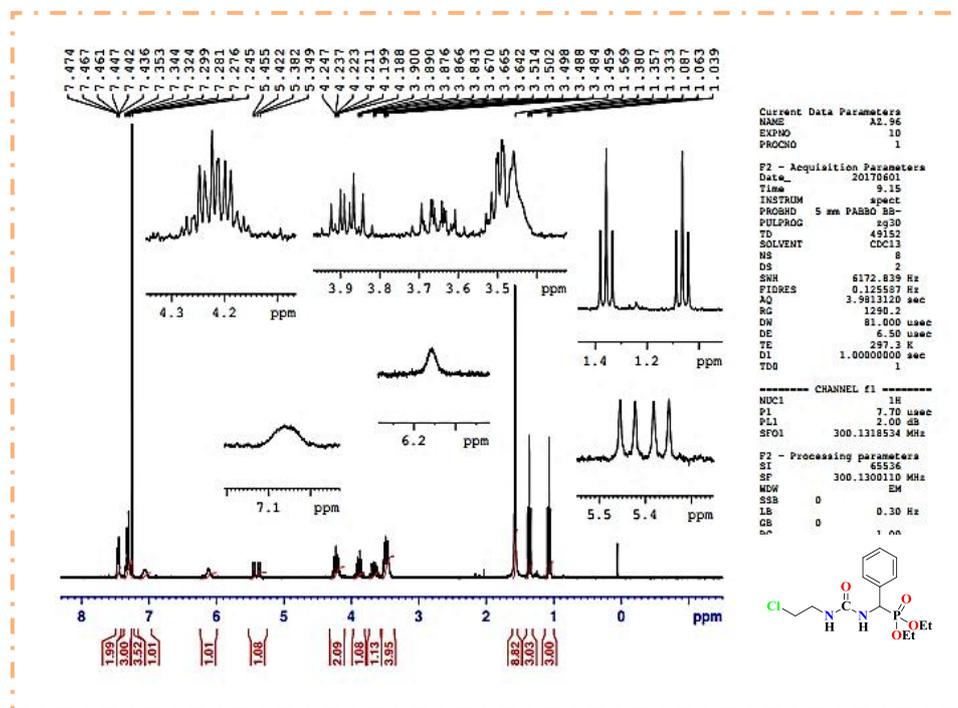


Figure 73. Spectre RMN ^1H du composé (427)

Le spectre RMN ^{13}C du composé 427 montre la présence des pics caractéristiques aux carbones méthyliques qui apparaissent entre [16.0-16.4] ppm sous forme de deux doublets avec des constantes de couplage ($^4J_{\text{C-P}}=5.8$ Hz et $^4J_{\text{C-P}}=6.0$ Hz), on observe aussi sur le même spectre :

Résultats Et Discussion

la présence des pics caractéristiques des carbones méthylènes ($2\text{CH}_2\text{N}$, $2\text{CH}_2\text{PO}$), un doublet à 49.6 ppm avec un constante de couplage ($d, {}^2J_{\text{C-P}}=161.2 \text{ Hz}$) et un autre doublet à 157.4 ppm correspond au carbone du groupement carbonyle.

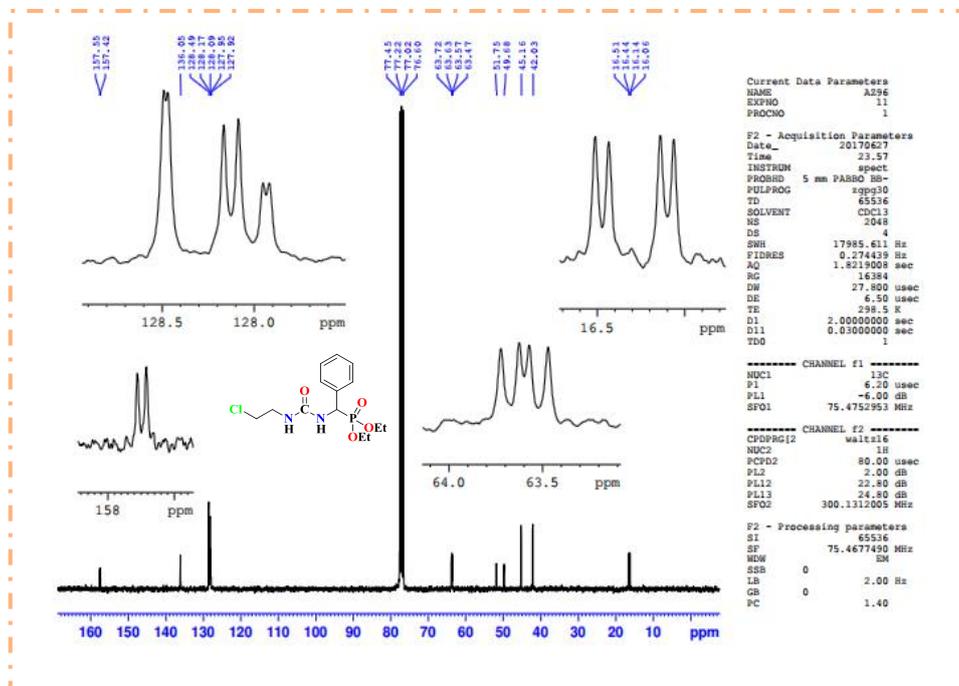


Figure 74. Spectre RMN ^{13}C du composé (427)

En RMN ^{31}P , la présence d'un pic sous forme d'un singulet à 23.15 ppm confirme que le produit renferme un atome de phosphore.

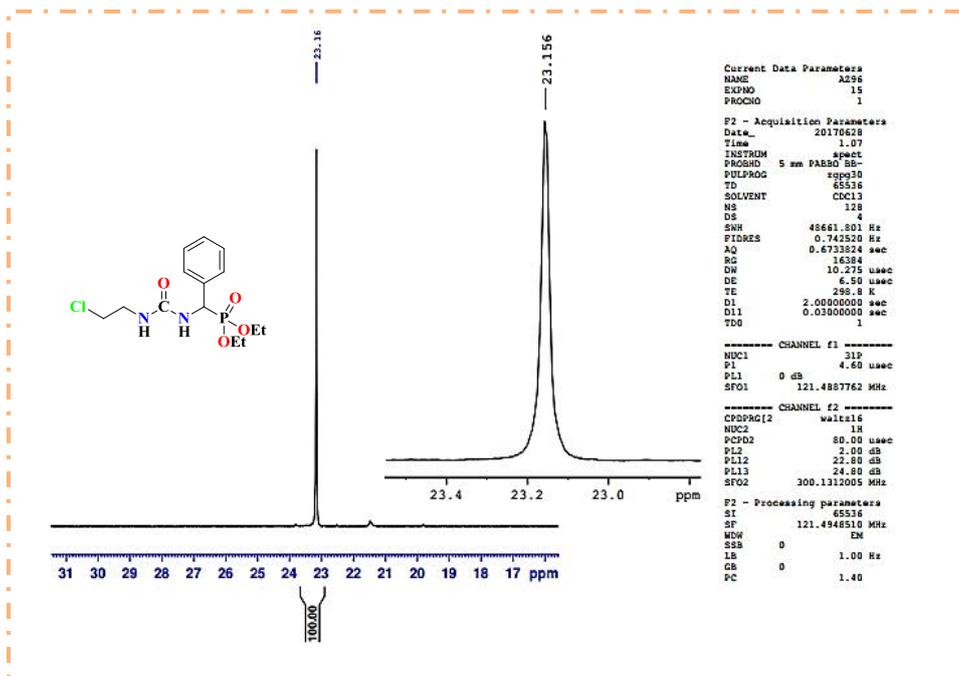


Figure 75. Spectre RMN ^{31}P du composé (427)

Résultats Et Discussion

En IR, le composé (427) se caractérise par l'apparition d'une bande d'absorption vers 1666 cm^{-1} qui correspond à l'élongation du groupement fonctionnel (C=O) et l'apparition de deux bandes d'absorption entre $[3389-3152]\text{ cm}^{-1}$ attribuées respectivement aux deux groupements (NH).

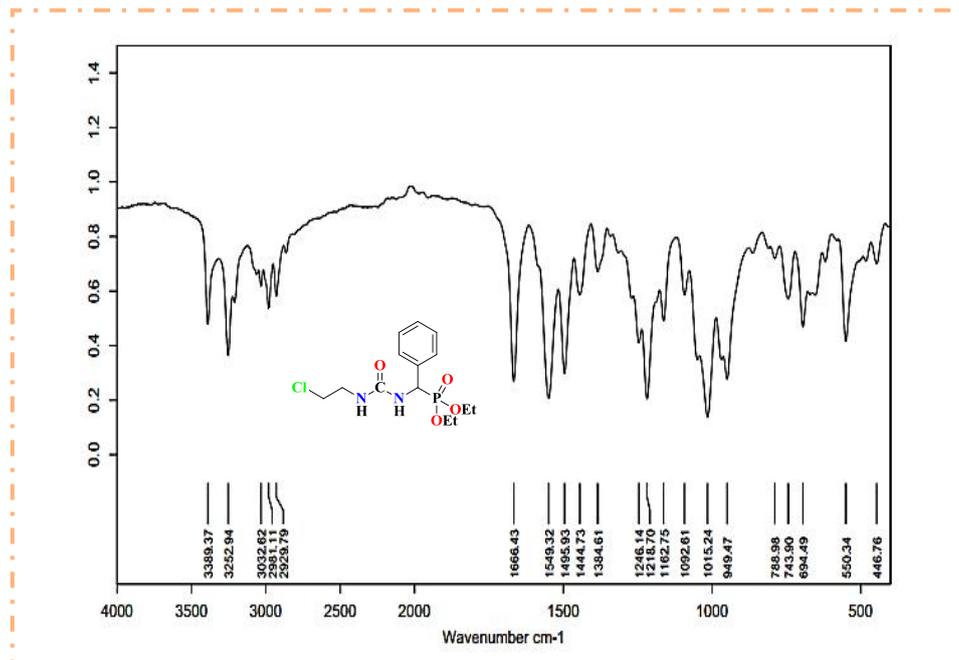


Figure 76. Spectre IR du composé (427)

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence d'un ion $m/z=371.1$ correspondant à l'ion $[M+Na]^+$.

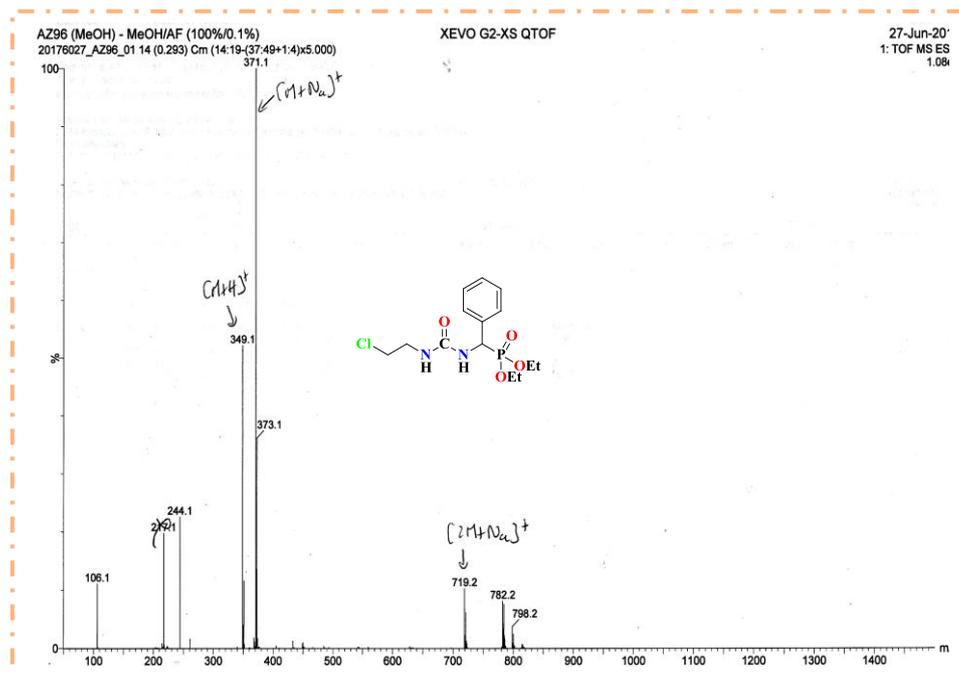


Figure 77. Spectre SM du composé (427)

Résultats Et Discussion

4.1.2. Nitrosation de 2-chloroéthyluréidophosphonate

La nitrosation de 2-chloroéthyluréidophosphonate est réalisée à froid (0°C) en présence de 3 éq d'acide formique et 3 éq de nitrite de sodium dans le DCM pendant 2h de temps, l'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) montre que le composé nitroso est moins polaire que son précurseur (427). Après la filtration de la suspension formée, la solution est lavée à l'eau et le solvant est ensuite évaporé sous vide.

Le composé (433) est isolé sous forme de poudre jaune avec un rendement de 68%, après purification par chromatographie sur colonne.

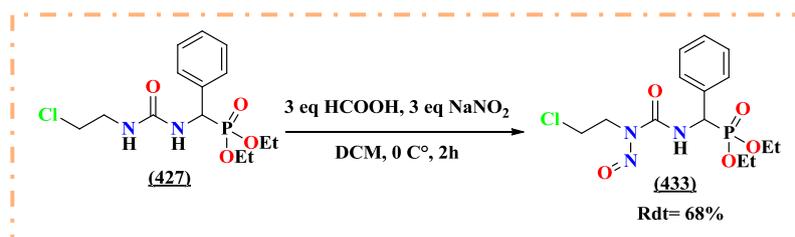


Schéma 94. Nitrosation de 2-chloroéthyluréidophosphonate

Le produit (433) a été identifié par les méthodes spectroscopiques (RMN ¹H, ¹³C, ³¹P, IR et SM).

En RMN du proton, notre structure est facilement identifiée par l'absence du proton échangeable NH et le déplacement du signal caractéristique du NH lié au carbone asymétrique, vers les champs faibles à 7.49 ppm par rapport au produit précurseur.

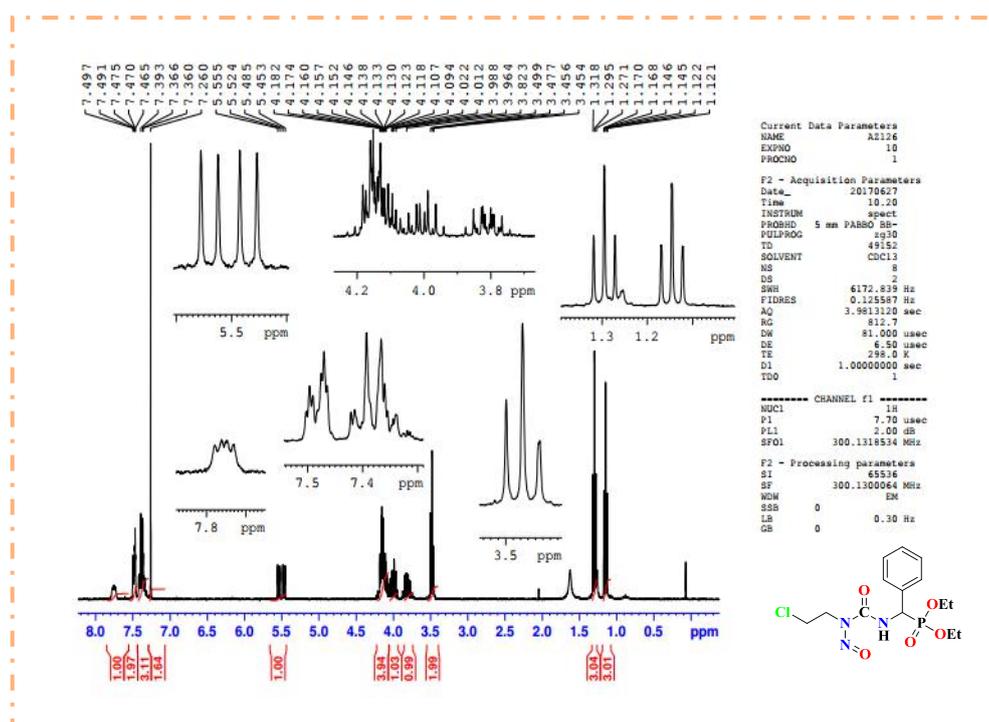


Figure 78. Spectre RMN ¹H du composé (433)

Résultats Et Discussion

En RMN ^{31}P , la structure est confirmée par la présence d'un singulet à 20.34 ppm confirme ainsi la présence du phosphore.

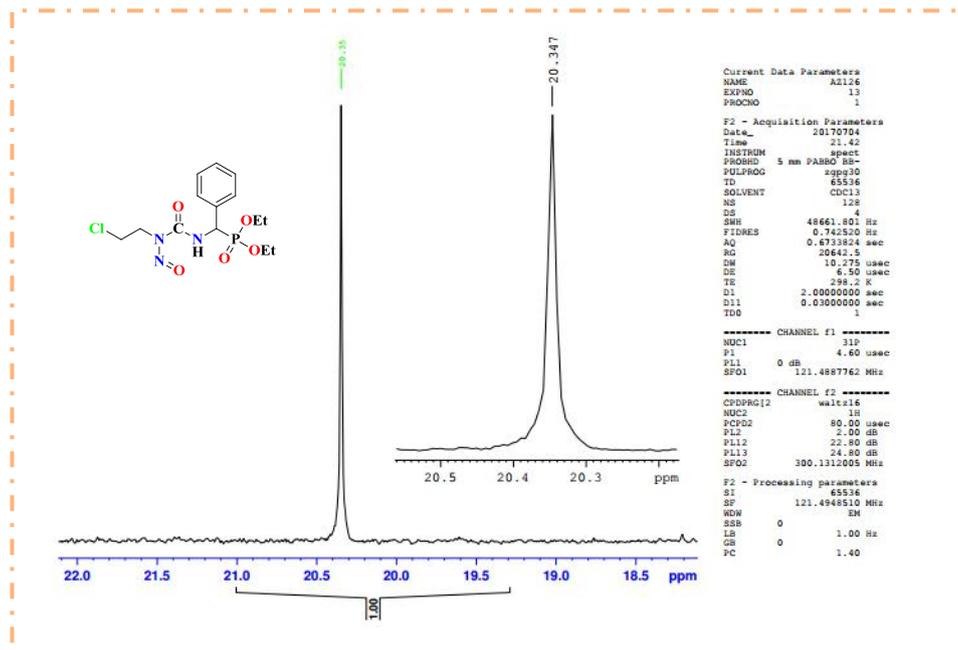


Figure 79. Spectre RMN ^{31}P du composé (433)

Le spectre RMN à deux dimensions (COSY) confirme la structure par lequel nous avons pu déterminer plusieurs tâches de corrélation.

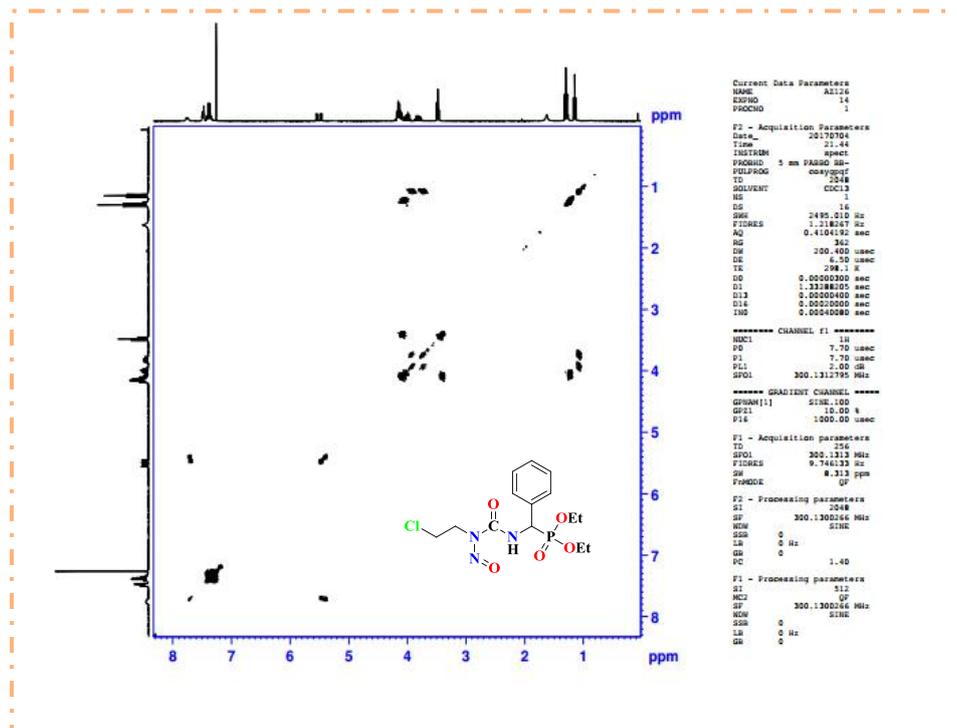


Figure 80. Spectre COSY du composé (433)

Résultats Et Discussion

Le spectre IR de ce composé montre l'apparition d'une bande d'absorption à 1532 cm⁻¹ qui correspond au groupement N=O et la disparition de la bande d'absorption du NH vers 3389 cm⁻¹.

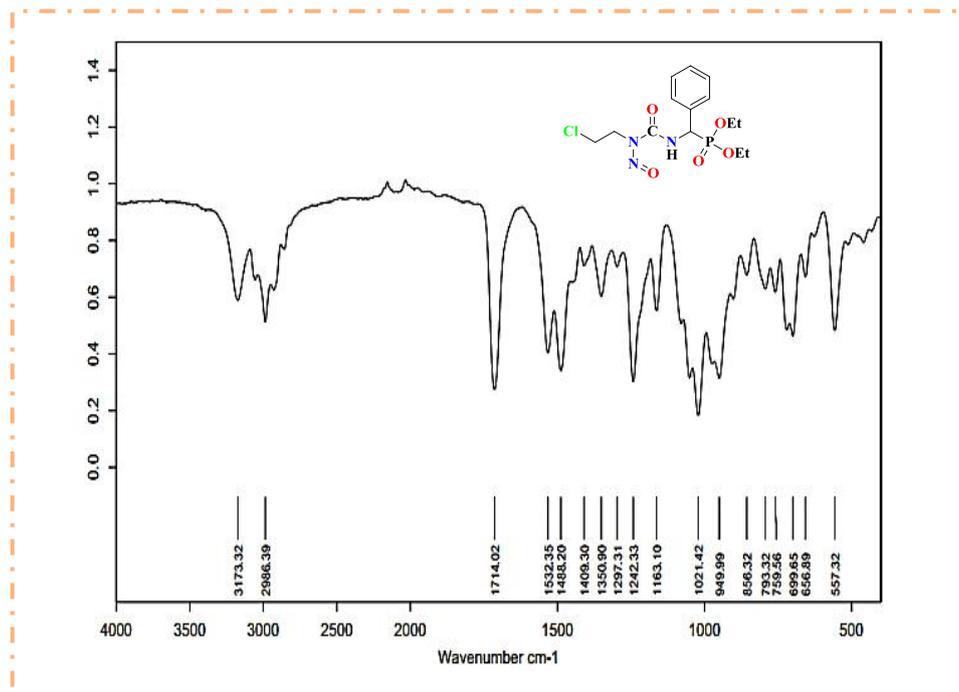


Figure 81. Spectre IR du composé (433)

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence de deux pics ; [M+H]⁺ et [M+Na]⁺ avec des abondances relatives à 95 et 100% respectivement.

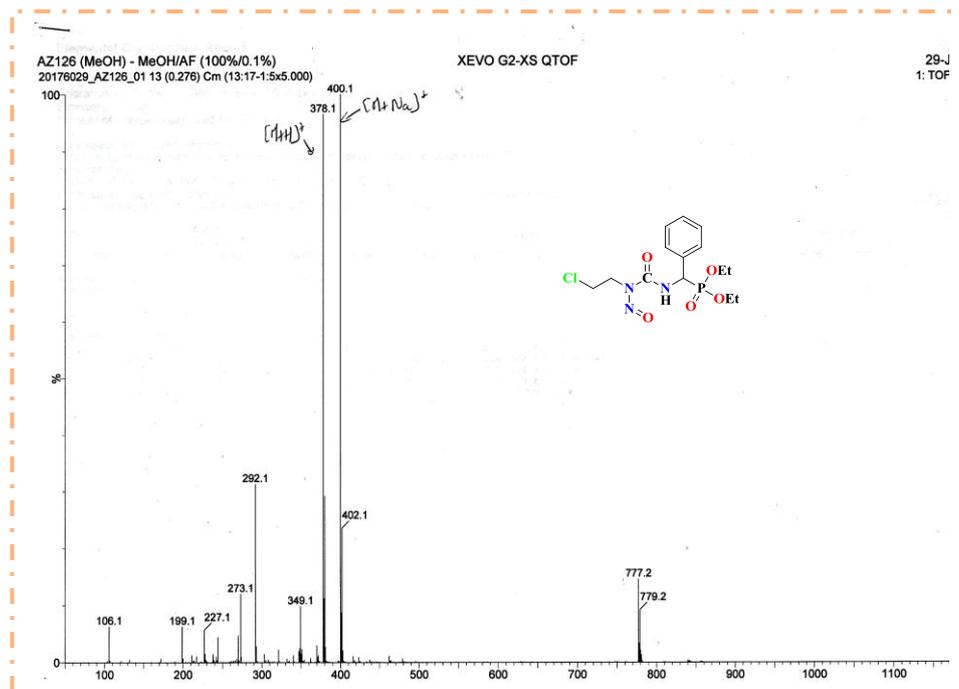


Figure 82. Spectre SM du composé (433)

Résultats Et Discussion

4.2. Synthèse de (CENS) selon l'approche 2 (exemple issu de la littérature)

Afin de vérifier l'influence du groupement phosphorylé sur la réaction de nitrosation, nous proposons dans la 2^{ème} approche de refaire l'exemple décrit dans le chapitre précédent (*Chapitre 01/Partie 2; Schéma 70*) selon l'enchaînement ci-dessous.

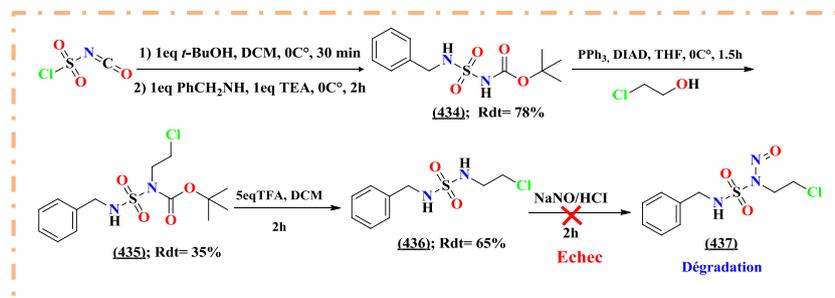


Schéma 95. Synthèse de (CENS) utilisant la méthode d'Abdaoui²⁴⁷

Cette approche de synthèse est scindée principalement en quatre étapes consécutives.

4.2.1. Carbamoylation-sulfamoylation

La 1^{ère} étape de cette réaction se fait par l'addition du *tert*-butanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans le dichlorométhane anhydre à 0°C suivie d'une sulfamoylation in situ par le benzylamine en présence de TEA dans le même solvant à basse température. Le produit (434) est obtenu avec un rendement global de 78% sur ces deux étapes.

➤ Étude structurale

En RMN ¹H, la structure du composé (434) est caractérisée par l'apparition d'un singulet à 7.17 ppm qui correspond au proton porté par l'azote carbamique. Les neuf protons du groupement *Boc* résonnent sous forme d'un singulet à 1.45 ppm.

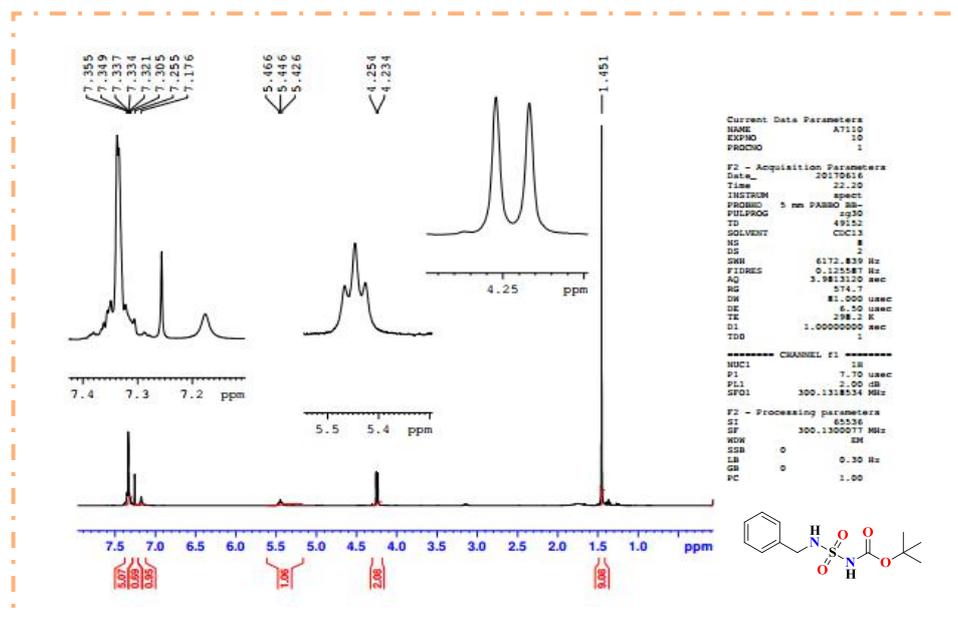


Figure 83. Spectre RMN ¹H du composé (434)

Résultats Et Discussion

En RMN ^{13}C , le signal du groupement carbonyle C=O (Boc) est observé à 150.0 ppm, l'apparition de deux pics correspondants au carbone quaternaire ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) et trois carbones méthyliques (CH_3) à 40.0 et 27.9 ppm respectivement confirme notre structure.

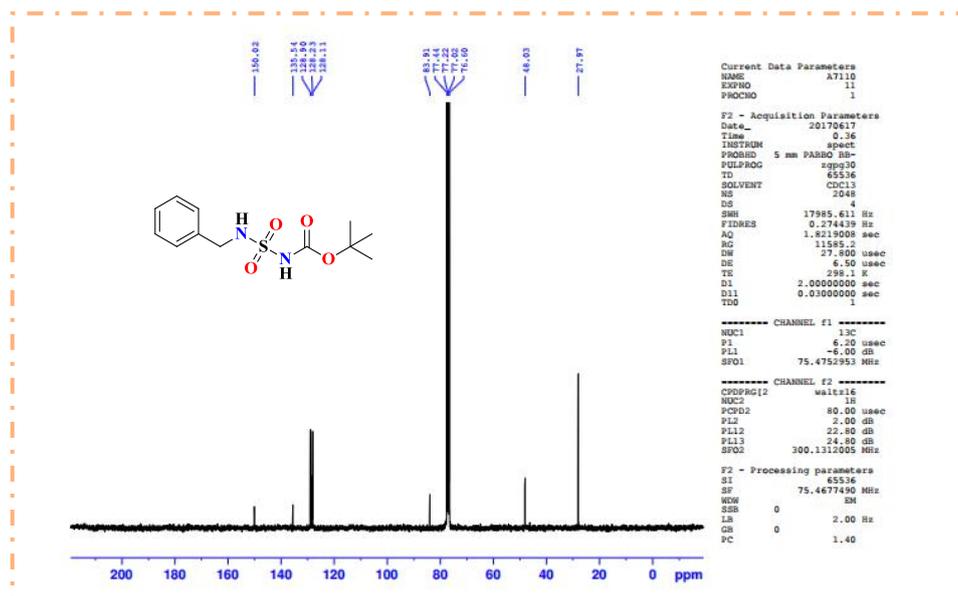


Figure 84. Spectre RMN ^{13}C du composé (434)

4.2.2. Chloroéthylation selon la réaction de Mitsunobu

La présence d'un proton labile sur l'azote carbamique du carboxylsulfamide (434) lui confère un excellent pouvoir nucléophile, l'augmentation remarquable de la mobilité de ce proton par rapport à l'autre azote est due à l'effet électroattracteur exercé par le groupement Boc, la différence du caractère nucléophile est très marquée et permet une chloroéthylation régiosélective dans les conditions de la réaction de Mitsunobu.

La cristallisation du brut réactionnel était la meilleure solution pour séparer le maximum d'oxyde de triphénylphosphine, ainsi une purification sur colonne de gel de silice éluee par le dichlorométhane permet d'obtenir le produit d'alkylation (435) pur avec un rendement de 35%.

➤ Étude structurale

En RMN ^1H , la formation de *tert*-butyl (*N*-benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate (435) est confirmée par la disparition du proton porté par l'azote carbamique et l'apparition de deux triplets entre (3.61-3.93) ppm qui caractérisent les deux protons des groupements méthylènes ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

Résultats Et Discussion

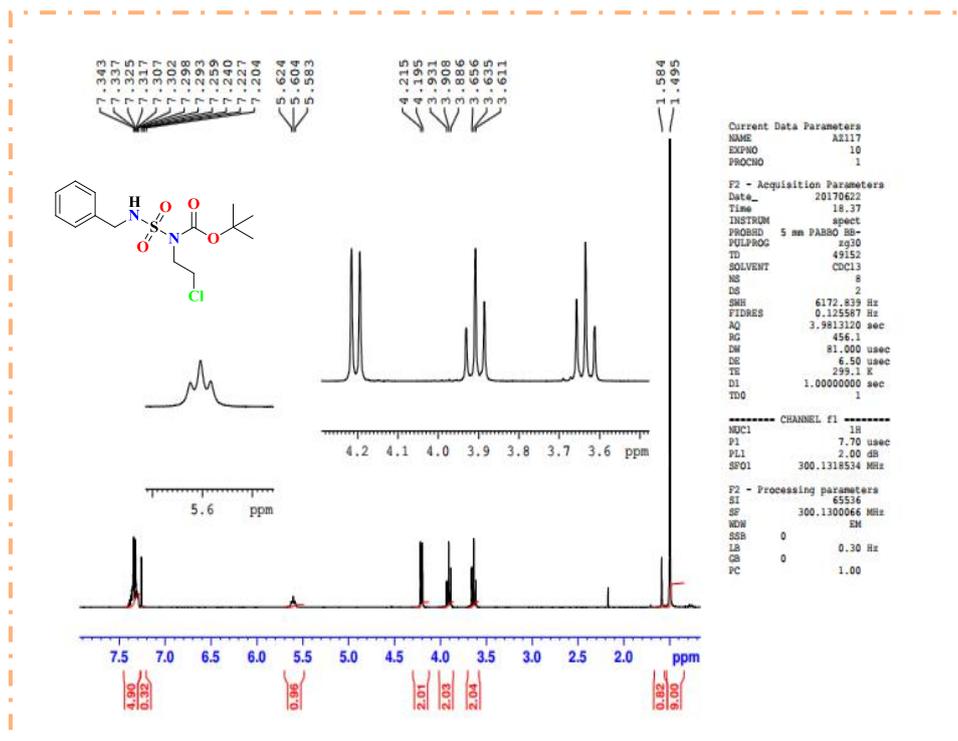


Figure 85. Spectre RMN ¹H du composé (435)

En IR, la disparition de la bande large caractéristique du groupement amine carbamique confirme son alkylation par le 2-chloroéthanol.

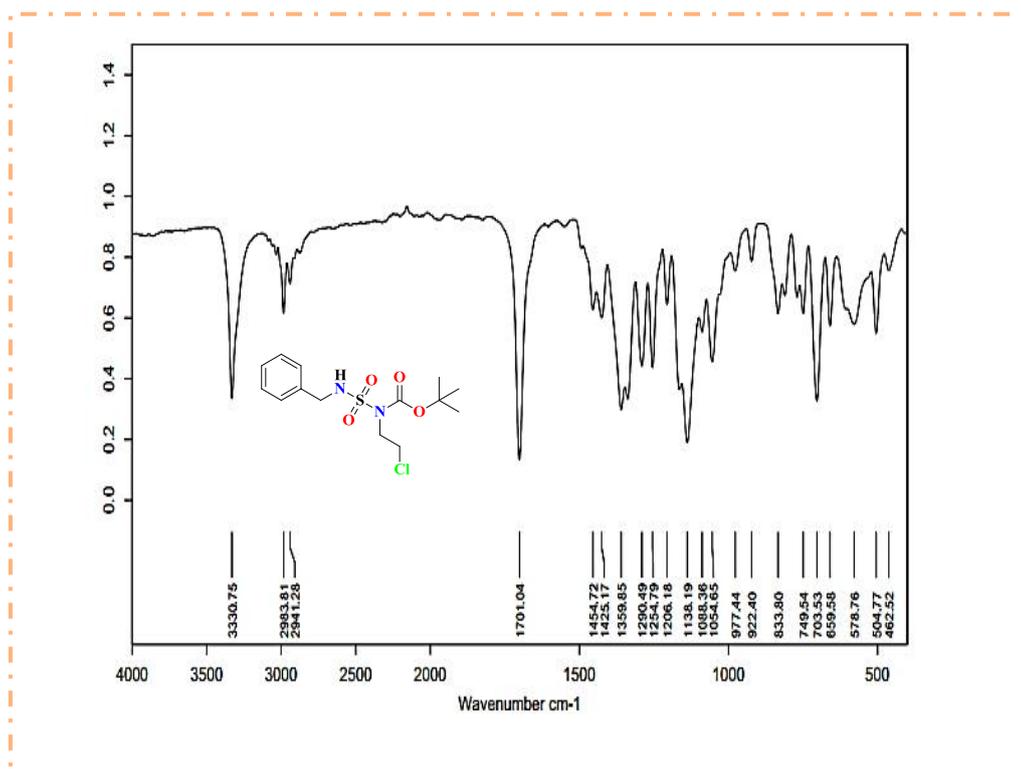


Figure 86. Spectre IR du composé (435)

Résultats Et Discussion

4.2.3. Déprotection du groupement Boc

Le groupement Boc joue un rôle ambivalent, protecteur du composé chloroéthylé et activateur de l'azote carbamique, il est facilement éliminé dans des conditions acides.

La déprotection de carboxylsulfamide est réalisée dans le DCM en présence d'acide trifluoroacétique à 0C° pendant 2h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

Le composé **436** est recueilli avec un rendement de 65% sous forme solide, après élimination de l'excès de TFA par plusieurs co-évaporations avec l'éther diéthylique.

➤ Étude structurale

La structure du produit **436** est caractérisée par les données spectroscopiques usuelles, RMN ¹H RMN ¹³C et IR.

En RMN ¹H, la structure est confirmée par la disparition du singulet caractéristique des neuf protons *tert*-butyliques du groupement Boc et l'apparition d'un signal entre 4.60-4.64 ppm d'intégration (2H) qui correspond aux deux protons NH.

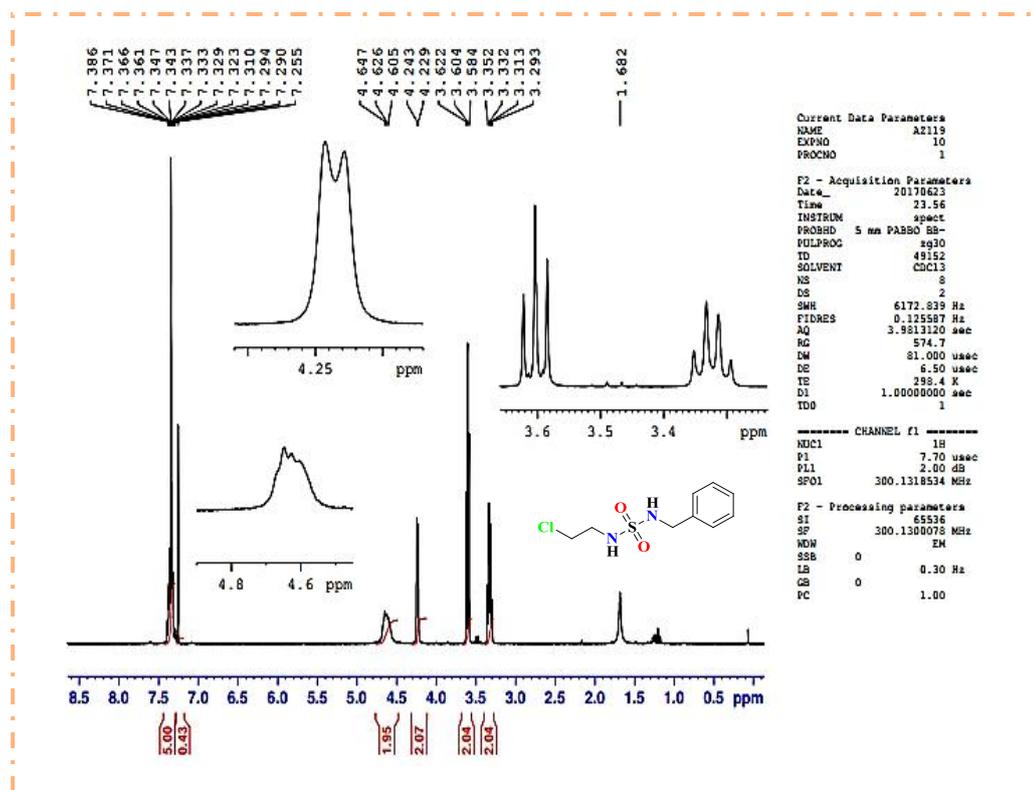


Figure 87. Spectre RMN ¹H du composé (436)

Résultats Et Discussion

En RMN ^{13}C , la disparition des signaux des carbones *tert*-butyliques ainsi que le C=O carbamique confirment la disparition du groupement Boc.

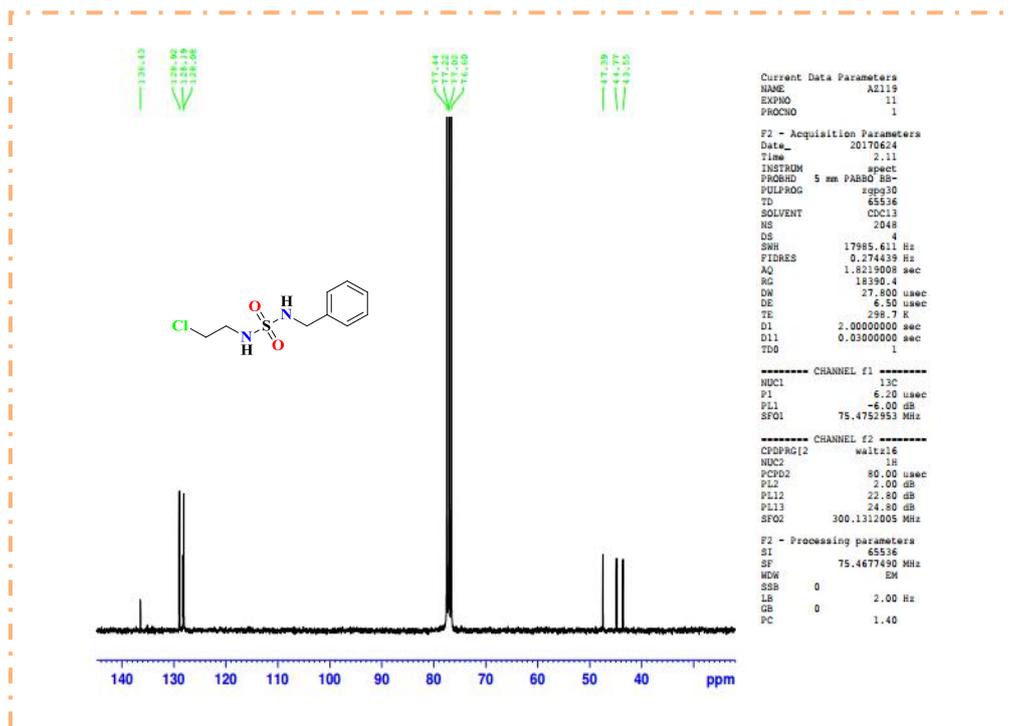


Figure 88. Spectre RMN ^{13}C du composé (436)

En infrarouge IR, le *N*-2-chloroéthylsulfamide (436) se caractérise par la disparition d'une bande d'absorption vers 1701 cm^{-1} , qui correspond au groupement fonctionnel C=O et l'apparition d'une bande vers 3300 cm^{-1} relative au groupement fonctionnel NH.

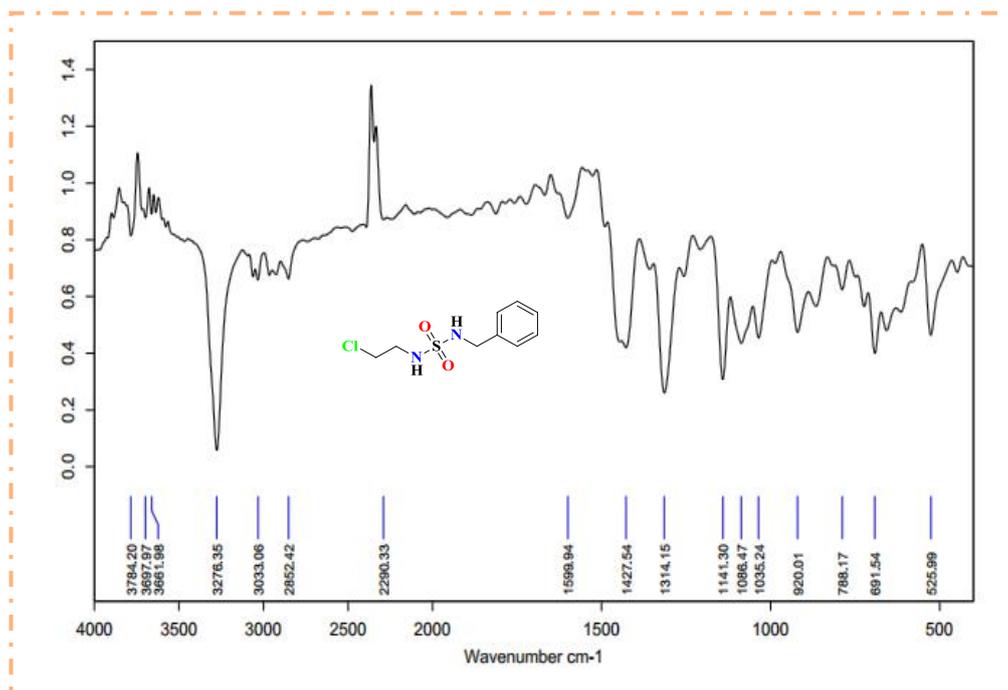


Figure 89. Spectre IR du composé (436)

Résultats Et Discussion

4.2.4. Nitrosation de *N*-2-chloroéthylsulfamide

Lors de la dernière étape, nous avons toutefois essayé d'obtenir le produit nitrosé (**337**) à partir du *N*-2-chloroéthylsulfamide (**174**, schéma 95) dans les mêmes conditions opératoires que celles mises en œuvre par M. Abdaoui.²⁴⁷

L'analyse par CCM montre bien l'apparition d'une nouvelle tâche distincte. En revanche, une dégradation complète a été constatée après une purification du brut réactionnel sur colonne de gel de silice éluée par le dichlorométhane.

4.3. Synthèse de nitroso-sulfamide dérivé de la butylamine selon l'approche 3

Dans la 3^{ème} approche, nous avons pensé que l'échec de la réaction de nitrosation est dû à la partie alkylante. C'est pour cette raison que nous avons modifié la partie (2-chloroéthyl) avec une chaîne aliphatique (*n*-butylamine), suivant la séquence réactionnelle présentée dans le schéma ci-dessous.

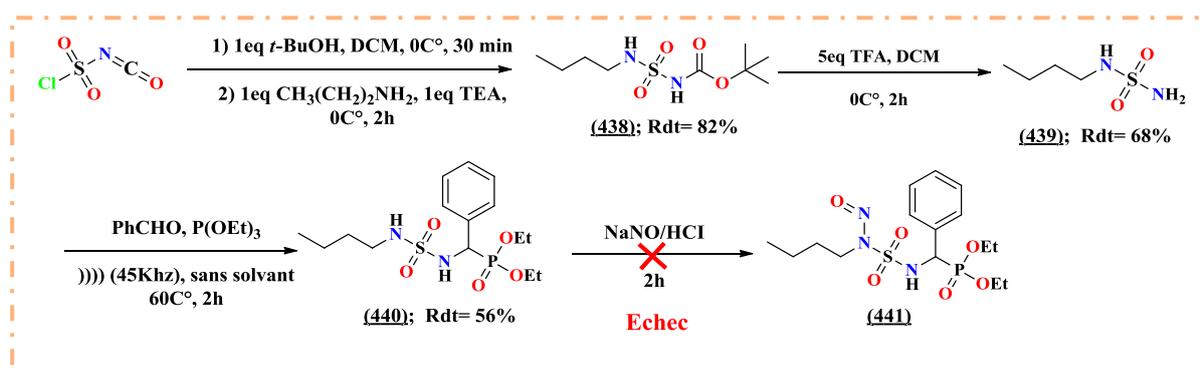


Schéma 96. Synthèse de nitroso-sulfamide dérivé de la butylamine

Comme le montre le schéma 96, l'ordre séquentiel des réactions réalisées pour cette approche est le même que celui adopté au cours de la synthèse précédente pour l'analogue sulfonylé (Carbamoylation sulfamoylation, Déprotection, Réaction de Kabachnik-Fields et la réaction de nitrosation).

Tous les produits (**438**, **439** et **440**) ont été identifiés par les différentes méthodes d'analyses, RMN ¹H ¹³C, IR et SM. (Les spectres sont indiqués en annexe). En effet, toutes les tentatives effectuées pour la réaction de nitrosation sur le sulfamidophosphonate dérivé de la butylamine (**440**) en appliquant le même protocole sont soldées par un échec.

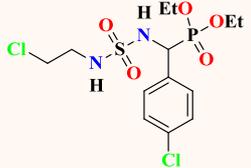
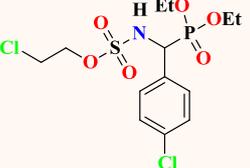
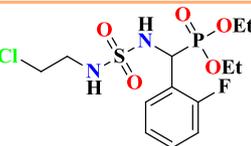
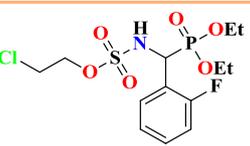
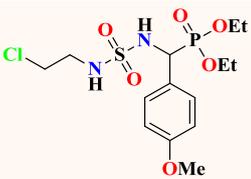
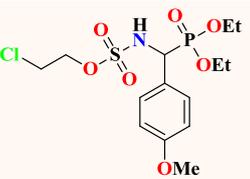
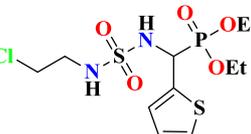
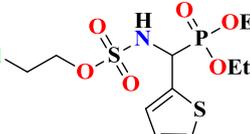
Résultats Et Discussion

5. Évaluation de l'activité cytotoxique de quelques dérivés synthétisés

La cytotoxicité est l'une des stratégies majeures employées par le système immunitaire pour combattre les agressions extérieures et les dysfonctionnements de l'organisme. Afin d'évaluer l'activité cytotoxique de quelques composés synthétisés dans ce chapitre, nous avons choisis les dérivés (389, 391, 392, 393, 399) pour la famille d' α -sulfamidophosphonates et les produits réarrangés dérivés (405, 406, 407, 408, 409), montrés dans le tableau ci-dessous.

Les tests d'inhibition sur les lignées cellulaires ont été réalisés au sein de la plateforme «ImPACcell » au Campus Médical de Villejean à l'Université de Rennes 1-France.

Tableau 18. Structures des composés testés

Composés α -sulfamidophosphonates		Composés de réarrangements	
Codes	Structures	Codes	Structures
389/AZ29		405/AZ92	
391/AZ36		406/AZ64	
392/AZ40		407/AZ70	
393/AZ43		408/AZ82	
399/AZ58		409/AZ83	

5.1. Choix des lignées cellulaires testées

L'étude in vitro de la cytotoxicité a été estimée sur 8 lignées cellulaires cancéreuses et aussi sur les cellules humaines saines de la peau (Tableau 19).

Résultats Et Discussion

Tableau 19. Lignées cellulaires utilisés

Huh7 D12	Caco2	MDA	HCT116
Lignée d'hépatome humain	Lignée tumorale humaine du colon	Lignée tumorale du sein	Lignée tumorale humaine du colon
PC3	NCI-H727	MCF7	Fibroblast
Lignée tumorale humaine de prostate	Lignée tumorale humaine pulmonaire	Lignée tumorale du sein	Lignée diploïde de fibroblastes de peau humaine saine

5.2. Mode opératoire général ²⁶⁵

L'étude *in vitro* de la cytotoxicité a été estimée par le test au Bleu Trypan sur les lignées cellulaires sélectionnées.

La détermination de la concentration inhibitrice (IC₅₀) de nos composés nécessite les étapes suivantes :

- Ensemencement de x plaques de cellules par lignées
- Ajout des molécules
- Fixation et coloration
- Lecture sur le Cellomics pour la détermination de la IC₅₀

5.1.1. Ensemencement des plaques à 96 puits

Lors du repiquage des lignées de routine, l'ensemencement d'une plaque à 96 puits par lignée est effectué pour réaliser un test de « dose unique » ou l'ensemencement de 3 plaques à 96 puits est effectué pour réaliser un test de IC₅₀. Pour permettre la multiplication ou la prolifération des cellules dans la plaque, celles-ci sont placées dans leur milieu de culture et mises à incuber dans un incubateur (marque Thermo Scientific) à une température de 37.3 à 37.5 °C, contenant un taux de dioxyde de carbone de 5% (conditions favorables à l'incubation). L'ensemencement doit se faire dans un cadre stérile et consiste à réaliser deux techniques : le « trypsinage » et le comptage des cellules. Trypsiner les cellules consistent à mettre en premier lieu, 2 mL de PBS (Phosphate Buffered Saline ou tampon phosphate salin) dans le milieu de culture (flasque de 25 cm²) et ensuite mettre 1 mL de trypsine afin de pouvoir décoller les cellules pour enfin les observer au microscope. Compter les cellules consiste à déterminer la concentration cellulaire et le taux de viabilité des cellules (**Figure 90**).

²⁶⁵ N. C. M. Ambeu, Thèse de doctorat, *Synthèse d'Analogues de la Pentamidine Porteurs de Plateformes Hétérocycliques (Rhodanine, Benzimidazole, Pyrazole et Imidazole) et Leurs Évaluations Biologiques*, Université de Rennes 1, 2015.

Résultats Et Discussion



Figure 90. Numération sur le compteur des cellules

Pour faire le comptage, il faut :

- Ajouter 3 mL de milieu de culture aux cellules qui ont sédimenté.
- Prendre 10 μ L de ce mélange et y ajouter 10 μ L de bleu de trypan.
- Mettre le mélange sur une cellule de comptage.
- Procéder au comptage des cellules ou faire la numération : les cellules mortes se chargent en colorant bleu et sont entourées en rouge et les cellules vivantes sont entourées en bleu (4000 cellules dans 100 μ L).

5.1.2. Ajout des molécules

Après 48 h de traitement, on procède à la visualisation des plaques pour voir si les cellules ont proliféré. La fixation consiste à enlever le milieu de culture et à arrêter la prolifération des cellules à l'aide d'un fixateur. Dans notre cas, ce fixateur est constitué de 60 μ L d'un mélange de 90% EtOH/ 5% d'acide acétique / 5% d' H_2O .

5.1.3. Dose unique

Les molécules chimiques sont mises en présence des cellulesensemencées la veille, en plaque à 96 puits. Ici, il s'agit de tester une seule dose, la concentration 25 μ M en général, afin de distinguer les molécules ayant une activité biologique intéressante. Celles-ci seront par la suite testées dans une gamme de concentrations afin de déterminer leur IC₅₀.

5.1.4. Concentration inhibitrice IC₅₀

Après la dose unique qui a permis le « screening » d'échantillons présentant une activité biologique intéressante, est faite une analyse supplémentaire qui est la détermination de la IC₅₀. On teste alors une gamme de concentrations sur les différentes lignées cellulaires. Le microscope Cellomics Array SCAN VTI HCS Reader (**Figure 91**) permet de photographier et de compter les noyaux. La courbe de IC₅₀ rend compte du nombre de noyaux de cellules en fonction de la gamme de concentrations utilisées.

Résultats Et Discussion



Figure 91. Cellomics pour le comptage des noyaux

5.3. Interprétation des résultats

Les structures chimiques des molécules présentées dans la figure ci-dessous (DMSO (442), Doxorubicine (443), Roscovitine (444) et Taxol (445)), sont utilisées comme références pour estimer l'activité de nos composés synthétisés, le DMSO est utilisé comme témoin blanc car il est non cytotoxique ($IC_{50} > 25 \mu M$).

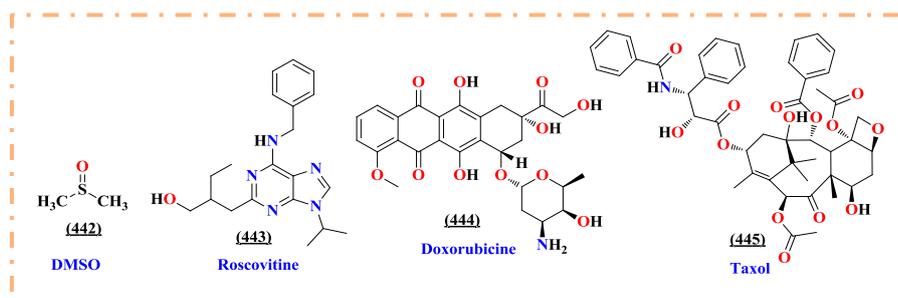


Figure 92. Structures de molécules de référence utilisées pour les tests sur des lignées cellulaires

Les résultats de l'activité cytotoxique de nos composés sont représentés dans le tableau ci-dessous avec les valeurs des IC_{50} et les pourcentages des survivants ou des cellules proliférées (les pourcentages d'inhibition mesurés à $25 \mu M$ après 48 heures avec une dose unique). Les IC_{50} sont déterminées pour des pourcentages de survivants inférieurs ou avoisinants de 50%.

Tableau 20. IC_{50} (48 h ; 6 concentration de 0.1 à $25 \mu M$) des composés synthétisés vis-à-vis des différentes lignées cellulaires utilisées

		Moyenne						CV							
		HuH7	CaCo-2	MDA	HCT116	PC3	NCI-H727	MCF7	HuH7	CaCo-2	MDA	HCT116	PC3	NCI-H727	MCF7
Controls	DMSO	100	100	100	100	100	100	100	6	11	2	13	8	23	8
	ROSCO	34	20	26	6	30	37	26	6	1	3	0	1	3	3
	DOXO	54	60	35	18	36	63	45	7	8	3	2	3	7	2
	TAXOL	47	58	44	10	37	71	33	2	4	1	1	1	14	3
	AZ29	104	125	112	97	96	110	126	17	11	4	13	1	3	3
	AZ36	103	111	120	101	90	115	119	13	13	4	4	5	36	12
	AZ40	96	115	111	97	92	111	118	3	8	6	6	6	3	6
	AZ43	86	122	117	110	118	102	106	14	17	10	10	13	14	16
	AZ58	95	111	96	82	89	89	92	15	7	3	7	3	4	7
	AZ64T1	97	112	105	100	98	98	110	10	14	2	6	3	2	12
	AZ70T1	97	126	106	91	85	88	118	13	6	5	10	8	4	3
	AZ82T1	105	124	118	102	90	112	132	13	18	3	3	3	12	3
	AZ83T1	109	126	112	101	96	113	127	5	14	4	3	11	17	2
	AZ92T1	109	110	116	107	91	101	120	16	6	8	5	12	12	11

Résultats Et Discussion

Sur 10 composés testés, seul le composé (**391/AZ36**) présente une activité cytotoxique notable sur les lignées tumorales humaines pulmonaires **NCI-H727**. Les autres composés n'ont présenté aucune activité cytotoxique sur les différentes lignées cellulaires utilisées.

6. Conclusion

Au cours du présent chapitre, nous avons pu développer la synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates dérivé de 2-chloroéthylamine, ces derniers sont préparés en trois étapes (carbamylation sulfamoylation, déprotection du groupement Boc et enfin la réaction de Kabachnik-Fields), l'ICS est utilisé comme un réactif de base pour la formation du motif NHSO_2NH .

La réaction de nitrosation sur les composés α -sulfamidophosphonates dérivé de 2-chloroéthylamine conduit à la formation de nouvelles structures de réarrangement (2-chloroéthyl (diéthoxyphosphoryl) méthylsulfamates) et non pas les produits désirés.

La difficulté de préparer les analogues carbonylés de la Fotémustine selon les nouvelles méthodes reportées auparavant, nous a encouragé à appliquer la synthèse classique en deux étapes (préparation de 2-chloroéthyluréidophosphonate et une réaction de nitrosation), La nouvelle structure de diéthyl ((3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido) (phényl)méthyl) phosphonate est obtenu avec un bon rendement.

Enfin, une mise au point a été nécessaire pour déterminer l'influence de chaque motif présent dans la structure de la Fotémustine. Nous avons remarqué que l'introduction du groupement nitroso pour l'analogue carbonylé favorise la formation du produit désiré et pour le cas d'analogue sulfonyle, aucun de nos essais n'a pu fournir le produit attendu.

Les tests cytotoxiques sur différentes lignées cellulaires ont donné des résultats encourageants.

PARTIE 02 : CHAPITRE 03

Protocoles Expérimentaux

1. Préparation de *tert*-butyl-*N*-(2-chloroéthyl)sulfamoylcarbamate

1.1. Mode opératoire général

a) Carbamoylation

Dans un bicol de 100 mL, on dissout 1 éq (609.7 mmol, 7.1 mmol) d'isocyanate de chlorosulfonyle dans 10 mL de DCM anhydre, puis à l'aide d'une ampoule à brome on additionne à 0°C goutte à goutte une quantité équimolaire (671.4 mmol, 7.1 mmol) de *tert*-butanol dissoute dans le même solvant. Dès que l'addition se termine, on laisse la solution sous agitation magnétique à température ambiante pendant une demi-heure.

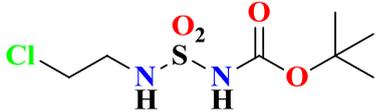
b) Sulfamoylation

Dans un bicol de 100 mL, on introduit 1 éq (819.5 mg, 7.1 mmol) de 2-chloroéthylamine chlorhydrate dissoute dans le DCM sec à 0 °C, on additionne goutte à goutte une quantité de 1 éq (9.7 mL, 7.1 mmol) de TEA. Après 30 min, la solution de carbamate de chlorosulfonyle préparée préalablement (dans l'étape de carbamoylation) et 1 équivalent de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte simultanément. La réaction est complète au bout de 2 heures et le produit résultant est révélé par pulvérisation à la ninhydrine.

1.2. Traitement

La solution est diluée dans le dichlorométhane (50 mL), lavée avec une solution d'HCl (0,1N) jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le produit issu de cette réaction est recueilli directement par une simple recristallisation dans l'éther diéthylique.

1.3. Caractéristiques physico-chimiques

➤ <i>Tert</i> -butyl- <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (386)	
Structure : 	FB : C ₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S PM : 258,04 g.mol ⁻¹ R_f : 0.70 ; Éluant : EtOAc/EP 95: 5 P_f : 82-84°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 91 %
IR (cm⁻¹): 3294 (NH), 3188 (NH), 2981 (CH), 1696 (CO), 1370 et 1133 (SO ₂)	MS (ESI⁺): 100% (m/z = 281.1 [M + Na] ⁺).
<u>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :</u>	

δ : 1.42 (s, 9H, 3CH₃), 3.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂-NH), 3.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂-Cl), 7.90 (t, $J = 6$ Hz, 1H, NH-CH₂), 10.93 (s, 1H, NH-CO) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ : 27.7 (3CH₃), 42.7 (CH₂-NH), 44.7 (CH₂-Cl), 81.3 (C-CH₃), 150.5 (CO) ppm.

2. Déprotection de *tert*-butyl *N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate

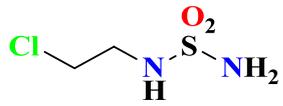
2.1. Déprotection dans l'eau

Dans un ballon contenant 10 mL d'eau distillée, on introduit 1 mmol du sulfonamide *N*-protégé. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant, la température du milieu réactionnel est fixée à 100°C. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. La phase organique est extraite trois fois par l'acétate d'éthyle et séchée sur MgSO₄, après filtration le solvant est évaporé sous pression réduite.

2.2. Déprotection avec l'acide trifluoroacétique TFA

1 éq de *tert*-butyl *N*-(2-chloroéthyl) sulfamoylcarbamate (500 mg, 1,9 mol) et 5 éq d'acide trifluoroacétique (744 mmL, 9.6 mol) sont agités en solution dans le DCM à 0°C pendant 4h. Le solvant de la réaction est évaporé et le résidu est co-évaporé plusieurs fois avec l'éther d'éthylque.

2.3. Caractéristiques physico-chimiques

➤ <i>N</i> -(2-chloroéthyl) sulfamide (387)	
Structure : 	FB : C ₂ H ₇ ClN ₂ O ₂ S PM : 157,99 g.mol ⁻¹ R_f : 0.55 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 P_f : 75-77°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 78 %
IR (cm⁻¹): 3344 (NH), 3288 (NH), 1331 et 1141 (SO ₂)	MS (ESI⁺): 100% (m/z = 181 [M + Na] ⁺).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ : 1.42 (s, 9H, 3CH ₃), 3.14 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH ₂ -NH), 3.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH ₂ -Cl), 6.64 (s, 1H, NH ₂), 6.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH-CH ₂) ppm.	
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 43.1 (CH ₂ -NH), 44.3 (CH ₂ -Cl) ppm.	

3. Préparation des sulfamidophosphonates

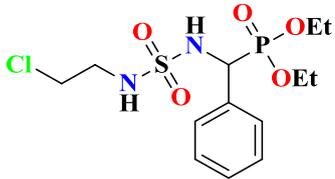
3.1. Mode opératoire général

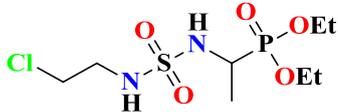
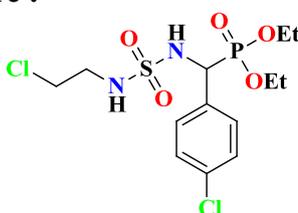
Dans un ballon de 10 mL, on place 1 éq de *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide, 1 éq aldéhyde et 1 éq de trialkylphosphite, le mélange réactionnel est exposé aux irradiations ultrasoniques pendant [1h30-3h] à 60°C, sans l'ajout de solvant organique ou un autre additif.

L'évolution de la réaction par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire par rapport au sulfonamide de départ révélé à la ninhydrine.

En fin de réaction, la majorité des produits sont récupérés sous forme de poudres blanches après une cristallisation de brut réactionnel dans un mélange d'éther diéthylique /*n*-hexane ou après une purification par (chromatographie sur colonne de gel de silice et/ou chromatographie flash) éluee avec l'acétate d'éthyle/éther de pétrole (95/5).

3.2. Caractéristiques physico-chimiques

➤ Diéthyl (<i>N</i>-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (phényl)méthylphosphonate (389)	
Structure : 	FB : C ₁₃ H ₂₂ ClN ₂ O ₅ PS PM : 384,07 g.mol ⁻¹ Rf : 0,50 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 Pf : 125-127°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 63 %
IR (cm⁻¹) : 3273 (NH), 3132 (NH), 1325 et 1151 (SO ₂), 1228 et 1014 (PO).	MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 385.1 [M + H] ⁺).
<u>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 1.06 (t, <i>J</i> _{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, CH ₃), 1.36 (t, <i>J</i> _{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH ₃), 2.81 (m, 1H, CH ₂ -N), 3.10 (m, 1H, CH ₂ -N), 3.21 (m, 1H, CH ₂ -Cl), 3.33 (m, 1H, CH ₂ -Cl), 3.60 (m, 1H, CH ₂ -PO), 3.84 (m, 1H, CH ₂ -PO), 4.18 (m, 2H, CH ₂ -PO), 4.63 (t, <i>J</i> _{H-H} = 6.0 Hz, 1H, NH-CH ₂), 4.68 (dd, <i>J</i> _{H-H} = 9.2 Hz, ² <i>J</i> _{H-P} = 23.5 Hz, 1H, CH*), 6.56 (dd, <i>J</i> _{H-H} = 5.8 Hz, ³ <i>J</i> _{H-P} = 9.0 Hz, 1H, NH-CH), 7.35 (m, 3H, H-Ar), 7.49 (m, 2H, H-Ar) ppm.	
<u>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 16.1 (d, ⁴ <i>J</i> _{C-P} = 5.25 Hz, CH ₃), 16.4 (d, ⁴ <i>J</i> _{C-P} = 6.0 Hz, CH ₃), 43.1 (CH ₂ -Cl), 44.3 (CH ₂ -N), 54.1 (d, ² <i>J</i> _{C-P} = 154.5 Hz, CH*), 63.7 (t, ³ <i>J</i> _{C-P} = 6.8 Hz, CH ₂ -PO), 128.2 (CH _{Ar}), 128.3 (CH _{Ar}), 128.6 (CH _{Ar}), 128.7 (CH _{Ar}), 128.8 (CH _{Ar}), 134.8 (CH _{Ar}) ppm.	
<u>RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 19.79 ppm.	

➤ Diéthyl (1-((N-(2-chloroéthyl) sulfamoyl)amino)éthyl)phosphonate (390)	
Structure : 	FB : C ₈ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ PS PM : 322,05 g.mol ⁻¹ Rf : 0,36 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 Aspect : Huile Jaune Rendement : 56 %
IR (cm⁻¹) : 3139 (NH), 1330 et 1154 (SO ₂), 1223 et 1017 (PO).	MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 345.0 [M + Na] ⁺).
<u>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 1.35 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 6H, CH ₃), 1.42 (dd, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, $^3J_{H-P} = 16.5$ Hz, 3H, CH ₃ -C), 3.38 (m, 2H, CH ₂ -N), 3.64 (m, 2H, CH ₂ -Cl), 3.73 (m, 1H, CH*), 4.11 (m, 4H, CH ₂ -PO), 6.66 (dd, $J_{H-H} = 4.5$ Hz, $^3J_{H-P} = 9.6$ Hz, 1H, NH-CH), 5.18 (t, $J_{H-H} = 6.3$ Hz, 1H, NH-CH ₂) ppm.	
<u>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 16.5 (CH ₃ -CH ₂), 16.6 (CH ₃ -CH), 43.1 (CH ₂ -Cl), 44.9 (CH ₂ -N), 45.5 (d, $^2J_{C-P} = 159.0$ Hz, CH*), 62.7 (d, $^3J_{C-P} = 6.7$ Hz, CH ₂ -PO), 62.7 (d, $^3J_{C-P} = 7.2$ Hz, CH ₂ -PO) ppm.	
<u>RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 24.19 ppm.	
➤ Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino-4-chlorophényl) méthylphosphonate (391)	
Structure : 	FB : C ₁₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₅ PS PM : 418,02 g.mol ⁻¹ Rf : 0,64 ; Éluant : EtOAc /EP 95 :5 Pf : 128-130°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 58 %
IR (cm⁻¹) : 3269 (NH), 3102 (NH), 1337 et 1151 (SO ₂), 1232 et 1013 (PO).	MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 419.1 [M + H] ⁺).
<u>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 1.12 (t, $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 3 H, CH ₃), 1.35 (t, $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 3H, CH ₃), 2.91 (m, 1H, CH ₂ -N), 3.15 (m, 1H, CH ₂ -N), 3.15 (m, 1H, CH ₂ -Cl), 3.33 (m, 1H, CH ₂ -Cl), 3.69 (m, 1H, CH ₂ -PO), 3.88 (m, 1H, CH ₂ -PO), 4.15 (m, 2H, CH ₂ -PO), 4.62 (t, $J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H, NH-CH ₂), 4.73 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 1H, CH*), 6.27 (dd, $J_{H-H} = 6.4$ Hz, $^3J_{H-P} = 8.5$ Hz, 1H, NH-CH), 7.33 (s, 1H, H-Ar), 7.36 (s, 1H, H-Ar), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-Ar), 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-Ar) ppm.	
<u>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</u> δ : 16.1 (d, $^4J_{C-P} = 6.0$ Hz, CH ₃), 16.4 (d, $^4J_{C-P} = 6.0$ Hz, CH ₃), 43.2 (CH ₂ -Cl), 44.4 (CH ₂ -N), 53.4 (d, $^2J_{C-P} = 154.5$ Hz, CH*), 63.8 (d, $^3J_{C-P} = 7.1$ Hz, CH ₂ -PO), 63.9 (d, $^3J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH ₂ -	

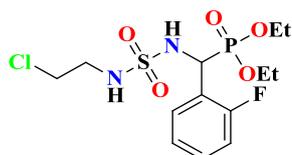
PO), 128.9 (CH_{Ar}), 129.5 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, C-Ar), 133.4 (CH_{Ar}), 134.6 (d, J_{C-P} = 3.8 Hz, C-Ar) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 19.31 ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (2-fluorophényl) méthylphosphonate**

(392)

Structure :



FB : C₁₃H₂₁ClFN₂O₅PS

PM : 402,05 g.mol⁻¹

R_f : 0,55 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 :5

P_f : 126-128°C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 60 %

IR (cm⁻¹) : 3265 (NH), 3120 (NH), 1316 et 1151 (SO₂), 1235 et 1010 (PO).

MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 403.3 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ : 1.10 (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.38 (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.91 (m, 1H, CH₂-N), 3.15 (m, 1H, CH₂-N), 3.29 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.40 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.73 (m, 1H, CH₂-PO), 3.89 (m, 1H, CH₂-PO), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-PO), 4.82 (t, J_{H-H} = 6.3 Hz, 1H, NH-CH₂), 5.08 (dd, J_{H-H} = 9.5 Hz, ²J_{H-P} = 23.9 Hz, 1H, CH*), 6.43 (dd, J_{H-H} = 5.3 Hz, ³J_{H-P} = 9.7 Hz, 1H, NH-CH), 7.09 (t, J_{H-H} = 9.1 Hz, 1H, H-Ar), 7.18 (t, J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.32 (m, 1H, H-Ar), 7.64 (tt, J_{H-H} = 2.2 Hz, J_{H-P} = 9.1 Hz, 1H, H-Ar) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

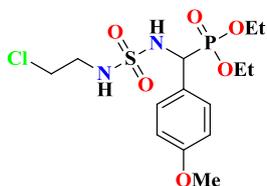
δ : 16.0 (d, ⁴J_{C-P} = 5.2 Hz, CH₃), 16.4 (d, ⁴J_{C-P} = 6.0 Hz, CH₃), 43.2 (CH₂-Cl), 44.3 (CH₂-N), 46.8 (d, ²J_{C-P} = 157.5 Hz, CH*), 63.7 (t, ³J_{C-P} = 7.0 Hz, CH₂-PO), 64.0 (d, ³J_{C-P} = 7.2 Hz, CH₂-PO), 115.4 (d, J_{C-P} = 21.9 Hz, C-Ar), 122.5 (d, J_{C-P} = 14.2 Hz, C-Ar), 124.6 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 130.2 (d, J_{C-P} = 8.2 Hz, C-Ar) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 19.00 (d, J_{P-F} = 9.1 Hz) ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (4 méthoxyphényl) méthylphosphonate**

(393)

Structure :



FB : C₁₄H₂₄ClN₂O₆PS

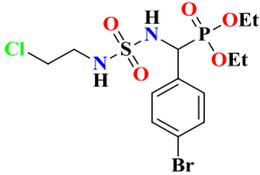
PM : 414,07 g.mol⁻¹

R_f : 0,52 ; **Éluant :** EtOAc /EP 95 :5

P_f : 121-123°C

Aspect : Poudre Blanche

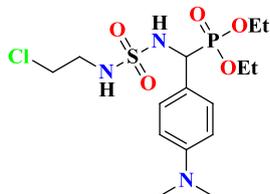
Rendement : 50 %

IR (cm⁻¹) : 3284 (NH), 3133 (NH), 1321 et 1147 (SO ₂), 1243 et 1014 (PO).	MS (ESI⁺) : 88% (m/z = 437.1 [M + Na] ⁺).
<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ : 1.09 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.36 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.84 (m, 1H, CH₂-N), 3.12 (m, 1H, CH₂-N), 3.28 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.37 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.63 (m, 1H, CH₂-PO), 3.80 (s, 3H, CH₃-O), 3.85 (m, 1H, CH₂-PO), 4.16 (q, <i>J</i>_{H-H}=7.2 Hz, 2H, CH₂-PO), 4.60 (br, 1H, NH-CH₂), 4.63 (dd, <i>J</i>_{H-H}=9.0 Hz, ²<i>J</i>_{H-P}=23.1 Hz, 1H, CH*), 6.35 (dd, <i>J</i>_{H-H}=5.8 Hz, ³<i>J</i>_{H-P}=8.9 Hz, 1H, NH-CH), 6.88 (d, <i>J</i>_{H-H}=8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.41 (d, <i>J</i>_{H-H}=2.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.43 (d, <i>J</i>_{H-H}=2.0 Hz, 1H, H-Ar) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ : 16.1 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P}=5.5 Hz, CH₃), 16.4 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P}=5.8 Hz, CH₃), 43.2 (CH₂-Cl), 44.3 (CH₂-N), 53.4 (d, ²<i>J</i>_{C-P}=156.1 Hz, CH*), 55.3 (CH₃-O), 63.7 (d, ³<i>J</i>_{C-P}=6.9 Hz, CH₂-PO), 114.2(CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 129.5 (d, <i>J</i>_{C-P}=6.0 Hz, C-Ar) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 19.99 ppm.</p>	
<p>➤ Diéthyl (4-bromophényl) (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) méthylphosphonate (394)</p>	
<p>Structure :</p> 	<p>FB : C₁₃H₂₁BrClN₂O₅PS PM : 461,98 g.mol⁻¹ Rf : 0,81 ; Éluant : EtOAc /EP 95 :5 Pf : 130-132°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 55 %</p>
<p>IR (cm⁻¹) : 3296 (NH), 3168 (NH), 1340 et 1156 (SO₂), 1232 et 1015 (PO).</p>	<p>MS (ESI⁺): 65% (m/z = 465.0 [M + H]⁺).</p>
<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ : 1.12 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.35 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.90 (m, 1H, CH₂-N), 3.19 (m, 1H, CH₂-N), 3.37 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.41 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.75 (m, 1H, CH₂-PO), 3.91 (m, 1H, CH₂-PO), 4.16 (m, 2H, CH₂-PO), 4.64 (t, <i>J</i>_{H-H}=8.7 Hz, 1H, NH-CH₂), 4.73 (d, <i>J</i>_{H-H} = 9.0 Hz, 1H, CH*), 6.36 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 6.6 Hz, ³<i>J</i>_{H-P} = 8.7 Hz, 1H, NH-CH), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, H-Ar), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, H-Ar), 7.49 (s, 1H, H-Ar), 7.51 (s, 1H, H-Ar) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ : 16.1 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P}=6.0 Hz, CH₃), 16.4 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} =6.0 Hz, CH₃), 43.2 (CH₂-Cl), 44.4 (CH₂-N), 53.5 (d, ²<i>J</i>_{C-P}=153.7 Hz, CH*), 63.3 (t, ³<i>J</i>_{C-P}=6.9 Hz, CH₂-PO), 122.8 (CH_{Ar}), 129.8 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.9 Hz, C-Ar), 131.9 (CH_{Ar}), 133.9 (d, <i>J</i>_{C-P} = 3.8 Hz, C-Ar) ppm.</p>	

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 19.15 ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (4-(diméthylamino) phényl) méthylphosphonate (395)**

Structure :



FB : C₁₅H₂₇ClN₃O₅PS

PM : 427,11 g.mol⁻¹

Rf : 0,61 ; **Éluant :** EtOAc /EP 95 :5

Pf : 120-122 °C

Aspect : Poudre Orange

Rendement : 49 %

IR (cm⁻¹) : 3261 (NH), 3127 (NH), 1321 et 1150 (SO₂), 1230 et 1011 (PO).

MS (ESI⁺): 55 % (m/z = 450.1 [M + Na]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ : **1.10** (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), **1.35** (t, J_{H-H} = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.85 (m, 1H, CH₂-N), **2.92** (s, 6H, 2CH₃-N), **3.13** (m, 1H, CH₂-N), **3.28** (m, 2H, CH₂-Cl), **3.67** (m, 1H, CH₂-PO), **3.87** (m, 1H, CH₂-PO), **4.16** (m, 2H, CH₂-PO), **4.54** (t, J_{H-H} = 7.5 Hz, 1H, NH-CH₂), **4.57** (dd, J_{H-H} = 9.0 Hz, $^2J_{H-P}$ = 22.8 Hz, 1H, CH^{*}), **6.24** (brs, 1H, NH-CH), **6.66** (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), **7.32** (d, J_{H-H} = 2.1 Hz, 1H, H-Ar), **7.35** (d, J_{H-H} = 2.1 Hz, 1H, H-Ar) ppm.

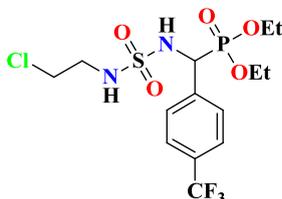
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ : **16.2** (d, $^4J_{C-P}$ = 5.2 Hz, CH₃), **16.4** (d, $^4J_{C-P}$ = 5.2 Hz, CH₃), **40.4** (2CH₃-N), **43.2** (CH₂-Cl), **44.3** (CH₂-N), **53.6** (d, $^2J_{C-P}$ = 156.0 Hz, CH^{*}), **63.5** (d, $^3J_{C-P}$ = 4.5 Hz, CH₂-PO), **66.5** (d, $^3J_{C-P}$ = 4.5 Hz, CH₂-PO), **122.3** (CH_{Ar}), **121.4** (CH_{Ar}), **129.1** (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, C-Ar) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 20.34 ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (4-(trifluorométhyl) phényl) méthylphosphonate (396)**

Structure :



FB : C₁₄H₂₁ClF₃N₂O₅PS

PM : 452,81 g.mol⁻¹

Rf : 0,63 ; **Éluant :** EtOAc /EP 95 :5

Pf : 131-133 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 51 %

IR (cm⁻¹) : 3264 (NH), 3124 (NH), 1325 et 1152 (SO₂), 1229 et 1024 (PO).

MS (ESI⁺): 100% (m/z = 453.1 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ : **1.07** (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), **1.35** (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), **2.93** (m, 1H, CH₂-N), **3.14** (m, 1H, CH₂-N), **3.29** (m, 2H, CH₂-Cl), **3.72** (m, 1H, CH₂-PO), **3.87** (m, 1H, CH₂-PO),

Protocoles Expérimentaux

4.11 (m, 2H, CH₂-PO), **4.65** (t, J_{H-H} = 6.3 Hz, 1H, NH-CH₂), **4.70** (dd, J_{H-H} = 9.0 Hz, $^2J_{H-P}$ = 24.0 Hz, 1H, CH^{*}), **6.45** (dd, J_{H-H} = 6.6 Hz, $^3J_{H-P}$ = 9.0 Hz, 1H, NH-CH), **7.57** (s, 4H, H-Ar) ppm.

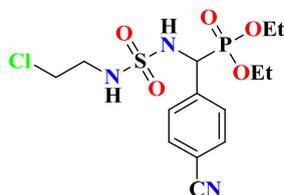
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ : **16.1** (d, $^4J_{C-P}$ = 5.2 Hz, CH₃), **16.4** (d, $^4J_{C-P}$ = 5.2 Hz, CH₃), **43.1** (CH₂-Cl), **44.4** (CH₂-N), **53.7** (d, $^2J_{C-P}$ = 153.0 Hz, CH^{*}), **63.8** (d, $^3J_{C-P}$ = 6.7 Hz, CH₂-PO), **64.1** (d, $^3J_{C-P}$ = 6.7 Hz, CH₂-PO), **125.5** (CH_{Ar}), **128.5** (d, J_{C-P} = 5.2 Hz, C-Ar), **131.0** (CH_{Ar}), **139.0** (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 18.96 (d, J_{F-P} = 34.5) ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (4-cyanophényl) méthylphosphonate (397)**

Structure :



FB: C₁₄H₂₁ClN₃O₅PS

PM: 409,06 g.mol⁻¹

Rf : 0,45 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 : 5

Pf : 118-120 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 61 %

IR (cm⁻¹) : 3295 (NH), 3153 (NH), 1340 et 1153 (SO₂), 1230 et 1006 (PO).

MS (ESI⁺): 100% (m/z = 410.1 [M + H]⁺).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) :

δ : **1.09** (t, J_{H-H} = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), **1.22** (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), **2.80** (m, 1H, CH₂-N), **3.00** (m, 1H, CH₂-N), **3.42** (m, 2H, CH₂-Cl), **3.82** (m, 1H, CH₂-PO), **3.90** (m, 1H, CH₂-PO), **4.03** (m, 2H, CH₂-PO), **4.71** (dd, J_{H-H} = 10.4 Hz, $^2J_{H-P}$ = 25.2 Hz, 1H, CH^{*}), **7.27** (t, J_{H-H} = 6.0 Hz, 1H, NH-CH₂), **7.67** (d, J_{H-H} = 1.6 Hz, 1H, H-Ar), **7.69** (d, J_{H-H} = 2.0 Hz, 1H, H-Ar), **7.83** (d, J_{H-H} = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), **8.34** (dd, J_{H-H} = 3.2 Hz, $^3J_{H-P}$ = 10.0, 1H, NH-CH) ppm.

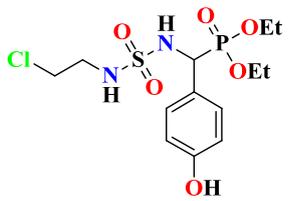
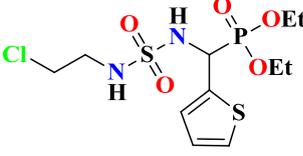
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) :

δ : **15.9** (d, $^4J_{C-P}$ = 6.0 Hz, CH₃), **16.1** (d, $^4J_{C-P}$ = 6.0 Hz, CH₃), **42.8** (CH₂-Cl), **43.8** (CH₂-N), **53.1** (d, $^2J_{C-P}$ = 153.4 Hz, CH^{*}), **62.6** (d, $^3J_{C-P}$ = 7.0 Hz, CH₂-PO), **62.9** (d, $^3J_{C-P}$ = 7.0 Hz, CH₂-PO), **110.4** (CH_{Ar}), **118.6** (CN), **129.3** (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, C-Ar), **131.8** (CH_{Ar}), **141.8** (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (161.98 MHz, DMSO) : δ : 19.30 ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (4-hydroxyphényl) méthylphosphonate (398)**

Protocoles Expérimentaux

Structure : 	FB: C ₁₃ H ₂₂ ClN ₂ O ₆ PS PM: 400,06 g.mol ⁻¹ Rf : 0,33 ; Éluant : EtOAc /EP 95 :5 Pf : 123-125 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 65 %
IR (cm⁻¹) : 3345 (OH), 3278 (NH), 3105 (NH), 1324 et 1143 (SO ₂), 1218 et 1015 (PO)	MS (ESI⁺): 60% (m/z = 401.1 [M + H] ⁺).
<p><u>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :</u></p> <p>δ : 1.05 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.22 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.60 (m, 1H, CH₂-N), 2.85 (m, 1H, CH₂-N), 3.32 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.66 (m, 1H, CH₂-PO), 3.81 (m, 1H, CH₂-PO), 3.98 (m, 2H, CH₂-PO), 4.37 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 10.2 Hz, ²<i>J</i>_{H-P} = 24.0 Hz, 1H, CH), 6.69 (d, <i>J</i>_{H-H} = 8.4 Hz, 2 H H-Ar), 7.16 (t, <i>J</i>_{H-H} = 6.0 Hz, 1H, NH-CH₂), 7.27 (d, <i>J</i>_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.30 (d, <i>J</i>_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, H-Ar), 8.05 (d, <i>J</i>_{H-H} = 9.6 Hz, 1H, NH-CH), 9.43 (s, 1H, OH) ppm.</p> <p><u>RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :</u></p> <p>δ : 15.9 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 5.2 Hz, CH₃), 16.2 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 5.2 Hz, CH₃), 42.7 (CH₂-Cl), 43.6 (CH₂-N), 52.4 (d, ²<i>J</i>_{C-P} = 83.2 Hz, CH*), 62.2 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂-PO), 62.4 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂-PO), 111.6 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 129.7 (d, <i>J</i>_{C-P} = 6.0 Hz, C-Ar) ppm.</p> <p><u>RMN ³¹P (121.5 MHz, DMSO) :</u> δ : 20.98 ppm.</p>	
<p>➤ Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (thiophén-2-yl) méthylphosphonate (399)</p>	
Structure : 	FB: C ₁₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ PS ₂ PM: 390,02 g.mol ⁻¹ Rf : 0,50 ; Éluant : EtOAc /EP 95 :5 Pf : 119-121 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 45 %
IR (cm⁻¹) : 3165 (NH), 3138 (NH), 1326 et 1151 (SO ₂), 1230 et 1014 (PO).	MS (ESI⁺): 58 % (m/z = 413.3 [M + Na] ⁺).
<p><u>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</u></p> <p>δ : 1.16 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.36 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.93 (m, 1H, CH₂-N), 3.21 (m, 1H, CH₂-N), 3.39 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.45 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.85 (m, 1H, CH₂-PO), 4.00 (m, 1H, CH₂-PO), 4.18 (m, 2H, CH₂-PO), 4.71 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.5 Hz, 1H, NH-CH₂), 4.95 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 9.0 Hz, ²<i>J</i>_{H-P} = 23.1 Hz, 1H, CH*), 6.00 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 6.6 Hz, ³<i>J</i>_{H-P} = 10.2 Hz, 1H, NH-CH), 7.00 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 3.6 Hz, <i>J</i>_{H-P} = 5.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (s, 1H, H_{Ar}), 7.27 (d, <i>J</i>_{H-H} = 9.6 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.</p>	

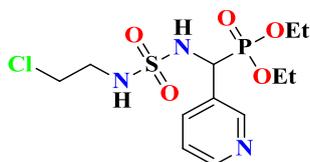
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ : 16.1 (d, ⁴J_{C-P}=6.0 Hz, CH₃), 16.4 (d, ⁴J_{C-P}=5.2 Hz, CH₃), 43.3 (CH₂-Cl), 44.5 (CH₂-N), 49.5 (d, ²J_{C-P}=161.2 Hz, CH*), 64.0 (d, ³J_{C-P}= 3.0 Hz, CH₂-PO), 64.1 (d, ³J_{C-P}= 3.0 Hz, CH₂-PO) 126.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.8 (d, J_{C-P}= 6.7 Hz, CH_{Ar}), 136.8 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 18.15 ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (pyridin-3-yl) méthylphosphonate (400)**

Structure :



FB: C₁₂H₂₁ClN₃O₅PS

PM: 385,06 g.mol⁻¹

R_f: 0,42 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 :5

P_f: 122-124 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 68 %

IR (cm⁻¹) : 3150 (NH), 3077 (NH), 1337 et 1149 (SO₂), 1222 et 1017 (PO).

MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 468.1 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ : 1.13 (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.36 (t, J_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.95 (m, 1H, CH₂-N), 3.20 (m, 1H, CH₂-N), 3.40 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.46 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.82 (m, 1H, CH₂-PO), 3.97 (m, 1H, CH₂-PO), 4.20 (m, 2H, CH₂-PO), 4.72 (dd, J_{H-H} = 8.6 Hz, ²J_{H-P} = 23.6 Hz, 1H, CH*), 5.15 (t, J_{H-H} = 6.1 Hz, 1H, NH-CH₂), 6.47 (brs, 1H, NH-CH), 7.31 (dd, J_{H-H} = 4.8 Hz, J_{H-P} = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 (m, 1H, H_{Ar}), 8.58 (2t, J_{H-H} = 1.8 Hz, J_{H-P} = 4.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.65 (brs, 1H, H_{Ar}) ppm.

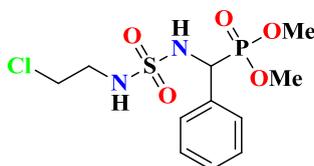
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ : 16.1 (d, ⁴J_{C-P}=5.2 Hz, CH₃), 16.4 (d, ⁴J_{C-P}=6.0 Hz, CH₃), 43.2 (CH₂-Cl), 44.4 (CH₂-N), 51.3 (d, ²J_{C-P}=154.5 Hz, CH*), 63.8 (d, ³J_{C-P}= 6.7 Hz, CH₂-PO), 64.1 (d, ³J_{C-P}= 6.7 Hz, CH₂-PO) 123.5 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 135.7 (d, J_{C-P}= 4.5 Hz, CH_{Ar}), 149.3 (d, J_{C-P}= 6.7 Hz, CH_{Ar}), 149.6 (d, J_{C-P}= 2.5 Hz, CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 18.99 ppm.

➤ **Diméthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (phényl) méthylphosphonate (401)**

Structure :



FB: C₁₁H₁₈ClN₂O₅PS

PM: 356,04 g.mol⁻¹

R_f: 0,49 ; **Éluant :** EtOAc /EP 95 :5

P_f: 142-144 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 64 %

Protocoles Expérimentaux

IR (cm⁻¹) : 3304 (NH), 3180 (NH), 1336 et 1155 (SO₂), 1237 et 1026 (PO).

MS (ESI⁺): 100% (m/z = 357.0 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

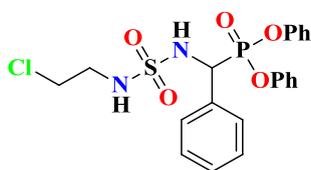
δ : 2.64 (m, 1H, CH₂-N), 2.89 (m, 1H, CH₂-N), 3.30 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.47 (d, ³J_{H-P} = 10.8 Hz, 3H, CH₃-PO), 3.67 (d, ³J_{H-P} = 10.8 Hz, 3H, CH₃-PO), 4.58 (dd, J_{H-H} = 10.2 Hz, ²J_{H-P} = 24.3 Hz, 1H, CH*), 7.26 (t, J_{H-H} = 6.0 Hz, 1H, NH-CH₂), 7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.49 (m, 2H, H-Ar), 8.29 (dd, J_{H-H} = 2.1 Hz, ³J_{H-P} = 10.2, 1H, NH-CH*) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ : 42.7 (CH₂-Cl), 44.6 (CH₂-N), 52.4 (d, ²J_{C-P} = 155.2 Hz, CH), 53.1 (d, ³J_{C-P} = 7.5 Hz, CH₃-PO), 53.5 (d, ³J_{C-P} = 6.7 Hz, CH₃-PO), 127.7 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.3 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz, CH-Ar), 135.6 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, DMSO) : δ : 22.78 ppm.

➤ **Diméthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (phényl) méthylphosphonate (402)**

Structure :

FB: C₂₁H₂₂ClN₂O₅PS

PM: 480,07 g.mol⁻¹

Rf : 0,8 ; **Éluant :** EtOAc /EP 95 :5

Pf : 143-145°C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 70 %

IR (cm⁻¹) : 3291 (NH), 3164 (NH), 1329 et 1150 (SO₂), 1212 et 1096 (PO).

MS (ESI⁺): 100% (m/z = 481.1 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

δ : 2.69 (m, 1H, CH₂-N), 2.86 (m, 1H, CH₂-N), 3.28 (m, 2H, CH₂-Cl), 5.01 (dd, J_{H-H} = 10.5 Hz, ²J_{H-P} = 24.5 Hz, 1H, CH*), 6.87 (m, 2H, H-Ar), 7.10 (m, 4H, H-Ar), 7.27 (d, J_{H-H} = 8.3 Hz, 1H, NH-CH₂), 7.32 (m, 7H, H-Ar), 7.63 (m, 2H, H-Ar), 8.68 (dd, J_{H-H} = 1.5 Hz, ³J_{H-P} = 10.3, 1H, NH-CH) ppm.

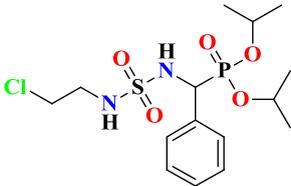
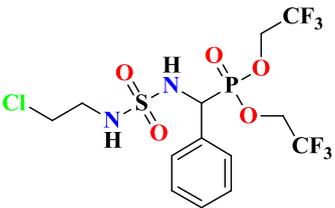
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ : 42.6 (CH₂-Cl), 43.6 (CH₂-N), 53.6 (d, ²J_{C-P} = 161.2 Hz, CH*), 120.2 (d, J_{C-P} = 4.0 Hz, CH_{Ar}), 120.4 (d, J_{C-P} = 4.1 Hz, CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.8 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz, CH_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 149.7 (d, J_{C-P} = 10.0 Hz, CH_{Ar}), 150.0 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz, CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, DMSO) : δ : 14.13 ppm.

➤ **Diisopropyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (phényl)méthylphosphonate (403)**

Protocoles Expérimentaux

Structure: 	FB: C ₁₅ H ₂₆ ClN ₂ O ₅ PS PM: 412,1 g.mol ⁻¹ Rf: 0,65 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 Pf: 141-143°C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 67 %
IR (cm⁻¹) : 3289 (NH), 3157 (NH), 1334 et 1149 (SO ₂), 1229 et 1002 (PO).	MS (ESI⁺) : m/z = 413.1 [M + H] ⁺ .
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ: 0.84 (d, <i>J</i>_{H-H} = 6.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.20 (d, <i>J</i>_{H-H} = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (t, <i>J</i>_{H-H} = 6.7 Hz, 6H, CH₃), 2.79 (m, 1H, CH₂-N), 3.10 (m, 1H, CH₂-N), 3.20 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.31 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.83 (m, 1H, CH-<i>i</i>-pro), 4.47 (t, <i>J</i>_{H-H} = 6.3 Hz, 1H, NH-CH₂), 4.62 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 8.7 Hz, ²<i>J</i>_{H-P} = 23.7 Hz, 1H, CH*), 3.75 (m, 1H, CH-<i>i</i>-pro), 6.32 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.0 Hz, 1H, NH-CH), 7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.49 (d, <i>J</i>_{H-H} = 6.7 Hz, 2H, H-Ar) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ: 22.9 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 5.3 Hz, CH₃), 23.8 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 5.0 Hz, CH₃), 24.1 (CH₃), 43.1 (CH₂-Cl), 44.3 (CH₂-N), 55.0 (d, ²<i>J</i>_{C-P} = 160.5 Hz, CH*), 72.6 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz, CH-<i>i</i>-pro), 72.7 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 6.9 Hz, CH-<i>i</i>-pro), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (161. MHz, CDCl₃) : δ : 18.06 ppm.</p>	
<p>➤ Bis (2,2,2-trifluoroéthyl) (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (phényl) méthylphosphonate (404)</p>	
Structure: 	FB: C ₁₃ H ₁₆ ClF ₆ N ₂ O ₅ PS PM: 492,01 g.mol ⁻¹ Rf: 0,7 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 Pf: 138-140 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 59 %
IR (cm⁻¹) : 3235 (NH), 3151 (NH), 1305 et 1153 (SO ₂), 1245 et 1098 (PO).	MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 493.0 [M + H] ⁺).
<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</p> <p>δ: 2.87 (m, 1H, CH₂-N), 3.10 (m, 1H, CH₂-N), 3.24 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.36 (m, 1H, CH₂-Cl), 3.67 (m, 1H, CH₂-PO), 4.07 (m, 1H, CH₂-PO), 4.40 (m, 2H, CH₂-PO), 4.65 (t, <i>J</i>_{H-H} = 6.4 Hz, 1H, NH-CH₂), 4.85 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 9.9 Hz, ²<i>J</i>_{H-P} = 24.3 Hz, 1H, CH*), 6.30 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 4.5 Hz, ³<i>J</i>_{H-P} = 9.9 Hz, 1H, NH-CH), 7.39 (m, 5H, H-Ar) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</p>	

δ : 43.1 (CH₂-Cl), 44.3 (CH₂-N), 53.9 (d, ²J_{C-P}=164.2 Hz, CH*), 62.9 (t, ³J_{C-P}=7.0 Hz, CH₂-PO), 127.9 (d, J_{C-P}=6.9 Hz, CH_{Ar}), 129.3 (d, J_{C-P}=1.8 Hz, CH_{Ar}), 129.6 (d, J_{C-P}=3.0 Hz, CH_{Ar}), 137.7 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃): δ : 22.53 ppm.

4. Nitrosation des sulfamidophosphonates

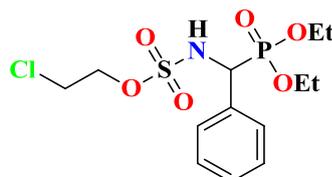
4.1. Mode opératoire

Dans un bicol de 50 mL, on dissout 1 équivalent de sulfamidophosphonate (400 mg, 1.0 mmol) dans un minimum de DCM anhydre à [-10-0C°], on ajoute successivement 3 éq d'acide chlorhydrique concentré HCl, (95.5 mL, 3.1 mmol) ou d'acide formique HCOOH (117.6 mL, 3.1 mmol) et 3 équivalents de NaNO₂ (215.1 mg, 3.1 mmol) par petites fractions. Après 2h, la réaction est suivie par CCM, éluee avec l'acétate d'éthyle/éther de pétrole (95: 5). La suspension de NaCl est éliminée par filtration, la phase organique est lavée à l'eau distillée puis séchée sur le sulfate de sodium. Après évaporation à sec, le produit brut est purifié par (chromatographie sur colonne de gel de silice et/ou chromatographie flash) éluee au dichlorométhane.

4.2. Caractéristiques physico-chimiques

➤ 2-Chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (phényl) méthyl) sulfamate (405)

Structure :



FB: C₁₃H₂₁ClNO₆PS

PM: 385,05 g.mol⁻¹

R_f: 0,48 ; **Éluant :** EtOAc /EP 95 :5

P_f: 102-104 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 25 %

IR (cm⁻¹): 3074 (NH), 1375 et 1173 (SO₂), 1248 et 1023 (PO)

MS (ESI⁺): 100% (m/z = 386.1 [M+H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

δ : 1.04 (t, J_{H-H} = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.24 (t, J_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.22 (m, 1H, CH₂-N), 3.42 (m, 1H, CH₂-O), 3.70 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.84 (m, 1H, CH₂-PO), 4.0 (m, 3H, CH₂-PO), 4.65 (dd, J_{H-H} = 10.1 Hz, ²J_{H-P} = 24.0 Hz, 1H, CH*), 7.33 (m, 3H, H-Ar), 7.57 (m, 2H, H-Ar), 9.31 (dd, J_{H-H}=2.1 Hz, ³J_{H-P} = 10.1 Hz, 1H, NH-CH*) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

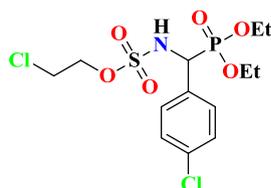
δ : 15.8 (d, ⁴J_{C-P}=5.1 Hz, CH₃), 16.2 (d, ⁴J_{C-P}=5.5 Hz, CH₃), 41.3 (CH₂-Cl), 53.5 (d, ²J_{C-P}=153.5 Hz, CH*), 62.2 (d, ³J_{C-P}=6.8 Hz, CH₂-PO), 62.9 (d, ³J_{C-P}=6.7 Hz, CH₂-PO),

68.8 (CH₂-O), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (d, J_{C-P}= 6.0 Hz, CH_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ: 19.46 ppm.

➤ **2-Chloroéthyl ((4-chlorophényl) (diéthoxyphosphoryl) méthyl) sulfamate (406)**

Structure:



FB: C₁₃H₂₀Cl₂N₂O₆PS

PM: 419,01 g.mol⁻¹

Rf : 0,60 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 :5

Pf : 106-108°C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 30%

IR (cm⁻¹) : 3078 (NH), 1370 et 1177 (SO₂), 1225 et 1009 (PO)

MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 420.1 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

δ: 1.05 (t, J_{H-H} = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 (t, J_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.39 (m, 1H, CH₂-O), 3.52 (m, 1H, CH₂-O), 3.75 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.85 (m, 1H, CH₂-PO), 4.02 (m, 3H, CH₂-PO), 4.73 (dd, J_{H-H} = 10.0 Hz, ²J_{H-P} = 23.9 Hz, 1H, CH*), 7.42 (s, 1H, H-Ar), 7.45 (s, 1H, H-Ar), 7.52 (d, J_{H-H} = 1.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.55 (d, J_{H-H} = 1.9 Hz, 1H, H-Ar), 9.33 (dd, J_{H-H} = 2.3 Hz, ³J_{H-P} = 10.1 Hz, 1H, NH-CH) ppm.

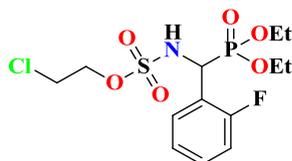
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ: 15.9 (d, ⁴J_{C-P} = 5.7 Hz, CH₃), 16.1 (d, ⁴J_{C-P} = 5.7 Hz, CH₃), 41.5 (CH₂-Cl), 52.6 (d, ²J_{C-P} = 153.3 Hz, CH*), 62.7 (d, ³J_{C-P} = 6.8 Hz, CH₂-PO), 62.9 (d, ³J_{C-P} = 6.9 Hz, CH₂-PO), 69.1 (CH₂-O), 128.2 (CH_{Ar}), 130.1 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz, CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, DMSO) : δ: 19.06 ppm.

➤ **2-Chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (2-fluorophényl) méthyl) sulfamate (407)**

Structure:



FB: C₁₃H₂₀ClF₁N₂O₆PS

PM: 403,05 g.mol⁻¹

Rf : 0,53 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 :5

Pf : 105-107 °C

Aspect : Poudre Brune

Rendement : 33%

IR (cm⁻¹) : 3093 (NH), 1363 et 1173 (SO₂), 1222 et 1014 (PO)

MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 404.1 [M + H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

δ : 1.04 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 1.27 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 3.32 (m, 1H, CH₂-O), 3.50 (m, 1H, CH₂-O), 3.76 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.87 (m, 1H, CH₂-PO), 4.06 (m, 3H, CH₂-PO), 4.91 (dd, $J_{H-H} = 10.1$ Hz, $^2J_{H-P} = 24.3$ Hz, 1H, CH*), 7.21 (m, 2H, H-Ar), 7.35 (m, 1H, H-Ar), 7.69 (m, 1H, H-Ar), 9.48 (dd, $J_{H-H} = 2.1$ Hz, $^3J_{H-P} = 10.3$ Hz, 1H, NH-CH) ppm.

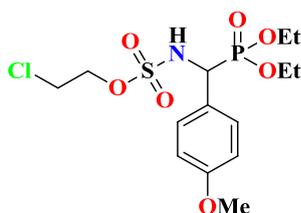
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ : 15.8 (d, $^4J_{C-P} = 5.4$ Hz, CH₃), 16.1 (d, $^4J_{C-P} = 5.4$ Hz, CH₃), 41.3 (CH₂-Cl), 46.0 (d, $^2J_{C-P} = 154.7$ Hz, CH*), 62.8 (d, $^3J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₂-PO), 63.1 (d, $^3J_{C-P} = 6.8$ Hz, CH₂-PO), 69.1 (CH₂-O), 115.0 (d, $J_{C-P} = 24.4$ Hz, CH_{Ar}), 122.3 (d, $J_{C-P} = 16.2$ Hz, CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 130.3 (d, $J_{C-P} = 8.0$ Hz, CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, DMSO) : δ : 18.47 (d, $J_{P-F} = 4.8$ Hz) ppm.

➤ 2-Chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (4-méthoxyphényl)méthyl) sulfamate (408)

Structure:



FB: C₁₄H₂₃ClN₂O₇PS

PM: 415,07 g.mol⁻¹

Rf : 0,50 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 :5

Pf : 94-96 °C

Aspect : Cristaux

Rendement : 40%

IR (cm⁻¹) : 3114 (NH), 1356 et 1170 (SO₂), 1226 et 1051 (PO)

MS (ESI⁻) : 100% (m/z = 414.1 [M-H]⁻).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

δ : 1.05 (t, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 1.25 (t, $J_{H-H} = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 3.27 (m, 1H, CH₂-O), 3.45 (m, 1H, CH₂-O), 3.69 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.75 (s, 3H, CH₃-PO), 3.84 (m, 1H, CH₂-PO), 4.0 (m, 3H, CH₂-PO), 4.58 (dd, $J_{H-H} = 10.3$ Hz, $^2J_{H-P} = 23.7$ Hz, 1H, CH*), 6.92 (d, $J_{H-H} = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.42 (d, $J_{H-H} = 1.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.45 (d, $J_{H-H} = 1.8$ Hz, 1H, H-Ar), 9.22 (dd, $J_{H-H} = 1.9$ Hz, $^3J_{H-P} = 10.3$ Hz, 1H, NH-CH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ : 15.9 (d, $^4J_{C-P} = 5.4$ Hz, CH₃), 16.1 (d, $^4J_{C-P} = 5.4$ Hz, CH₃), 41.3 (CH₂-Cl), 52.8 (d, $^2J_{C-P} = 159.3$ Hz, CH*), 55.1 (CH₃-O), 62.5 (d, $^3J_{C-P} = 6.7$ Hz, CH₂-PO), 62.7 (d, $^3J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH₂-PO), 68.8 (CH₂-O), 113.6 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 129.7 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, CH_{Ar}), 150.0 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ : 19.76 ppm.

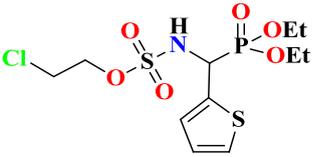
➤ 2-Chloroéthyl ((diéthoxyphosphoryl) (thiophén-2-yl) méthyl) sulfamate (409)

Structure:

FB: C₁₁H₂₉ClN₂O₆PS₂

PM: 391,02 g.mol⁻¹

Rf : 0,45 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95 :5

	Pf : 98-100 °C Aspect : Poudre Brune Rendement : 36%
IR (cm⁻¹) : 3087 (NH), 1358 et 1169 (SO ₂), 1229 et 1006 (PO)	MS (ESI⁺) : 35% (m/z = 392.0 [M + H] ⁺).
<p><u>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :</u></p> <p>δ : 1.1 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.26 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 3.36 (m, 1H, CH₂-O), 3.55 (m, 1H, CH₂-O), 3.83 (m, 2H, CH₂-Cl), 3.93 (m, 1H, CH₂-PO), 4.06 (m, 3H, CH₂-PO), 4.93 (dd, <i>J</i>_{H-H} = 10.0 Hz, ²<i>J</i>_{H-P} = 23.7 Hz, 1H, CH*), 7.07 (t, <i>J</i>_{H-H} = 4.2 Hz, 1H, H-Aryl), 7.28 (brs, 1H, H-Aryl), 7.54 (d, <i>J</i>_{H-H} = 4.7 Hz, 1H, H-Aryl), 9.33 (d, ³<i>J</i>_{H-P} = 9.8 Hz, 1H, NH-CH) ppm.</p> <p><u>RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :</u></p> <p>δ : 15.9 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 5.2 Hz, CH₃), 16.1 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P} = 5.2 Hz, CH₃), 41.4 (CH₂-Cl), 48.7 (d, ²<i>J</i>_{C-P} = 162.7 Hz, CH*), 62.9 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂-PO), 63.1 (d, ³<i>J</i>_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂-PO), 69.0 (CH₂-O), 126.9 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 136.5 (CH_{Ar}) ppm.</p> <p><u>RMN ³¹P (121.5 MHz, DMSO) :</u> δ : 18.08 ppm.</p>	

5. Synthèse d'analogue carbonylé de la Fotémustine

5.1. Addition d'aminophosphonate sur le 2-chloroéthyle isocyanate

Dans un bicol de 50 mL, on introduit 1 éq de diéthyl (amino (phényl) méthyl) phosphonate chlorhydrate (400 mg, 1.4 mmol) dans 10 mL de DCM. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C, puis on ajoute successivement 1 éq TEA (1.4 mmol, 1.4 mmol) et 1.2 éq de 2-chloroéthyle isocyanate (147.2 mmol, 1.72 mmol). Le développement de la réaction est suivi par CCM, qui montre l'apparition d'un nouveau produit, le mélange résultant est extrait avec l'HCl (1 M) et lavé avec de l'eau. L'uréidophosphonate dérivé de 2-chloroéthylamine est obtenu après purification sur colonne de gel de silice éluée (EtOAc/EP 95 :5).

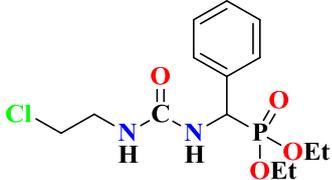
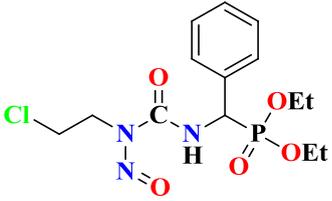
5.2. Nitrosation d'uréidophosphonate dérivé de 2-chloroéthylamine

A une solution de 2-chloroéthylamineuridophosphonate 1 éq (300 mg, 860.2 μmol) dans le DCM (10 ml) à 0°C, on introduit successivement 3 éq (97.4 mmol, 2.6 mmol) d'acide acétique HCOOH et 3 éq (178.1 mg, 2.6 mmol) de NaNO₂ par petite fraction pendant 2h de temps. Après disparition du produit de départ par CCM (éluant : EtOAc/EP 95 :5), le mélange réactionnel est ensuite versé dans 100 mL d'eau froide puis on additionne 20 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 5% avec précaution pour ajuster le pH. La phase aqueuse est extraite deux fois

Protocoles Expérimentaux

avec l'acétate d'éthyle (2x15 mL), la phase organique est lavée avec le chlorure de sodium saturé (15mL), séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée puis concentrée par évaporation. On obtient le 2-chloroéthylnitrosoureidophosphonate sous forme d'une poudre jaune après une cristallisation du résidu résultant dans l'éther diéthylique.

5.3. Caractéristiques physico-chimiques

➤ Diéthyl ((3-(2-chloroéthyl) uréido) (phényl) méthyl) phosphonate (427)	
<p>Structure :</p> 	<p>FB: C₁₄H₂₂ClN₂O₄P PM: 348,1 g.mol⁻¹ Rf : 0,58 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 Pf : 60-62 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 50 %</p>
<p>IR (cm⁻¹): 3389 (NH), 3152 (NH), 1666 (CO), 1246 et 1015 (PO)</p>	<p>MS (ESI⁺): 100% (m/z = 371.1 [M + Na]⁺).</p>
<p><u>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :</u></p> <p>δ: 1.06 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.35 (t, <i>J</i>_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.45 (m, 4H, 2CH₂), 3.64 (m, 1H, CH₂-PO), 3.84 (m, 1H, CH₂-PO), 4.18 (m, 2H, CH₂-PO), 5.34 (dd, <i>J</i>_{H-H}=10.0 Hz, ²<i>J</i>_{H-P} = 22.0 Hz, 1H, CH*), 6.11 (brs, 1H, NH-CH₂), 7.04 (brs, 1H, NH-CH*), 7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.43 (m, 2H, H-Ar) ppm.</p> <p><u>RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :</u></p> <p>δ: 16.0 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P}=5.8 Hz, CH₃), 16.4 (d, ⁴<i>J</i>_{C-P}=6.0 Hz, CH₃), 42.0 (CH₂-Cl), 45.1 (CH₂-N), 49.6 (d, ²<i>J</i>_{C-P}=156.4 Hz, CH*), 63.4 (d, ³<i>J</i>_{C-P}=7.6 Hz, CH₂-PO), 63.6 (d, ³<i>J</i>_{C-P}= 7.3 Hz, CH₂-PO), 127.1 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.5 Hz, CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.4 (d, <i>J</i>_{C-P} = 1.5 Hz, CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 136.0 (CH_{Ar}), 157.4 (d, <i>J</i>_{C-P} = 9.6 Hz, CO) ppm.</p> <p><u>RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) :</u> δ: 23.16 ppm.</p>	
➤ Diéthyl ((3-(2-chloroéthyl)-3-nitrosouréido) (phényl) méthyl) phosphonate (433)	
<p>Structure :</p> 	<p>FB: C₁₄H₂₁ClN₃O₅P PM: 377,1 g.mol⁻¹ Rf : 0,50 ; Éluant : EtOAc/EP 95 :5 Pf : 86-88°C Aspect : Poudre Jaune Rendement : 68 %</p>
<p>IR (cm⁻¹) : 3173 (NH), 1714 (CO), 1242 et 1021 (PO), 1532 (NO)</p>	<p>MS (ESI⁺): 100% (m/z = 400.1 [M + Na]⁺).</p>

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ : **1.14** (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3 H, **CH₃**), **1.29** (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, **CH₃**), **3.47** (t, 2H, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, **CH₂-Cl**), **3.74** (m, 1H, **CH₂-N**), **3.94** (m, 1H, **CH₂-N**), **4.08** (m, 4H, **CH₂-PO**), **5.45** (dd, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, $^2J_{H-P} = 21.2$ Hz, 1H, **CH^{*}**), **7.32** (m, 3H, **H-Ar**), **7.46** (m, 2H, **H-Ar**), **7.29** (dd, $J_{H-H} = 5.6$ Hz, $^3J_{H-P} = 9.6$ Hz, 1H, **NH-CH^{*}**) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ : **16.2** (d, $^4J_{C-P} = 5.5$ Hz, **CH₃**), **16.6** (d, $^4J_{C-P} = 5.6$ Hz, **CH₃**), **38.7** (**CH₂-Cl**), **40.3** (**CH₂-N**), **50.9** (d, $^2J_{C-P} = 154.6$ Hz, **CH^{*}**), **63.2** (d, $^3J_{C-P} = 7.0$ Hz, **CH₂-PO**), **63.6** (d, $^3J_{C-P} = 7.2$ Hz, **CH₂-PO**), **127.1** (**CH_{Ar}**), **127.9** (**CH_{Ar}**), **128.5** (**CH_{Ar}**), **128.8** (**CH_{Ar}**), 133.3 (**CH_{Ar}**), **158.4** (**CO**) ppm.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃): δ : 20.34 ppm.

6. Synthèse de 2-chloroéthylnitrososulfamide dérivé de benzylamine

6.1. Préparation de *tert*-butyl (*N*-benzylsulfamoyl) carbamate

Le *N*-chlorosulfonylcarbamate de *tert*butyle est préparé par l'addition de 1 éq (3.3 mmL, 3.5 mmol) de *tert*-butanol sur 1 éq d'isocyanate de chlorosulfonyle (3.5 mmL, 3.5 mmol) dissout dans 25 mL de DCM à 0C° pendant 30 min. Ce mélange est ajouté lentement à 0C° sur une solution contenant 1 éq (3.8 mmL, 3.5 mmol) de benzylamine dissoute dans le même solvant en présence de 1.1 éq (5.41 mL, 3,9 mmol) de triéthylamine. Après 2h de temps, le milieu réactionnel est dilué par 100 mL de DCM, lavé deux fois avec de l'acide chlorhydrique 0.1 N, séché puis évaporé. Le 2-chloroéthylnitrososulfamide dérivé de benzylamine est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 78% après recristallisation dans l'éther diéthylique.

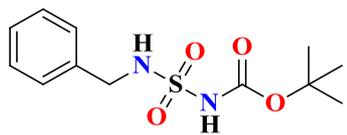
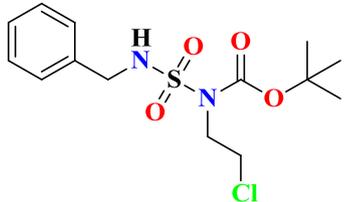
6.2. Préparation de *tert*-butyl (*N*-benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate

Dans un ballon de 100 mL, on place 1 éq (450.4 mmL, 1.7 mmol) de diéthyle azodicarboxylate dissous dans un minimum de THF anhydre (10 mL) et 1.2 éq (549.5 mg, 2.1 mmol) de triphénylphosphine à 0 C° sous agitation pendant 30 min, puis on ajoute 1 eq (279.6 mg, 2.1 mmol) de *tert*-butyl (*N*-benzylsulfamoyl) carbamate sur une durée de 30 minutes. Enfin, on additionne goutte à goutte sur le mélange précédent 1 éq (117.2 mmL, 1.7 mmol) de chloroéthanol à basse température. Une fois l'addition terminée, on laisse la réaction pendant 3h d'agitation à température ambiante, le brut réactionnel est cristallisé dans l'éther diéthylique pour séparer l'oxyde de triphénylphosphine formé, le filtrat est concentré sous vide. L'huile résiduelle obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee par le dichlorométhane.

6.3. Déprotection de *tert*-butyl (*N*-benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate

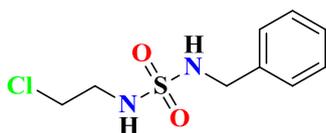
Le *tert*-butyl (*N*-benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate 1 éq (300 mg, 859.9 μmol) placé dans un ballon de 50 mL sous agitation magnétique dans le DCM anhydre, une solution de 3 éq (197.4 mmL, 2.6 mmol) de TFA à 25% est ajoutée goutte à goutte à 0 C°. La déprotection du groupement Boc est totale au bout de 2h de temps et le *N*-2-chloroéthylsulfamide est obtenu avec un bon rendement après co-évaporation du milieu réactionnel plusieurs fois à l'éther diéthylique.

6.4. Caractéristiques physico-chimiques

➤ <i>Tert</i> -butyl (<i>N</i> -benzylsulfamoyl) carbamate (434)	
Structure : 	FB: C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S PM: 286,09 g.mol ⁻¹ Rf : 0,75 ; Éluant : DCM Pf : 112-114 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 78 %
IR (cm⁻¹): 3278 (NH), 1701 (CO), 1350 et 1137 (SO ₂)	MS (ESI⁺): 100% (m/z = 309.1 [M + Na] ⁺).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ : 1.45 (s, 9H, 3CH ₃), 4.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, CH ₂ -Ph), 5.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H, NH-CH ₂), 5.44 (brs, 1H, NH-CO), 7.25 (m, 5H, CH-Ar) ppm.	
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 27.9 (3CH ₃), 48.0 (CH ₂ -Ph), 83.9 (C-3CH ₃), 128.1 (CH _{Ar}), 128.2 (CH _{Ar}), 128.9 (CH _{Ar}), 135.5 (CH _{Ar}), 150.0 (CO) ppm.	
➤ <i>Tert</i> -butyl (<i>N</i> -benzylsulfamoyl) (2-chloroéthyl) carbamate (435)	
Structure : 	FB: C ₁₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S PM: 348,09 g.mol ⁻¹ Rf : 0.60 ; Éluant : DCM Pf : 85-86 °C Aspect : Poudre Blanche Rendement : 35 %
IR (cm⁻¹): 3330 (NH), 1701 (CO), 1359 et 1138 (SO ₂)	MS (ESI⁺): 100% (m/z = 371.1 [M + Na] ⁺).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 1.45 (s, 9H, 3CH ₃), 3.63 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H, CH ₂ -N), 3.90 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H, CH ₂ -Cl), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, CH ₂ -Ph), 5.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H, NH-CH ₂), 7.25 (m, 5H, CH-Ar) ppm.	

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ : 27.9 (3CH₃), 41.6 (CH₂-N), 48.0 (CH₂-Ph), 48.2 (CH₂-Cl), 84.7 (C-3CH₃), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 135.5 (CH_{Ar}), 151.5 (CO) ppm.

➤ ***N*-2-chloroéthylsulfamide (436)****Structure :****FB:** C₉H₁₃ClN₂O₄S**PM:** 248,03 g.mol⁻¹**R_f:** 0.50 ; **Éluant :** DCM**P_f:** 94-96°C**Aspect :** Poudre Blanche**Rendement :** 65 %**IR (cm⁻¹):** 3276 (NH), 1314 et 1141 (SO₂)**MS (ESI⁺):** 100% (m/z = 271.1 [M + Na]⁺).**RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):**

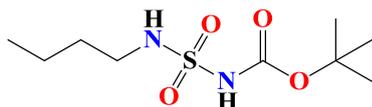
δ : 3.29 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH₂-N), 3.60 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, CH₂-Cl), 4.22 (d, *J* = 4.3 Hz, CH₂-Ph), 4.60 (brs, 2H, 2NH), 7.28 (m, 5H, CH-Ar) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ : 43.5 (CH₂-Cl), 44.7 (CH₂-N), 47.3 (CH₂-Ph), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 136.4 (CH_{Ar}) ppm.

7. Préparation d' α -sulfamidophosphonate dérivé de butylamine**7.1. Mode opératoire**

La préparation d' α -sulfamidophosphonate dérivé de la *n*-butylamine est effectués selon le même mode opératoire décrit pour la préparation d' α -sulfamidophosphonates dérivé de 2-chloroéthylamine.

7.2. Caractéristiques physico-chimiques➤ ***Tert*-butyl *N*-butylsulfamoylcarbamate (438)****Structure:****FB:** C₉H₂₀N₂O₄S**PM:** 252,04 g.mol⁻¹**R_f:** 0.62 ; **Éluant :** EtOAc/EP 95:5**P_f:** 102-104°C**Aspect :** Poudre Blanche**Rendement :** 82 %**IR (cm⁻¹):** 3291 (NH), 3203 (NH), 1693 (CO), 1369 et 1132 (SO₂)**MS (ESI⁺):** 60% (m/z = 527.2 [2M + Na]⁺).**RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):**

Protocoles Expérimentaux

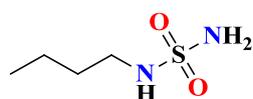
δ : 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.31 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.49 (s, 9H, 3CH₃), 1.53 (m, 2H, CH₂-CH₂), 3.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂-NH), 5.80 (t, $J = 6$ Hz, 1H, NH-CH₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ : 13.2 (CH₃), 19.7 (CH₂-CH₃), 28.0 (3CH₃), 31.0 (CH₂-CH₂), 43.6 (CH₂-NH), 83.7 (C-3CH₃), 150.2 (CO) ppm.

➤ **N-(2-butyl) sulfamide (439)**

Structure:



FB: C₄H₁₂N₂O₂S

PM: 152,06 g.mol⁻¹

R_f: 0.50 ; Eluant : EtOAc/EP 95:5

P_f: 125-127 °C

Aspect : Poudre Blanche

Rendement : 68 %

IR (cm⁻¹): 3330 (NH), 3280 (NH), 1325 et 1130 (SO₂)

MS (ESI⁻): 100% (m/z = 151.1 [M - H]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) :

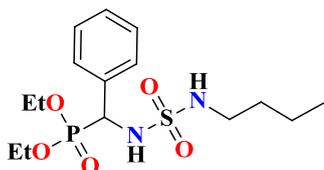
δ : 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.29 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.49 (m, 2H, CH₂-CH₂), 3.10 (m, 2H, CH₂-NH), 3.90 (brs, 3H, NH, NH₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) :

δ : 13.6 (CH₃), 19.8 (CH₂-CH₃), 31.4 (CH₂-CH₂), 43.3 (CH₂-NH) ppm.

➤ **Diéthyl (N-(2-chloroéthyl) sulfamoylamino) (phényl)méthylphosphonate (440)**

Structure:



FB : C₁₅H₂₇N₂O₅PS

PM : 378,13 g.mol⁻¹

R_f : 0,48 ; Éluant : EtOAc/EP 95 : 5

P_f : 134-136 °C

Aspect: Poudre Blanche

Rendement : 56 %

IR (cm⁻¹) : 3291 (NH), 3124 (NH), 1330 et 1157 (SO₂), 1235 et 1013 (PO)

MS (ESI⁺) : 100% (m/z = 401.1 [M + Na]⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ : 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.08 (t, $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.10 (m, 4H, 2CH₂), 1.34 (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 2.54 (m, 1H, CH₂-N), 2.81 (m, 1H, CH₂-N), 3.65 (m, 1H, CH₂-PO), 3.81 (brs, 1H, NH-CH₂), 3.88 (m, 1H, CH₂-PO), 4.13 (m, 2H, CH₂-PO), 4.64 (dd, $J_{H-H} = 8.2$ Hz, $^2J_{H-P} = 22.9$ Hz, 1H, CH*), 6.48 (t, $J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H, NH-CH*), 7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.43 (m, 2H, H-Ar) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) :

δ : 13.5 (CH_3), 16.0 (d, $^4J_{\text{C-P}}=5.6$ Hz, CH_3), 16.4 (d, $^4J_{\text{C-P}}=5.6$ Hz, CH_3), 19.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 31.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 43.2 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 54.0 (d, $^2J_{\text{C-P}}=156.9$ Hz, CH^*), 63.7 (t, $^3J_{\text{C-P}}=6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-PO}$), 128.1 (d, $J_{\text{C-P}}=6.0$ Hz, CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 134.8 (CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{31}P (121.5 MHz, CDCl_3) : δ : 19.95 ppm.

PARTIE 02

Conclusion Générale et Perspectives

PARTIE 02 : Conclusion Générale et Perspectives

L'objectif recherché à travers cette partie s'intègre dans le cadre de la recherche de nouvelles structures de nitroso-urée, analogues sulfonylés et carbonylés de la Fotémustine.

Nous avons procédé en premier lieu à la préparation d'analogues sulfonylés de la Fotémustine en quatre étapes successives ; (Carbamoylation-sulfamoylation, déprotection du groupement Boc, réaction de *Kabachnik-Fields* et réaction de nitrosation) où l'isocyanate de chlorosulfonyle est considéré comme le réactif de base pour l'essentiel de nos investigations pour cette famille de composés.

✓ Le *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide réagit de manière efficace avec diverses structures d'aldéhydes et de trialkylphosphites pour former les α -sulfamidophosphonates correspondants avec des bons rendements, ces composés ont été obtenus sous irradiations ultrasoniques en absence de solvant et de catalyseur (**Figure 93**).

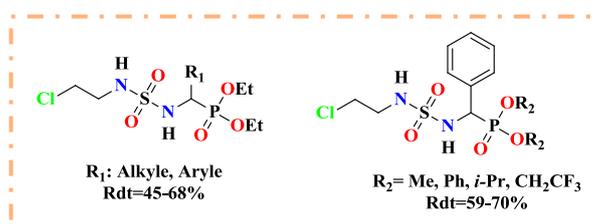


Figure 93. Produits α -sulfamidophosphonates synthétisés

✓ Les tentatives réalisées pour l'obtention d'analogues sulfonylés de la Fotémustine à partir d' α -sulfamidophosphonates synthétisés n'ont pas donné satisfaction, les conditions utilisées au cours de cette réaction ont mené à la formation des composés de réarrangement avec des faibles rendements (**Figure 94**).

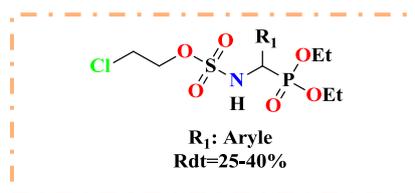


Figure 94. Produits de réarrangement obtenus

Dans un second temps, nous avons tenté de synthétiser de nouveaux analogues carbonylés de la Fotémustine en s'inspirant des différentes stratégies décrites dans la littérature.

Malheureusement, ces stratégies n'ont pas abouti aux résultats escomptés.

Enfin, nous avons réalisé une étude méthodologique sur l'effet de la réaction de nitrosation par rapport aux modifications structurales de la Fotémustine. Malheureusement, cette étude n'a pas conduit aux produits désirés, nous avons pu seulement préparer l'analogue carbonylé (**433**) à partir de l'isocyanate de 2-chloroéthyle et le diéthylamino(phényl)méthylphosphonate chlorhydrate avec un rendement de 68% (**Figure 95**).

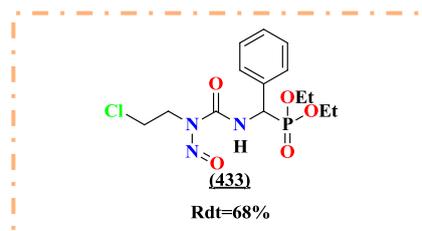


Figure 95. Analogue carbonylé synthétisé

Nous avons conclu que le processus de nitrosation des composés sulfonylés est très difficile par rapport aux carbonylés, cela est dû à l'instabilité de la fonction NHSO_2NH .

Les tests cytotoxiques sur certains dérivés synthétisés ont été réalisés *in vitro*. Les résultats obtenus montrent que ces derniers ne présentent aucun effet cytotoxique *vis-à-vis* les lignées cellulaires testées.

Les structures des composés synthétisés sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , SM et IR.

Les perspectives :

Bien que ce travail ait été couronné par des résultats intéressants, le sujet est loin d'être complètement cerné, plusieurs points méritent d'être développés et approfondis.

✓ Au regard de la littérature la préparation d'analogues nitrososulfonylurées de la Fotémustine est un véritable challenge lorsque $\text{R} = \text{H}$ (schéma ci-dessous), par contre si $\text{R} = \text{Me}$ ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, l'analogue sulfonylé de la Fotémustine a été isolé et caractérisé. Afin de trouver des réponses à nos questions, Il serait intéressant de remplacer l'amine secondaire adjacente du carbone asymétrique par une amine tertiaire ou un oxygène (α -aminophosphonate ou α -hydroxyphosphonate) (Schéma 97).

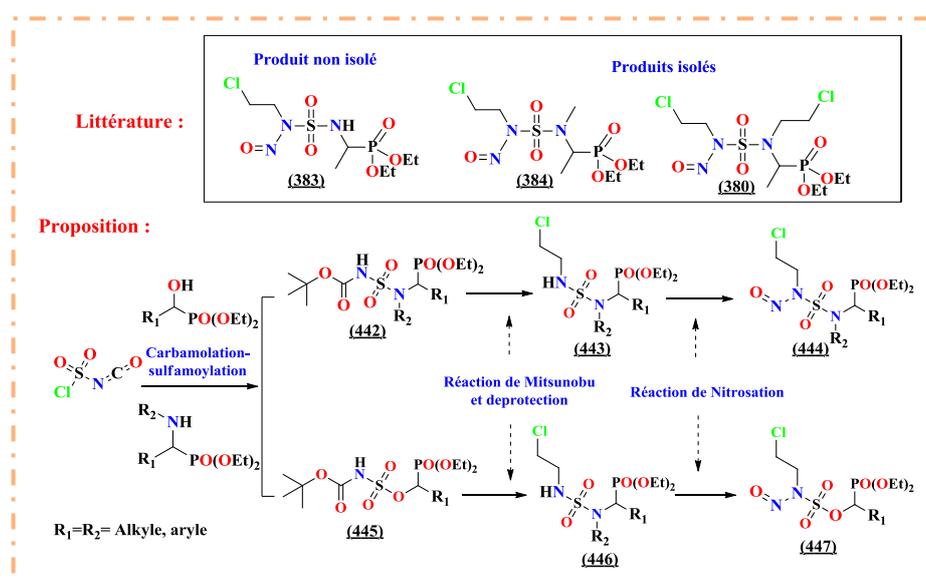


Schéma 97. Séquence réactionnelle pour la synthèse d'analogues nitroso-sulfonylurées

- ✓ La synthèse d'une nouvelle famille d'analogues carbonylés de la Fotémustine à partir d' α -hydroxyphosphonate est en cours de réalisation selon le schéma 98.

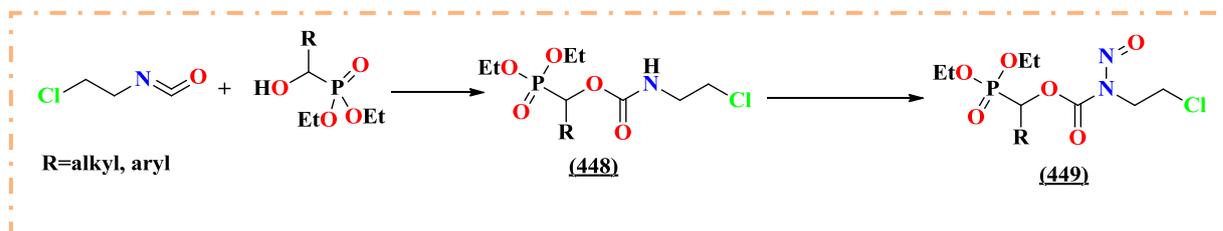


Schéma 98. Séquence réactionnelle pour la synthèse d'analogues carbonylés de la Fotémustine à partir d' α -hydroxyphosphonate

- ✓ Des tests anticancéreux de quelques composés synthétisés sur les cellules de mélanome (A375) sont en cours d'évaluation au sein de la plateforme «ImPACcell » au Campus Médical de Villejean à l'Université de Rennes 1-France, afin de déterminer leur potentiel sur le cancer de mélanome.

PUBLICATION

A Simple, Efficient, Catalyst-Free and Solvent-Less Microwave-Assisted Process for *N*-Cbz Protection of Several Amines

Zineb Aouf, Rachida Mansouri, Salah Lakrouf, Malika Berredjem, and Nour-Eddine Aouf*

Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Department of Chemistry, Sciences Faculty,
- Badji Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria

*E-mail: noureddineaouf@yahoo.fr; noureddine.aouf@univ.annaba.dz

(Received March 28, 2017; Accepted June 15, 2017)

ABSTRACT. A simple, green and chemo-selective method for the *N*-benzyloxycarbonylation of amines, β -amino alcohols, α -amino esters and sulfonamides has been developed under microwave irradiation. Good to excellent yields of the *N*-benzyloxy-carbamates compounds were obtained in short times without any side products.

Key words: Amine, Benzyl chloroformate (Cbz-Cl), Protection, Microwave-assisted, Solvent-free

INTRODUCTION

The presence of amine functionality in a large variety of biologically active compounds makes protection/cleavage of the amino group frequently necessary in synthetic organic and medicinal chemistry.¹

More than 350 protecting groups for amines are described in literature, the amines can be protecting in many forms such as imines, enamines, carbamates and sulfonyl derivatives.²

The benzyloxycarbonyl motif is very useful for the protection of the amine function in poly-functional molecules.³ This is due to its stability in acidic/basic conditions, orthogonality vis-a-vis other protecting groups and its easy removal by catalytic hydrogenation without any secondary reaction.⁴

Many protocols are available in various works present the protection of amines derivatives with the Cbz group. Among these methods: the use of β -cyclodextrin in aqueous medium,⁵ lithium hexamethydisilazane (LiHMDS) as base in THF-HMPA,⁶ tetrabutylammonium bromide (TBAB),⁷ silica-sulfuric acid as a catalyst under solvent-free conditions,⁸ La(NO₃)₃·6H₂O,⁹ the use of molecular iodine¹⁰ using ionic liquid tetrapropylammonium L-prolinate ([TPA] [L-Pro]) as a reaction medium,¹¹ in micellar media,¹² the use of PEG-600 as a recyclable catalyst,¹³ reaction on a solid surface¹⁴ and Amberlyst-15 under solvent-free conditions.¹⁵ However, most of the reported methods suffer from various drawbacks such as the use of organic solvents and highly basic conditions, relatively high reaction temperatures and tedious work-up procedures.

In the last few years, the application of microwave (MW) in organic transformations has become more and more

scientist's interest.¹⁶ Introduced in 1986 by Gedye¹⁷ and Guigere,¹⁸ MW irradiation offers a cleaner and easier pathway compared to conventional methods, it has several advantages such as high temperature homogeneity, instantaneous and rapid heating, allowing the progress of reactions without solvent with a maximal efficiency.¹⁹

In continuation of our work toward the development of new, greener and useful methods in the field of the chemistry of protecting groups,²⁰⁻²² we report herein the successful use of microwave irradiation for the selective benzyloxycarbonylation of various amine derivatives.

EXPERIMENTAL

Instruments and Materials

All reagents and solvents were of commercial quality and used without further purification. All reactions were carried out in a SAMSUNG microwave oven type M1610N, 230–50 Hz, and 2450 Hz MW at 50 °C. All reaction were monitored by TLC on Silica gel Merck 60 F254 (Art. 5554) percolated aluminum plates and were developed by spraying with Ninhydrine solution. Melting points were determined in open capillary tubes on an Electrothermal apparatus and uncorrected. Mass spectra were recorded on a SHIMADZU QP 1100 Ex mass spectrometer. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-600 spectrometer. Proton nuclear magnetic resonance were determined 250 Or 400 MHz Brücker spectrometer using CDCl₃ as a solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts are reported in δ units (ppm). All coupling constants (*J*) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) and combination these signals.

Typical experimental procedure of *N*-benzyloxycarbonylation protection on amines derivatives promoted by microwave irradiation

Benzylchloroformate Cbz-Cl (1 mmol) was added to amine (1 mmol) and the mixture was subjected to the microwave irradiation (100W) for the appropriate time (tables 2, 3, 4 and 5). After completion of the reaction (monitored by TLC) dichloromethane: methanol (98/2), the reaction mixture was treating with *n*-hexane (15–20 mL) and was allowed to stand at room temperature overnight. The solid products were collected by filtration, washed with *n*-hexane and dried to give the *N*-Cbz derivatives in good to excellent yields. During the reaction, the formation of hydrogen chloride (gas) was observed, confirming the protection of all amines structures proposal.

N-Carbobenzyloxyaniline (1a)

White solid; Yield 98%; m.p. 68–69 °C; R_f 0.86 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 228 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3272.62 (N-H), 2953.42 (C-H), 1690.64 (C=O), 1564.89 (C=C), 1445.21 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.76 (s, 1H, NH), 7.30–7.42 (m, 10H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 67.1, 118.8, 123.6, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.0, 129.2, 136.1, 137.9, 153.4.

N-Carbobenzyloxybenzylamine (2a)

White solid; Yield 97%; m.p. 72–75 °C; R_f 0.86 (DCM-MeOH 98/2); IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3324.29 (N-H), 3032.90 (C-H), 1687.61 (C=O), 1543.36 (C=C), 1453 (C-N); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 2H, CH₂-NH), 5.25 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.40–7.70 (m, 10H, H-Ar); ¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 45.1, 66.8, 126.9, 126.7, 127.1, 127.6, 128.5, 128.9, 136.1, 137.9, 152.6.

N-Carbobenzyloxy-4-methoxyaniline (4a)

Brown pale solid; Yield 94%; m.p. 84.5–90.8 °C; R_f 0.50 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 258.1 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3307.42 (N-H), 3010.20 (C-H), 1699.57 (C=O), 1513.29 (C=C), 1454.04 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H, CH₃-O), 5.19 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.64 (s, 1H, NH), 6.83–6.88 (2d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.26–7.42 (m, 7H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.5, 66.9, 114.3, 120.7, 128.3, 128.4, 128.6, 130.8, 136.2, 153.8.

N-Carbobenzyloxy-2-methoxyaniline (5a)

Oil; Yield 94%; R_f 0.55 (DCM-MeOH 98/2); IR (KBr): ν /cm⁻¹ 3425.99 (N-H), 2838.60 (C-H), 1732.91 (C=O), 1580.21 (C=C), 1435.61 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H, CH₃-O), 5.22 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.85–6.87 (2d, J = 6.0 Hz, 1H, H-Ar), 6.97–7.02 (m, 2H, H-Ar), 7.26–7.45 (m, 6H, H-Ar), 8.1 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.7, 67.0, 110.1, 118.4, 121.3, 122.9, 127.7, 128.4, 128.7,

136.4, 147.8, 153.4.

N-Carbobenzyloxyurea (9a)

White crystal; Yield 87%; m.p. 135–138 °C; R_f 0.54 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 193.0 [M-1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3418.05 (N-H), 3334.74 (N-H), 3273.46 (N-H), 3035.46 (C-H), 1693.39 (C=O), 1403.46 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (br s, 2H, NH₂), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.20–7.36 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 67.1, 128.3, 128.7, 136.4, 156.9.

N-Carbobenzyloxydiphenylamine (10a)

Pale yellow solid; Yield 85%; m.p. 101.8–108.9 °C; R_f 0.85 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 304.2 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 2969.09 (C-H), 1707.50 (C=O), 1591.89 (C=C), 1455 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.19–7.31 (m, 15H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 67.6, 126.3, 127.1, 127.8, 128.1, 128.5, 129.1, 136.5, 142.7, 154.8.

N-Carbobenzyloxymorpholine (12a)

White solid; Yield 88%; m.p. 47–49 °C; R_f 0.40 (DCM-MeOH 98/2); IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 2978 (C-H), 1703.01 (C=O), 1545.20 (C=C), 1427.97 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (t, J = 4.9 Hz, 4H, 2CH₂-O), 3.65 (br s, 4H, 2CH₂-N), 5.14 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.26–7.37 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 44.1, 66.5, 67.2, 128.0, 128.1, 128.5, 136.4, 155.2.

N-Carbobenzyloxyphenylpiperazine (13a)

White solid; yield 86%; m.p. 71–73 °C; R_f 0.55 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 297.2 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 2964.81 (C-H), 1703.01 (C=O), 1591.89 (C=C), 1455.51 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.16 (br s, 4H, 2CH₂-N-CO), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 4H, 2CH₂-N-Ph), 5.2 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.89–7.39 (m, 10H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 44.0, 49.6, 67.4, 116.9, 120.6, 128.1, 128.2, 128.7, 129.4, 151.3, 155.4.

N-Carbobenzyloxypropylamine (16a)

White crystal; Yield 93%; m.p. 36.5–40.1 °C; R_f 0.56 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 194.1 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3322.01 (N-H), 2934.67 (C-H), 1687.92 (C=O), 1541.03 (C=C), 1457.73 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂-NH), 4.73 (br s, 1H, NH), 5.1 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.21–7.36 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3, 23.4, 43.01, 66.8, 128.2, 128.7, 136.9, 156.6.

N-Carbobenzyloxycyclohexylamine (18a)

White solid; Yield 91%; m.p. 64–67 °C; R_f 0.50 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 233 [M]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3319.88 (N-H), 2931.08 (C-H), 1686.93 (C=O), 1541.63 (C=C), 1311.19 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

1.08–1.95 (m, 10H, CH₂), 3.49–3.52 (m, 1H, CH-NH), 4.61 (br s, 1H, NH), 5.09 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.25–7.40 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 24.9, 25.7, 33.6, 50.1, 66.6, 128.2, 128.3, 128.7, 136.9, 155.7.

(S)-N-Carbobenzyloxyphenylalaninol (1b)

White solid; Yield 85%; m.p. 49–52 °C; R_f 0.40 (DCM-MeOH 98/2); IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3352.64 (N-H, O-H), 2931.69 (C-H), 1699.70 (C=O), 1539 (C=C), 1475.25 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (br s, 1H, O-H), 2.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, *C-CH₂-Ph), 3.47 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.86 (br s, 1H, *C-H), 4.99 (s, 1H, N-H), 5.02 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 7.10–7.30 (m, 10H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 37.4, 54.2, 64.0, 66.9, 126.7, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 129.4, 136.4, 137.7, 156.6.

(S)-N-Carbobenzyloxyvalinol (2b)

White solid; Yield 83%; m.p. 53.7–55.1 °C; R_f 0.33 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 259.7 [M+Na]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3307 (N-H, O-H), 2958.69 (C-H), 1684.39 (C=O), 1544.88 (C=C), 1469.84 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94–0.98 (2d, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, 6H, 2CH₃), 1.84–1.89 (m, 1H, CH-*i*-pro), 2.18 (br s, 1H, O-H), 3.50–3.51 (m, 1H, *CH), 3.64–3.70 (m, 2H, CH₂-OH), 5.11 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.26–7.36 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.7, 19.7, 29.4, 58.8, 64.1, 67.1, 128.2, 128.3, 128.7, 136.6, 157.3.

(S)-N-Carbobenzyloxyphenylalaninemethylester (2c)

White solid; Yield 85%; m.p. 86–88 °C; R_f 0.59 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 312 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3340.94 (N-H), 3064.45 (C-H), 1723.98 (C=O), 1521.84 (C=C), 1498.66 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (2dd, *J*₁ = 6.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 2H, CH₂-C*), 3.71 (s, 3H, CH₃-O), 4.62–4.68 (m, 1H, *C-H), 5.04 (s, 1H, CH₂-Ph), 5.19–5.21 (m, 1H, NH), 7.07–7.36 (m, 10H, H-Ar); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 38.4, 52.4, 55.0, 67.1, 127.3, 128.2, 128.3, 128.7, 128.7, 129.4, 135.8, 136.4, 155.7, 177.1.

(S)-N-Carbobenzyloxyprolineethylester (3c)

Oil; Yield 80%; R_f 0.59 (DCM-MeOH 98/2); MSEI (m/z) 278.1 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 2981.16 (C-H), 1745.10 (C=O), 1708.99 (C=O), 1542.42 (C=C), 1416.79 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of rotamers) δ 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 1.88–2.23 (m, 4H, CH₂-CH₂-C*), 3.49–3.63 (m, 2H, CH₂-N), 4.00–4.09 (m, 1H, CH₂-CH₃), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 4.32 (dd, 1H, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 3.2 Hz, *CH), 5.13–5.15 (m, 2H, CH₂-Ar), 7.29–7.35 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 14.1, 14.2, 23.6, 24.3, 30.0, 31.0, 46.5, 47.0, 59.1, 59.4, 61.1, 61.2, 67.0, 127.8, 127.9, 128.4, 128.5, 136.7, 136.9, 154.4, 156.0, 172.7, 172.9.

(S)-N-Carbobenzyloxyvalineethylester (4c)

Oil. Yield 82%. R_f 0.57 (DCM-MeOH 98/2). MSEI (m/z) 294.1 [M+1]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3342.19 (N-H), 2958.52 (C-H), 1722.51 (C=O), 1530.75 (C=C), 1370.25 (C-N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.48–1.55 (m, 1H, CH-*i*-pro), 1.60–1.76 (m, 2H, CH₂-C*), 4.21 (q, *J* = 7.2, 2H, CH₂-CH₃), 4.35–4.41 (m, 1H, *CH), 5.11 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.20–5.21 (m, 1H, NH), 7.30–7.40 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.0, 22.9, 24.9, 42.0, 52.7, 61.4, 67.0, 128.1, 128.2, 128.6, 136.5, 156.1, 173.2.

(S)-Benzyl-N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl) sulfamoylcarbamate (2d)^{23,24}

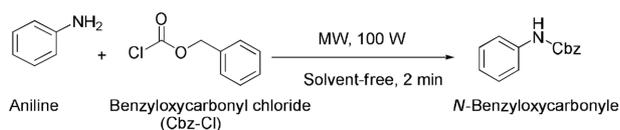
White solid; Yield 80%; m.p. 135 °C; R_f 0.37 (DCM/MeOH: 98/2); MSEI (m/z) 339.05 [M+Na]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3523 (O-H), 3277 (N-H), 1717 (C=O), 1463.74 (C-N), 1160.30 and 1330.15 (SO₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (2d, *J* = 8.4 Hz, 6H, 2CH₃), 1.83–1.88 (m, 1H, CH), 3.23–3.27 (m, 1H, *CH), 3.52–3.62 (2dd, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, *J*_{gem} = 11.7 Hz, 2H, CH₂-OH), 5.16 (s, 2H, O-CH₂), 5.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH-*CH), 7.34–7.39 (m, 5H, H-Ar), 8.01 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.4, 18.0, 24.2, 55.0, 64.7, 68.6, 128.6, 128.7, 129.4, 134.5, 151.9.

(S)-Benzyl-N-(1-hydroxy-4-methylpentan-2-yl) sulfamoylcarbamate (3d)^{23,24}

White solid; Yield 82%; m.p. 121 °C; R_f 0.34 (DCM/MeOH: 98/2); MSEI (m/z) 353.17 [M+Na]⁺; IR (KBr): ν max/cm⁻¹ 3538.42 (O-H), 3290.02 (N-H), 1695.12 (C=O), 1455.63 (C-N), 1175.56 and 1345.20 (SO₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (2d, *J* = 5.4 Hz, 6H, 2CH₃), 1.24–1.37 (m, 2H, CH₂), 1.67–1.70 (m, 1H, *CH), 3.41–3.63 (2dd, *J*₁ = 5.4 Hz, *J*₂ = 3.3 Hz, *J*_{gem} = 11.3 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.48–3.51 (m, 1H, *CH), 5.15 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH-*CH), 7.35–7.42 (m, 5H, H-Ar), 8.06 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 22.8, 24.3, 40.9, 55.0, 64.7, 68.6, 128.7, 128.8, 128.9, 134.7, 151.8.

RESULTS AND DISCUSSION

For model reaction, 1 mmol of aniline was reacted with 1 mmol of benzyl chloroformate (Cbz-Cl) in dichloromethane as a solvent, under microwave irradiation with the absence of any catalyst, the expected *N*-carbobenzyloxyaniline was obtained in 85% yield within just 6 minutes. In order to further investigate the efficiency of our method and to study the effect of MW irradiation on our reaction, we repeat the reaction in the absence of solvent; the result was a better product yield within shorter reaction time (*Scheme 1*). The yield is optimal in solvent-free conditions.

**Scheme 1.** Microwave-assisted protection of aniline.**Table 1.** Influence of irradiation^a

Entry	Irradiation/W	Time (min)
1	100	2
2	200	2
3	300	/
4	450	/
5	600	/

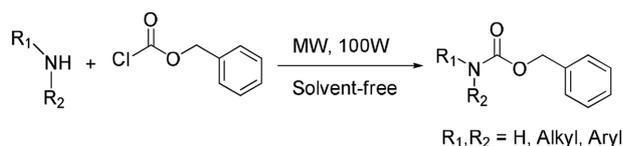
^aReaction conditions: aniline, 1 mmol; Cbz-Cl, 1 mmol; no use of catalyst; solvent free; yield, 98%

To find the optimum value of microwave irradiation for the Cbz protection of amines, we have tested the solventless reaction of aniline (1 mmol) with Cbz chloride (1 mmol) under various irradiation values. The best results were obtained at 100 and 200 Watts (Table 1). Excellent yields were obtained after 2 minutes.

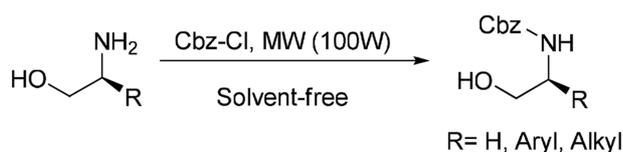
To investigate the influence of solvent, we decided to carry out the reaction using CH₃CN, THF, CH₂Cl₂, AcOEt, methanol and water as reaction media but no significant improvement of the yield was observed even after half an hour of reaction time.

After the optimization of the reaction conditions and encouraged by the experimental results, we extended the *N*-Cbz protection to a series of structurally diverse amines under microwave irradiation at 100W (Scheme 2) (Table 2, entries 1a–18a).

As can be seen from Table 2, the protection of primary and secondary, aliphatic and aromatic amines afford their corresponding *N*-Cbz protected derivatives within 2–5 min in 82–98% yield. The thin-layer chromatography (TLC) analysis of the crude mixture revealed the formation of a new product less polar than the starting amine. Purification of the crude product by crystallization in *n*-hexane gave the *N*-Cbz carbamates in good to excellent yields (Table 2). From aromatic amines, the nature of the substituents, the electron-donating or withdrawing groups such as OMe, NO₂, F, Cl, do not have a significant influence on the time

**Scheme 2.** Microwave-assisted protection of various structurally diverse amines.**Table 2.** *N*-Benzoyloxycarbonylation of amines under microwave irradiation

Entry	Amine	Compound	Time (min)	Yield (%)
1a			2	98
2a			2	97
3a			2	90
4a			2	94
5a			2	94
6a			3	90
7a			3	91
8a			5	88
9a			3	87
10a			4	85
11a			4	82
12a			4	88
13a			4	86
14a			4	84
15a			3	87
16a			2	93
17a			2	92
18a			2	91



Scheme 3. Microwave-assisted protection of β -amino alcohols.

Table 3. *N*-Benzyloxycarbonylation of β -amino alcohol under microwave irradiation

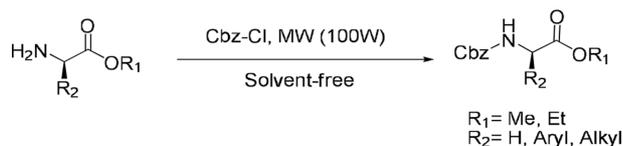
Entry	Amine	Compound	Time (min)	Yield (%)
1b			3	85
2b			4	83
3b			4	80
4b			4	81

and the yields of the reaction. Surprisingly, only the mono *N*-Cbz derivative was observed for urea substrate (entry **9a**) derivative without formation of the bis *N*-Cbz derivative, in spite of the symmetry of the substrate. We think that the reactivity of the second nitrogen, we believe that the benzyloxycarbonylation of the first nitrogen affects the second and so makes it unreactive.

In order to exploit the chemo-selectivity of this method, we attempted the *N*-benzyloxycarbonylation of β -amino alcohols (Scheme 3), alaninol, valinol, leucinol and phenylalaninol (Table 3, entries **1b–4b**). In all cases, only the *N*-Cbz protected compounds were obtained, without any competitive formation of *O*-Cbz compounds, this protocol showed an excellent chemo-selectivity.

To explore the limits of this procedure, a range of α -amino esters were reacted with Cbz-Cl under the same reaction conditions (Table 4, entries **1c–4c**). The reactions were completed (as monitored by TLC) after 3–4 minutes. In all cases, the amino esters were converted into their corresponding *N*-Cbz derivatives in good yields.

In particular, the NMR spectroscopy of the entry **3c** shows a doubling of some signals due to the existence of two major



Scheme 4. Microwave-assisted benzyloxycarbonylation of α -amino esters.

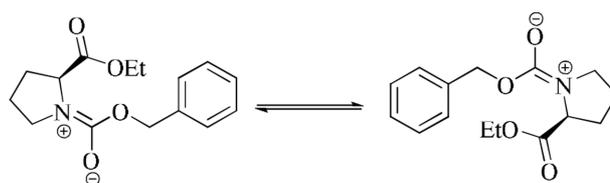
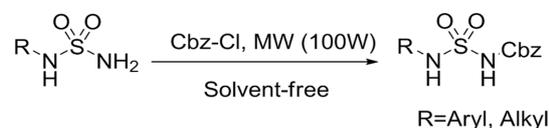


Figure 1. The two major rotamers of proline amino ester.

Table 4. *N*-Benzyloxycarbonylation of α -amino esters under microwave irradiation

Entry	Amine	Compound	Time (min)	Yield (%)
1c			3	85
2c			3	85
3c			4	80
4c			4	82



Scheme 5. Microwave-assisted benzyloxycarbonylation of sulfonamides.

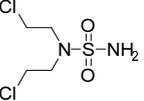
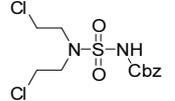
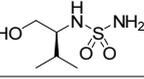
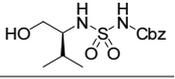
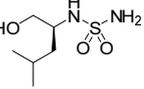
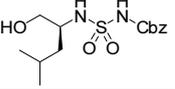
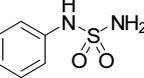
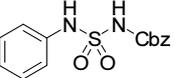
rotamers in agreement with literature for the Fmoc group.²⁵ (Fig. 1).

To increase the scope of this reaction, we prolonged this study to sulfonamides (Scheme 5) and were tested to verify the region-selectivity. The results showed that the benzyloxycarbonylation occurred at the primary amine and no bis *N*-Cbz formation was observed. All *N*-protected sulfonamides were obtained in good yields (Table 5, entries **1d–4d**).

All *N*-Cbz products structures were characterized by the different spectral methods (¹H, ¹³C NMR, IR and MS). In the ¹H NMR, The resulting carbamates are confirmed by the appearance of a singlet between 4.5 and 5.2 ppm corresponding to methylene protons (OCH₂).

In the ¹³C NMR, the benzylic carbon of the Cbz group appeared at 68 ppm. In infrared spectra, the presence of absorption band at 1678–1700 cm⁻¹ (CO carbamate) approves all the protected structures.

Table 5. *N*-Benzyloxycarbonylation of sulfonamides under microwave irradiation

Entry	Amine	Compound	Time (min)	Yield (%)
1d			7	81
2d			6	80
3d			6	82
4d			5	83

The fragmentation in mass spectrometry in different mode of ionization on (ESI) shows loss of the benzyl group (91%) and shows the molecular peak with a relative intensity.

CONCLUSION

In conclusion, we have described an efficient and mild approach for the microwave-assisted benzyloxycarbonylation of amine functionality in various chemical scaffolds. The main advantages of our method include the absence of any solvent and catalyst in the reaction, easy work up, no side reaction, facile isolation of products, excellent yields. Further work is ongoing to explore the use of alternative energy sources in protecting groups. We believe that our process will find its use in the peptides chemistry.

Acknowledgments. The work presented in this manuscript was funded by Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Laboratory (FNR 2000). We are thankful to Prof. Jacques Lebreton, from the University of Nantes, France for spectral characterization (NMR, SM) of the products. Contributions from Dr. Aïcha Amira, and Master students: Houria Bentoumi and Hanene Zerkout are gratefully appreciated.

REFERENCES

1. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed, Wiley: New York, **2007**.
2. Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed, George Thieme

Verlage: New York, **2004**.

3. Kim, T. H.; Chun, J. C. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2003**, *24*, 157.
4. Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465.
5. Kumar, V. P.; Reddy, M. S.; Narender, M.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rama Rao, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6393.
6. Hernandez, J. N.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590.
7. Babu, K. S.; Rao, V. R. S.; Rao, R. R.; Babu, S. S.; Reo, J. M. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 393.
8. Gawante, M. B.; Polshettiwar, V. R.; Varma, S.; Jawaram, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 8170.
9. Mahesh, K. C.; Narasimhulu, M.; Reddy, T. S.; Venkateswarlu, N. S. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 55.
10. Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S. R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2007**, *4*, 370.
11. Suryakiran, N.; Mahesh, K. C.; Ramesh, D.; Paul, S. J. J.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2607.
12. Shkhande, J.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4799.
13. Zhang, C. L.; Zhang, D. F.; Zhao, H. Y.; Lin, Z. Y.; Huang Chin, H. H. *Chem. Lett.* **2012**, *23*, 789.
14. Yadav, V. K.; Babu, K. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 577.
15. Bora, P. P.; Vanlalindipua, K.; Rokhum, L.; Bez, G. *Synth. Commu.* **2011**, *41*, 2674.
16. Larhed, M.; Olofsson, K. *Microwave Methods in Organic Synthesis*, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **2006**.
17. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
18. Guiguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncun, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4954.
19. K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 851.
20. Lakrouf, S.; K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E., *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16027.
21. Ouarna, S.; K'tir, H.; Lakrouf, S.; Ghorab, H.; Aouf, Z.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E., *J. Orient. Chem.* **2015**, *31*, 2.
22. Mansouri, R.; Aouf, Z.; Lakrouf, S.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *3*, 546.
23. Amira, A. Ph. D. Thesis, *Synthèse, Réactivité et Evaluation de l'Activité Biologique d'Hétérocycles Azotés : Conception de Nouveaux Agents Alkylants & Protection N-Boc d'Amines Assistée par Ultrasons*, Badji Mokhtar-Annaba University, **2015**.
24. Amira, A.; K'tir, H.; Becheke, I.; Ouarna, S.; Inguibert, N.; Berredjem, H.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *Der. Pharma. Chemica.* **2015**, *7*, 213.
25. Höck, S.; Martib, R.; Riedla, R.; Simeunovic, M. *CHIMIA*, **2010**, *64*, 200.