

Université Badji-MokhtarAnnaba



جامعة باجي مختار - عنابة

Faculté des sciences  
Département de chimie

## *Thèse:*

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Doctorat**

**Option : Chimie Organique Appliquée**

*Benzoylation de diverses structures d'amines et phénols  
sous irradiations ultrasoniques*

&

*Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne  
d' $\alpha$ -aminophosphonates*

**Présentée par : Sara BOUGHABA**

### **Devant le jury:**

<b>M<sup>r</sup> Nour-Eddine AOUF</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Directeur de thèse
<b>M<sup>r</sup> Salah Eddine DJILANI</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Président
<b>M<sup>me</sup> Nassima BOUZEMI</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Examinatrice
<b>M<sup>r</sup> Achour SERIDI</b>	Pr. Université du 8 mai 1945 Guelma	Examineur
<b>M<sup>me</sup> Hajira BERREDJEM</b>	MCA. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Examinatrice
<b>M<sup>me</sup> Dalila FEDDAOUI</b>	MCA. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Examinatrice

## REMERCIEMENTS

*Les travaux de recherche qui font l'objet de cette thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) à l'Université Badji Mokhtar-Annaba.*

***A**vant de présenter les travaux réalisés durant ma thèse, je présente ma plus sincère gratitude au Professeur **Nour-Eddine AOUF**, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et la confiance qu'il m'a accordée, pour son soutien moral et pour l'enrichissement scientifique qu'il m'a assuré durant les quatre années passées au laboratoire. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.*

***J'**adresse mes vifs remerciements à Madame **Malika BERREDJEM**, Professeur à l'Université d'Annaba. Je vous remercie pour votre encouragement, votre aide et votre disponibilité.*

***J**e tiens à remercier également les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail et pour toutes les remarques pertinentes le jour de ma soutenance.*

***J'**exprime ma reconnaissance à Monsieur, **Salah Eddine DJILANI** Professeur à l'Université d'Annaba, pour le grand honneur qu'il me fait en présidant le jury de cette thèse.*

***J'**exprime ma gratitude à M<sup>me</sup> **Nassima BOUZEMI**, M **Achour SERJDI**, M<sup>me</sup> **Hajira BERREDJEM**, M<sup>me</sup> **Dalila FEDAOUI**, pour m'avoir honoré de leur présence dans ce jury de thèse.*

***J'**adresse mes vifs remerciements à Monsieur **Jacques LEBRETTON**, Professeur à l'université de Nantes et à Madame **Monique MATHÉ-ALLAINMAT**, Chargée de Recherche à cette université, pour ma prise en charge durant mon premier stage au laboratoire « CEISAM ». Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre écoute et votre soutien moral, merci beaucoup également pour les analyses spectroscopiques qui ont contribué à l'avancement de mes travaux.*

## REMERCIEMENTS

*Je tiens à remercier aussi Madame **Rachida ZERROUKI**, Professeur et directrice de l'école doctorale à l'Université de Limoges (France) de m'avoir accueillie très chaleureusement et de m'avoir permis d'effectuer mon deuxième stage enrichissant en connaissances et expériences dans son Laboratoire « PEIRENE ».*

*Je remercie Madame Hajira **BERREDJEM**, ainsi que M<sup>elle</sup> Imene **BECHKEKER** du Laboratoire de Biochimie et Microbiologie Appliquées pour la valorisation biologique.*

*Je remercie également tous les membres de notre laboratoire de Chimie organique appliquée (LCOA).*

*Mes remerciements à mes parents si chers et précieux, qui ont toujours été là pour me soutenir. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance.*

## RESUME

**D**ans la première partie du travail, nous avons développé un nouveau protocole vert, simple et efficace pour la protection de la fonction amine et hydroxyle avec le groupement chlorure de benzoyle (**Bz**) sous irradiations ultrasoniques, dans des conditions douces (sans catalyseur et sans solvant organique). Ce protocole est appliqué à des amines simples primaires et secondaires, des  $\beta$ -aminoalcools, des  $\alpha$ -aminoesters, des  $\alpha$ -aminoacides, des sulfamides et des phénols pour obtenir les produits **N-Bz** et **O-Bz** correspondantes. Ce procédé a montré une excellente chimio/régiosélectivité, d'excellents rendements et des temps réactionnels relativement courts.

**D**ans une autre partie, nous avons rapporté une nouvelle approche verte pour la synthèse de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir de 2-aminothiazole et d'aminoesters en tant que précurseurs, via la réaction one-pot de Kabachnik-Fields, dans des conditions douces en utilisant l'hétéropolyanions ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$ ) comme catalyseur vert, avec une étude de l'activité antibactérienne des certains produits obtenus.

**L**es méthodes spectroscopiques  $\text{RMN}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ , IR et spectrométrie de masse ont été mises en œuvre pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés, avec une étude cristallographique des composés obtenus.

**MOIS CLÉS** : chimie verte, protection, chlorure de benzoyle (**Bz-Cl**), amine, phénol, ultrasons,  $\alpha$ -aminophosphonates, hétéropolyanions ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$ ), activité antibactérienne.



## ABSTRACT

*In this manuscript, we have developed a new, simple and effective green protocol for the protection of amine and hydroxyl functions with the benzoyl chloride (Bz) group under ultrasonic irradiation, with free-conditions (free-catalyst and free-solvent). This protocol was applied to primary and secondary amines,  $\beta$ -aminoalcohols,  $\alpha$ -aminoesters,  $\alpha$ -aminoacids, sulfamides and phenols to obtain the corresponding N-Bz and O-Bz products. This process has shown excellent chemo/regioselectivity, excellent yields and relatively short reaction times.*

*In another work, we have developed a new green approach for the synthesis of new  $\alpha$ -aminophosphonate derivatives from 2-aminothiazole and aminoesters as precursors, under neat conditions using heteropolyanions ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$ ) as reusable catalyst, with an antibacterial activity study of the products obtained.*

*The spectroscopic methods NMR  $^1\text{H}$ , NMR  $^{13}\text{C}$ , IR and mass spectrometry were implemented to establish the structural characteristics of the synthesized products, with a crystallographic study of the obtained compounds.*

**KEYWORDS:** *Green chemistry, protection, benzoyl chloride (Bz), amine, phenol, ultrasound,  $\alpha$ -aminophosphonates, heteropolyanions ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$ ), antibacterial activity.*

## ملخص

في الجزء الأول من هذا العمل قمنا بتطوير طريقة بسيطة و فعالة تندرج ضمن مبادئ الكيمياء الخضراء لحماية مختلف الأمينات و الكحوليات بمجموعة الواقية **Bz** تحت الموجات فوق الصوتية و باستعمال طريقة سلسلة (دون استعمال المذيبات العضوية و المحفزات الكيميائية).

قمنا بتطبيق هذه العملية على الأمينات (الابتدائية، الثانوية، الأحماض الآمنية، الأسترات الآمنية، الكحوليات الآمنية و السلفاميدات) و أيضا على مختلف الكحوليات، أظهرت الكربامات المتحصل عليها انتقائية جيدة إضافة إلى ذلك نتائج كمية خلال أوقات زمنية قصيرة نسبيا.

من جهة أخرى يعتمد البروتوكول الثاني على تركيب الأمينوفوسفونات انطلاقا من الأمينوتيازول و الأسترات الآمنية تفاعل في وجود  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  كحفز أخضر، 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 ، **Cl-Bz**، أمين، فينول، الموجات فوق الصوتي، أمينوفوسفونات،  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14 H_2O$ ، نشاط، للجراثيم

مضاد

## AVANT-PROPOS

Notre travail s'inscrit dans la continuité des recherches menées au laboratoire de chimie organique appliquée LCOA sur le développement de nouvelles approches vertes en chimie des groupements protecteurs et en chimie des organophosphorés.

En premier lieu, nous rapportons une nouvelle méthode de protection de la fonction amine et hydroxyle par le groupement protecteur (Bz) sous irradiations ultrasoniques, dans le cadre de la chimie verte (conditions douces).

Ensuite, nous avons pensé à appliquer les principes de la chimie verte dans la synthèse des organophosphorés, notamment le neuvième principe « la catalyse ». Dans ce contexte, nous avons développé une nouvelle méthode verte pour la synthèse de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir de 2-aminothiazole et d'amoesters via la réaction one-pot de Kabachnik-Fields catalysée par l'hétéropolyanions ( $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ ).

Le mémoire est subdivisé en deux parties :

- ✓ La première partie concerne « la benzylation de diverses structures d'amines et de phénols sous irradiations ultrasoniques » avec une étude bibliographique et une description expérimentale.
- ✓ La deuxième partie est dédiée à « la synthèse et l'évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates obtenues à partir de 2-aminothiazole et d'amoesters » avec une étude bibliographique et présentation des résultats obtenus.

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

«  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  Catalyzed Synthesis, Spectral Characterization and X-ray Study of  $\alpha$ -Aminophosphonates Containing Aminothiazole Moiety »

Sara Boughaba, Sofiane Bouacida, Zineb Aouf, Ouahiba Bechiri and Nour-Eddine Aouf  
Curr. Org. Chem. **2018**, 22(13), 1335-1341. DOI: [10.2174/1385272822666180404145804](https://doi.org/10.2174/1385272822666180404145804).

Deux autres publications sont en cours de soumission,

*Heteropolyacids :  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  as Efficient Catalyst for the Green Synthesis of Novel  $\alpha$ -Aminophosphonates from  $\alpha$ -Amino Acids Esters.*

*A Simple, Rapid and Efficient N, O-Benzoylation of Amines and Phenols under Ultrasounds Irradiations.*

# SOMMAIRE

Remerciements.....	i
Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
ملخص.....	v
Avant-propos.....	vi
Sommaire.....	vii
Généralités Expérimentales.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
Liste des schémas.....	xiv
Liste des figures.....	xvii
Liste des tableaux.....	xx
Introduction générale.....	1

## PARTIE I :

### *Benzoylation de diverses structures d'amines et phénols sous irradiations ultrasoniques*

#### Chapitre 1 : Les techniques d'activation Vertes

1. Cinquième principe de la chimie verte « Solvant plus sécuritaire » .....	7
1.1. Synthèse organique dans l'eau.....	8
1.2. Synthèse organique en présence des liquides ioniques.....	9
1.3. Synthèse organique sans solvants.....	12
2. Sixième Principe de la chimie verte « Amélioration du rendement énergétique » .....	13
2.1. Synthèse organique sous micro-ondes en absence des solvants.....	14
2.2. Technique d'activation par irradiations ultrasoniques.....	17
2.2.1. Définition des ultrasons.....	17
2.2.2. Création des ultrasons.....	17
2.2.3. Domaines d'applications des ultrasons.....	18
2.2.4. Phénomène de cavitation.....	19
2.2.5. Paramètres de la cavitation.....	20
2.2.6. Matériels à l'échelle du laboratoire.....	20
2.2.7. Avantages de la sonochimie.....	21
3. Conclusion.....	23

# SOMMAIRE

## Chapitre 2 : Chimie Des Groupements Protectors

1. Groupements protecteurs en synthèse organique.....	25
2. Protection de la fonction amine.....	25
2.1. Protection sous forme carbamate.....	26
2.1.1. Le tertbutyloxycarbonyle (Boc).....	26
2.1.2. Le 9-fluorénylméthoxyloxycarbonyle (Fmoc).....	30
2.1.3. Le benzyloxycarbonyle (Cbz).....	31
2.2. Protection sous forme amide.....	33
2.2.1. Acétylation des amines (Ac).....	33
2.2.2. Benzoylation des amines (Bz).....	34
3. Protection de la fonction hydroxyle.....	36
3.1. Protection sous forme éther.....	36
3.1.2. Protection en éther benzylique (Bn).....	37
3.1.3. Protection en éther silylé (TMS).....	38
3.2. Protection sous forme ester.....	40
3.2.1. Acylation des hydroxyles (OAc).....	40
3.2.2. Benzoylation des hydroxyles (bz).....	41
4. Exemples de réactions de protections réalisées au sein de notre laboratoire .....	42
5. Conclusion .....	45

## Chapitre 3 : Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

1. Benzoylation de la benzylamine .....	47
2. Protection des amines primaires et secondaires sous ultrasons.....	47
3. Protection des phénols sous irradiations ultrasoniques.....	50
4. Protection des $\beta$ -aminoalcools, $\alpha$ -aminoesters, $\alpha$ -aminoacids, sulfamides et urée .....	51
5. Procédure générale et mécanisme de benzoylation .....	52
6. Analyse structurale des produits.....	53
7. Conclusion.....	63

## PARTIE II :

### *Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates*

## Chapitre 1 : La catalyse : Principe 9 de la chimie verte

1. La catalyse, un pilier de la chimie verte.....	65
2. La catalyse : définition et types.....	66

## SOMMAIRE

2.1. Catalyse homogène.....	66
2.2. Catalyse hétérogène.....	67
2.3. Catalyse enzymatique.....	67
3. Récupération et recyclage d'un catalyseur.....	67
4. La catalyse en solvants verts.....	68
5. Les hétéropolyanions.....	68
6. Réactions catalysées par les hétéropolyanions.....	70
7. Conclusion.....	71

### Chapitre 2 : Réaction multi-composants et $\alpha$ -aminophosphonates

1. Réactions multi-composants (RMCs).....	73
2. Aperçu historique.....	74
3. Réactions multi-composants et chimie verte.....	75
4. Réaction multi-composants dans la littérature.....	76
5. Chimie des organophosphorés.....	79
5.1. Généralités sur le phosphore (P).....	80
5.2. Les phosphonates.....	81
5.3. Les $\alpha$ -aminophosphonates.....	82
5.3.1. Modes d'accès au $\alpha$ -aminophosphonates.....	82
5.3.2. Réaction de Kabachnik-Fields dans la littérature.....	85
5.3.3. Activités biologiques d' $\alpha$ -aminophosphonates.....	88
5.3.4. Travaux réalisés au sein de notre laboratoire.....	89
6. Conclusion.....	91

### Chapitre 3 : Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

1. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir de 2-aminothiazole.....	94
1.1. Optimisation des conditions réactionnelles et procédure générale.....	94
1.2. Caractérisation structurale.....	96
1.3. Mécanisme réactionnel proposé.....	101
1.4. Évaluation antibactérienne.....	111
1.4.1. Matériel utilisé.....	112
1.4.1.1. Matériel biologique.....	112
1.4.1.2. Matériel chimique.....	112
1.4.2. Diamètres de la zone d'inhibition.....	112
1.4.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).....	114

## SOMMAIRE

1.4.4. Résultats et interprétation.....	114
1.5. Etude cristallographique .....	117
1.6. Conclusion.....	119
2. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir d' aminoesters.....	120
2.1. Optimisation réactionnelle et procédure générale.....	120
2.2. Caractérisation structurale.....	125
2.3. Mécanisme réactionnel.....	129
2.4. Conclusion.....	138
Conclusion générale.....	139

### ❖ Bain à ultrasons :

Les activations par ultrasons ont été réalisées à l'aide d'une cuve à ultrason **FUNGILAB** avec une fréquence de **40 kHz** et de puissance de **250 W**.

### ❖ Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés en capillaire sur un appareil Electrothermal.

### ❖ Chromatographies :

Les chromatographies sur couche mince (**CCM**) ont été réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice **Merck 60 F<sub>254</sub> (Art. 5554)**. Les produits ont été révélés à la lumière ultraviolette (**254 nm**) par pulvérisation à la ninhydrine (solution à **0.3 %** dans l'éthanol absolu), ensuite par chauffage pour caractériser les fonctions amines, ou par le bleu de molybdène pour caractériser les fonctions phosphonates. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice **Merck 60 (230-ACC 40–63 µm 5SDS-CarloErba)**.

### ❖ Spectrométrie IR :

Les spectres infrarouges sont enregistrés avec un spectrophotomètre **Perkin-Elmer FT-600**, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, des mélanges avec du **KBr** ont été mis en pastilles sous pression.

### ❖ Résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Les spectres ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil **Brüker** (400 ou 300 MHz <sup>1</sup>H, 75.4 MHz <sup>13</sup>C, 121.2 MHz <sup>31</sup>P). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au TMS (référence) et au signal du solvant deutéré (CDCl<sub>3</sub>). 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, (m) multiplet.

### ❖ Spectrométrie de masse (SM) :

Les spectres ont été réalisés sur un appareil **Shimadzu QP 1100 Ex** porté à un potentiel d'ionisation de 70 eV.

### ❖ Cristallographie :

Les analyses cristallographiques par diffraction des rayons X ont été effectuées à température ambiante et à basse température à l'aide d'un diffractomètre **APEX II**, par un faisceau monochromique correspondant à la raie MoK $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ).



## LISTE DES ABREVIATIONS

### PRODUITS, REACTIFS ET SOLVANTS

<i>Ac</i>	<i>Acétyle</i>
<i>Bn</i>	<i>Benzyle</i>
<i>Boc</i>	<i>tert-Butyloxy-carbonyle</i>
<i>Bz</i>	<i>Benzoylé</i>
<i>[Bmim] [PF<sub>6</sub>]</i>	<i>Hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium</i>
<i>Cbz</i>	<i>Benzoyloxy-carbonyle</i>
<i>DCM</i>	<i>Dichlorométhane</i>
<i>DMF</i>	<i>Diméthylformamide</i>
<i>DMAp</i>	<i>4-Diméthylaminopyridine</i>
<i>DBU</i>	<i>1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène</i>
<i>Fmoc</i>	<i>9-Fluorénylméthoxy-carbonyle</i>
<i>p-Ts</i>	<i>Para-Toluènesulfonylé (Tosyle)</i>
<i>Pyr</i>	<i>Pyridine</i>
<i>TEA</i>	<i>Triéthylamine</i>
<i>TFA</i>	<i>Acide trifluoroacétique</i>
<i>THF</i>	<i>Tétrahydrofurane</i>
<i>TBDMS</i>	<i>tert-butyl-diméthylsilylé</i>
<i>TBDPS</i>	<i>tert-butyl-diphénylsilylé</i>
<i>TMS</i>	<i>Triméthylsilylé</i>
<i>HMPA</i>	<i>Hexaméthylphosphoramide</i>
<i>HMDS</i>	<i>Hexaméthyl-disilazane</i>

### UNITES

<i>éq</i>	<i>Equivalent</i>
<i>g</i>	<i>Gramme</i>
<i>min</i>	<i>minutes</i>
<i>Hz</i>	<i>Hertz</i>
<i>KHz</i>	<i>Kilohertz</i>
<i>M</i>	<i>Masse moléculaire</i>
<i>mL</i>	<i>Millilitre</i>
<i>mol</i>	<i>Mole</i>
<i>W</i>	<i>Watt</i>

### AUTRES ABREVIATIONS

<i>CCM</i>	<i>Chromatographie sur couche mince</i>
<i>ESI</i>	<i>Electrospray ionisation</i>
<i>m.p</i>	<i>Point de fusion</i>
<i>J</i>	<i>Constante de couplage</i>
<i>ppm</i>	<i>Partie par million</i>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<i>R</i>	<i>Radical</i>
<i>Rdt</i>	<i>Rendement</i>
<i>R<sub>f</sub></i>	<i>Rapport frontal</i>
<i>RMN</i>	<i>Résonance magnétique nucléaire</i>
<i>DEPT</i>	<i>Amélioration des distorsions par transfert de polarisation</i>
<i>SM</i>	<i>Spectrométrie de masse</i>
<i>t.a</i>	<i>Température ambiante</i>
<i>US</i>	<i>Ultrasons</i>
<i>V</i>	<i>Volume</i>
<i>)))</i>	<i>Irradiation ultrasonore</i>
<i>ORTEP</i>	<i>Programme de dessin des structures cristallines</i>

## LISTE DES SCHEMAS

<i>Schéma 1. Schéma synoptique de la première partie de la thèse.....</i>	<i>4</i>
<i>Schéma 2. Schéma synoptique de la deuxième partie de la thèse .....</i>	<i>5</i>
<i>Schéma 3. Protection N-Cbz des amines dans l'eau.....</i>	<i>8</i>
<i>Schéma 4. Acylation des sulfonamides dans l'eau .....</i>	<i>9</i>
<i>Schéma 5. Protection N-Boc des amines dans l'eau.....</i>	<i>9</i>
<i>Schéma 6. Protection Boc en présence d'un liquide ionique.....</i>	<i>11</i>
<i>Schéma 7. Acylation en présence d'un liquide ionique.....</i>	<i>12</i>
<i>Schéma 8. Acylation et Benzoylation des alcools, phénols et amines sans solvant .....</i>	<i>13</i>
<i>Schéma 9. Protection des alcools sans catalyseur ni solvant .....</i>	<i>13</i>
<i>Schéma 10. Acylation du P-Anisidine sous micro-ondes.....</i>	<i>16</i>
<i>Schéma 11. Benzoylation de phénols et d'alcools sous micro-ondes.....</i>	<i>16</i>
<i>Schéma 12. N-Acétylation d'amines et sulfonamides sous ultrasons.....</i>	<i>22</i>
<i>Schéma 13. N-Sulfonylation des amines, imides, amides et anilides sous ultrasons.....</i>	<i>22</i>
<i>Schéma 14. N-Sulfonylation catalysée des amines sous ultrasons .....</i>	<i>23</i>
<i>Schéma 15. Synthèse des glycopeptides dérivés de glucosamine .....</i>	<i>24</i>
<i>Schéma 16. Principaux groupements protecteurs de la fonction amine .....</i>	<i>26</i>
<i>Schéma 17. Synthèse peptidique utilisant le groupement protecteur Boc.....</i>	<i>27</i>
<i>Schéma 18. Protection catalysée N-Boc des amines.....</i>	<i>27</i>
<i>Schéma 19. Protection des N-Boc amines et aminoesters dans l'eau.....</i>	<i>28</i>
<i>Schéma 20. Protection des N-Boc des sulfamides cycliques et aliphatiques dans l'eau.....</i>	<i>28</i>
<i>Schéma 21. Déprotection N-Boc des amines dans TFA.....</i>	<i>29</i>
<i>Schéma 22. Déprotection N-Boc des amines dans l'eau.....</i>	<i>29</i>
<i>Schéma 23. Déprotection catalysée N-Boc des amines.....</i>	<i>29</i>
<i>Schéma 24. Protection N-Fmoc des amines dans l'eau.....</i>	<i>30</i>
<i>Schéma 25. Protection catalytique N-Cbz des amines.....</i>	<i>31</i>
<i>Schéma 26. Déprotection N-Cbz des amines.....</i>	<i>32</i>
<i>Schéma 27. Déprotection catalytique du Cbz.....</i>	<i>32</i>
<i>Schéma 28. Fonction amide.....</i>	<i>33</i>
<i>Schéma 29. Principaux agents d'acétylation.....</i>	<i>33</i>
<i>Schéma 30. N-Acétylation d'amines par le chlorure d'acétyle (AcCl).....</i>	<i>34</i>
<i>Schéma 31. Principaux agents de Benzoylation.....</i>	<i>34</i>
<i>Schéma 32. N-Benzoylation d'amines par le chlorure de benzoyle (BzCl) .....</i>	<i>35</i>
<i>Schéma 33. Benzoylation d'amines et d'aminoacides dans une solution de NaCl.....</i>	<i>35</i>

## LISTE DES SCHEMAS

<i>Schéma 34. Groupement protecteur benzylé (Bn) .....</i>	<i>37</i>
<i>Schéma 35. Protection sélective en milieux basiques.....</i>	<i>37</i>
<i>Schéma 36. Déprotection catalytique du OBn.....</i>	<i>38</i>
<i>Schéma 37. Quelques agents de silylation .....</i>	<i>38</i>
<i>Schéma 38. Protection silylée des alcools sous micro-ondes .....</i>	<i>39</i>
<i>Schéma 39. Formation d'éthers silylés.....</i>	<i>39</i>
<i>Schéma 40. Acétylation d'un alcool en présence de bicarbonate de sodium .....</i>	<i>41</i>
<i>Schéma 41. O-acétylation d'hydroxyamino-acides .....</i>	<i>41</i>
<i>Schéma 42. Benzoylation de diols et d'<math>\alpha</math>-D-glucopyranoside .....</i>	<i>42</i>
<i>Schéma 43. Protection O-Boc des composés hydroxylés sous micro-ondes .....</i>	<i>43</i>
<i>Schéma 44. Protection N-Cbz d'amines sous micro-ondes.....</i>	<i>43</i>
<i>Schéma 45. Sulfonylation d'amines sous micro-ondes.....</i>	<i>44</i>
<i>Schéma 46. Protection N-Fmoc d'amines sous ultrasons.....</i>	<i>44</i>
<i>Schéma 47. Protection N-Boc d'amines sous ultrasons.....</i>	<i>45</i>
<i>Schéma 48. Protection de la benzylamine sous ultrasons.....</i>	<i>47</i>
<i>Schéma 49. Protection des amines sous ultrasons.....</i>	<i>48</i>
<i>Schéma 50. Protection des phénols sous ultrasons.....</i>	<i>50</i>
<i>Schéma 51. Protection des <math>\beta</math>-aminoalcools sous ultrasons .....</i>	<i>51</i>
<i>Schéma 52. Protection des S-<math>\alpha</math>-aminoesters et S-<math>\alpha</math>-aminoacides sous ultrasons.....</i>	<i>51</i>
<i>Schéma 53. Mécanisme réactionnel de benzoylation des amines et phénols .....</i>	<i>53</i>
<i>Schéma 54. Synthèse d'ibuprofène.....</i>	<i>65</i>
<i>Schéma 55. Synthèse catalysée par <math>H_6P_2W_{18}O_{62}</math>/pyridino-<math>Fe_3O_4</math>.....</i>	<i>70</i>
<i>Schéma 56. Synthèse d'<math>\alpha</math>-aminophosphonates catalysée par <math>H_3PW_{12}O_{40}</math>.....</i>	<i>70</i>
<i>Schéma 57. Synthèse de dérivés quinazolínones en présence d'HPAs.....</i>	<i>71</i>
<i>Schéma 58. Synthèse en présence d'HPAs.....</i>	<i>71</i>
<i>Schéma 59. Réaction de Srecker (1850).....</i>	<i>74</i>
<i>Schéma 60. Réaction de Hantzsch (1882).....</i>	<i>74</i>
<i>Schéma 61. Réaction de Biginelli (1891).....</i>	<i>74</i>
<i>Schéma 62. Réaction de Mannich (1912).....</i>	<i>75</i>
<i>Schéma 63. Réaction de Passerini (1921) et d'Ugi (1959).....</i>	<i>75</i>
<i>Schéma 64. Réaction one-pot sous micro-ondes en présence de <math>[PyPS]_3PW_{12}O_{40}</math>, <math>NaNO_3</math>.....</i>	<i>77</i>
<i>Schéma 65. Réaction one-pot en présence de <math>[Bmim]HSO_4</math>.....</i>	<i>77</i>
<i>Schéma 66. Réaction one-pot dans un solvant vert (eau).....</i>	<i>78</i>

## LISTE DES SCHEMAS

<i>Schéma 67. Réaction one-pot assistée par ultrasons.....</i>	<i>79</i>
<i>Schéma 68. Principales stratégies pour la synthèse d'aminophosphonates.....</i>	<i>83</i>
<i>Schéma 69. Réaction de Pudovik assistée par micro-ondes.....</i>	<i>84</i>
<i>Schéma 70. Réaction de Mitsunobu.....</i>	<i>84</i>
<i>Schéma 71. Réaction de Kabachnik-Fields.....</i>	<i>85</i>
<i>Schéma 72. Le mécanisme «imine» proposé pour une réaction de Kabachnik-Fields.....</i>	<i>85</i>
<i>Schéma 73. Réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions douces.....</i>	<i>87</i>
<i>Schéma 74. Réaction de Kabachnik-Fields sous micro-ondes.....</i>	<i>87</i>
<i>Schéma 75. Synthèse d'α-aminophosphonates en présence d'un catalyseur.....</i>	<i>88</i>
<i>Schéma 76. Synthèse d'α-aminophosphonates sous ultrasons dans l'eau.....</i>	<i>88</i>
<i>Schéma 77. Synthèse assistée par micro-ondes d'α-sulfamidophosphonates.....</i>	<i>90</i>
<i>Schéma 78. Synthèse assistée par ultrasons d'α-ureidophosphonates.....</i>	<i>90</i>
<i>Schéma 79. Synthèse assistée par ultrasons d'α-sulfamidophosphonates.....</i>	<i>91</i>
<i>Schéma 80. Synthèse assistée par ultrasons d'α-urèidophosphonates.....</i>	<i>91</i>
<i>Schéma 81. Optimisation de quantité du catalyseur.....</i>	<i>94</i>
<i>Schéma 82. Schéma réactionnel de synthèse d'α-aminophosphonates.....</i>	<i>95</i>
<i>Schéma 83. Mécanisme réactionnel de synthèse d'α-aminophosphonates.....</i>	<i>102</i>
<i>Schéma 84. Structures de molécules testées.....</i>	<i>112</i>
<i>Schéma 85. Réaction modèle pour l'optimisation réactionnelle.....</i>	<i>120</i>
<i>Schéma 86. Etude d'effet du catalyseur sur la réaction.....</i>	<i>122</i>
<i>Schéma 87. Synthèse d'α-aminophosphonates.....</i>	<i>123</i>
<i>Schéma 88. Mécanisme réactionnel de synthèse d'α-aminophosphonates.....</i>	<i>129</i>

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1. Paliers et principes du développement durable.....</i>	<i>1</i>
<i>Figure 2. Les douze principes de la chimie verte.....</i>	<i>2</i>
<i>Figure 3. Principe de la protection/déprotection.....</i>	<i>3</i>
<i>Figure 4. L'eau et son réseau de liaisons hydrogène (liaison-H).....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 5. Four micro-ondes.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 6. Chauffage sous micro-ondes.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 7. Onde ultrasonore sinusoïdale.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 8. Production d'ultrasons à l'aide de matériaux piézoélectriques.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 9. Domaines du son en fonction de la fréquence.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 10. Phénomène de cavitation.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 11. Bain à ultrasons.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 12. Sonde à ultrasons.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 13. Caractéristiques d'un groupement protecteur.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 14. Réactivité chimique des composés hydroxylés.....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 15. Spectre IR du composé <u>152</u>.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 16. Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé <u>175</u>.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 17. Spectre de masse du composé <u>175</u>.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 18. Spectre IR du composé <u>175</u>.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 19. Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé <u>197</u>.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 20. Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé <u>203</u>.....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 21. Spectre IR du composé <u>203</u>.....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 22. Spectre de masse du composé <u>205</u>.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 23. Spectre de masse du composé <u>189</u>.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 24. Spectre de masse du composé <u>195</u>.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 25. Spectre IR du composé <u>195</u>.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 26. Structure générale d'Hétéropolyions.....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 27. Structures de Keggin et Dawson.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 28. Concept d'une synthèse idéale.....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 29. Nombre de publications sur les MC(Scopus).....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 30. Synthèses Multi-composants(RMCs).....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 31. Principe de MCRs.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 32. Avantages de MCRs.....</i>	<i>76</i>

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<b>Figure 33.</b> Principales familles d'organophosphorés.....	79
<b>Figure 34.</b> Tableau périodique.....	80
<b>Figure 35.</b> Acide phosphonique et phosphonate.....	81
<b>Figure 36.</b> Acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP).....	81
<b>Figure 37.</b> Quelques $\alpha$ -aminophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.....	89
<b>Figure 38.</b> Quelques médicaments contenant le fragment thiazole .....	93
<b>Figure 39.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>307</u> .....	102
<b>Figure 40.</b> Spectre RMN <sup>31</sup> P du composé <u>307</u> .....	103
<b>Figure 41.</b> Spectre infrarouge du composé <u>307</u> .....	103
<b>Figure 42.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>308</u> .....	104
<b>Figure 43.</b> Spectre RMN <sup>31</sup> P du composé <u>308</u> .....	104
<b>Figure 44.</b> Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <u>308</u> .....	105
<b>Figure 45.</b> DEPT du composé <u>308</u> .....	105
<b>Figure 46.</b> Spectre Infrarouge du composé <u>308</u> .....	106
<b>Figure 47.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>309</u> .....	106
<b>Figure 48.</b> Spectre RMN <sup>31</sup> P du composé <u>309</u> .....	107
<b>Figure 49.</b> Spectre Infrarouge du composé <u>309</u> .....	107
<b>Figure 50.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>310</u> .....	108
<b>Figure 51.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>311</u> .....	108
<b>Figure 52.</b> Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <u>311</u> .....	109
<b>Figure 53.</b> DEPT du composé <u>311</u> .....	109
<b>Figure 54.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>312</u> .....	110
<b>Figure 55.</b> Spectre Infrarouge du composé <u>312</u> .....	110
<b>Figure 56.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <u>313</u> .....	111
<b>Figure 57.</b> Evaluation de l'activité antibactérienne.....	113
<b>Figure 58.</b> Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis la souche bactérienne <i>Escherichia coli</i> (E.c. ATCC 25922).....	114
<b>Figure 59.</b> Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis la souche bactérienne <i>Staphylococcus aureus</i> (S.a. ATCC 25923).....	115
<b>Figure 60.</b> Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis la souche bactérienne <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P.s. ATCC 27853).....	115
<b>Figure 61.</b> Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis <i>Escherichia coli</i> (E.c. ATCC 25922).....	116
<b>Figure 62.</b> Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis	

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<i>Staphylococcus aureus</i> (S.a. ATCC 25923).....	116
<b>Figure 63.</b> Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g/mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P.s. ATCC 27853).....	116
<b>Figure 64.</b> ORTEP d' $\alpha$ -aminophosphonates.....	119
<b>Figure 65.</b> Structure de la glycine.....	120
<b>Figure 66.</b> Optimisation de la température et la quantité du catalyseur.....	121
<b>Figure 67.</b> Spectre RMN <sup>1H</sup> du composé <u>320</u> .....	130
<b>Figure 68.</b> Spectre RMN <sup>31P</sup> du composé <u>320</u> .....	130
<b>Figure 69.</b> Spectre RMN <sup>13C</sup> du composé <u>320</u> .....	131
<b>Figure 70.</b> DEPT du composé <u>320</u> .....	131
<b>Figure 71.</b> Spectre RMN <sup>1H</sup> du composé <u>319</u> .....	132
<b>Figure 72.</b> Spectre RMN <sup>31P</sup> du composé <u>319</u> .....	132
<b>Figure 73.</b> Spectre RMN <sup>13C</sup> du composé <u>319</u> .....	133
<b>Figure 74.</b> DEPT du composé <u>319</u> .....	133
<b>Figure 75.</b> Spectre RMN <sup>1H</sup> du composé <u>325</u> .....	134
<b>Figure 76.</b> Spectre RMN <sup>31P</sup> du composé <u>325</u> .....	134
<b>Figure 77.</b> Spectre RMN <sup>1H</sup> du composé <u>322</u> .....	135
<b>Figure 78.</b> Spectre RMN <sup>31P</sup> du composé <u>322</u> .....	135
<b>Figure 79.</b> Spectre RMN <sup>13C</sup> du composé <u>322</u> .....	136
<b>Figure 80.</b> DEPT du composé <u>322</u> .....	136
<b>Figure 81.</b> Spectre RMN <sup>1H</sup> du composé <u>320</u> .....	137
<b>Figure 82.</b> Spectre RMN <sup>31P</sup> du composé <u>320</u> .....	137
<b>Figure 83.</b> Spectre RMN <sup>13C</sup> du composé <u>320</u> .....	138



# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. N-Benzoylation des amines sous irradiations ultrasoniques.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 2. O-Benzoylation des phénols sous irradiations ultrasoniques.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 3. N-Benzoylation sous irradiations ultrasoniques.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 4. Optimisation des conditions réactionnelles (Catalyseur).....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 5. Optimisation des conditions réactionnelles (Solvants).....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 6. Souches bactériennes utilisées pour l'évaluation antibactérienne.....</i>	<i>112</i>
<i>Tableau 7. Interprétation des résultats obtenus vis-à-vis les trois souches bactériennes.....</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 8. Diamètre des zones d'inhibition (mm) et la concentration minimale d'inhibition (µg/mL) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes. ....</i>	<i>117</i>
<i>Tableau 9. Résultats cristallographiques.....</i>	<i>119</i>
<i>Tableau 10. Optimisation des conditions réactionnelles.....</i>	<i>121</i>
<i>Tableau 11. α-Aminophosphonates synthétisés à partir de la glycine.....</i>	<i>124</i>
<i>Tableau 12. α-Aminophosphonates synthétisés à partir d'autres aminoesters .....</i>	<i>125</i>

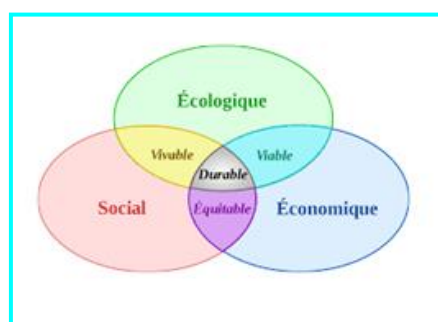
# *INTRODUCTION GENERALE*

## INTRODUCTION GENERALE

Le respect pour l'environnement dans la production de composés chimiques et pharmaceutiques qu'on utilise dans notre vie quotidienne devient une exigence de la chimie du présent et de l'avenir, afin d'assurer le développement et le confort de la population, surtout avec la croissance démographique que connaît notre planète.

Suite à certains facteurs de risque environnementaux inquiétants tels que les modifications climatiques, le décroissement des sources en énergie fossiles, inégalités sociales grandissantes, la présidente de la commission mondiale sur l'environnement et le développement a donné une définition du concept du développement durable (DD) :<sup>1</sup> un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs. C'est une vision à long terme qui permet de satisfaire les besoins d'une génération actuelle et en même temps préserver la planète pour les autres générations qui arrivent. Ce concept a pour principes :

- Une solidarité à tous les niveaux et le partage des ressources de la planète,
- La précaution en évitant les catastrophes écologiques et de la santé,
- Une participation de chacun et finalement la responsabilité de tous.



**Figure 1.** Piliers et principes du développement durable.

Dans les années **90**, une nouvelle discipline inspirée du concept de développement durable a été énoncée ; la chimie verte (*Green Chemistry*). Le but était de "concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses". Ce concept intègre principalement l'optimisation de l'efficacité et du coût énergétique des procédés, l'économie et le recyclage de matières premières, la réduction des déchets dangereux pour la santé de l'être humain et son environnement.

<sup>1</sup> a) Courtois, C.; Adit, C. *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) Auge, J.; Scherrmann, M. C. *Chimie Verte Concepts Et Applications*, EDP Sciences/ Editions, Paris, **2016**.

## INTRODUCTION GENERALE

En 1998, les deux chercheurs à l'agence européenne de protection de l'environnement (EPA), Paul Anastas et John Warner ont publié leur ouvrage qui comporte les bases théoriques de la chimie verte et ses douze principes fondateurs<sup>2</sup> (**Figure 2**).



**Figure 2.** Les douze principes de la chimie verte.

Dans cette thèse, nous détaillons particulièrement le cinquième, sixième et le neuvième principe de la chimie verte, en développant leurs importants effets sur les réactions chimiques en termes de temps et de rendements.

L'utilisation des irradiations ultrasoniques comme technique d'activation des réactions chimiques<sup>3</sup> (**la sonochimie**), contribue fortement au sixième principe de la chimie verte, à savoir l'amélioration du rendement énergétique d'une réaction chimique. La sonochimie répond bien aux problèmes économiques et environnementaux actuels, elle est capable d'induire une myriade de transformations chimiques.<sup>4</sup>

L'objectif du chimiste organicien est de synthétiser de nouveaux composés complexes ayant des propriétés biologiques intéressantes, à partir de molécules de départ via des synthèses multi-étapes. Malheureusement, dans le cas des molécules polyfonctionnelles les fonctions présentes dans la molécule peuvent réagir simultanément conduisant ainsi à d'autres produits non souhaités, ce qui complique la synthèse du produit désiré. Les groupements protecteurs présentent une solution parfaite à ces problèmes de chimio/régio-sélectivité, il s'agit de la protection/ déprotection des fonctions chimiques.

<sup>2</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Cambridge, 1998.

<sup>3</sup> Nasir Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559.

<sup>4</sup> Amira, A. 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.

## INTRODUCTION GENERALE

La protection d'une fonction consiste à l'empêcher de réagir vis-à-vis des différents réactifs, ce qui permet par la suite de faire d'autres étapes d'aménagement fonctionnel sur d'autres parties d'une molécule donnée. Cette étape est assurée par l'introduction d'un groupe fonctionnel, appelé **groupe protecteur**. Puis, lors d'une ultime étape de déprotection, on récupère la fonction protégée précédemment.

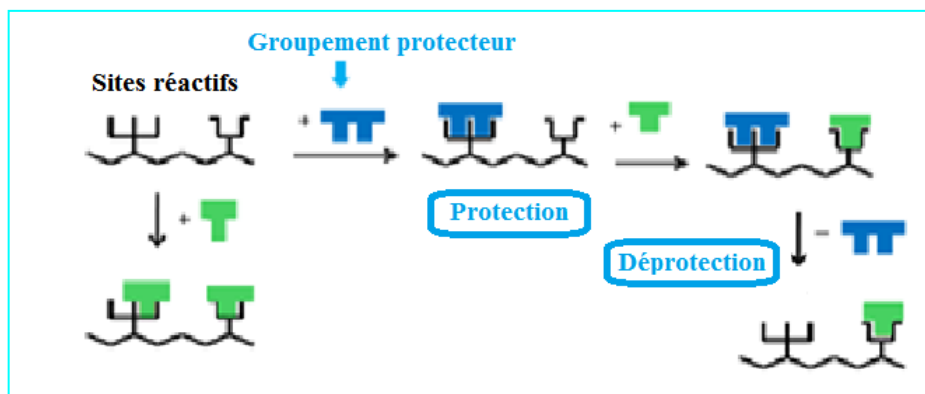


Figure3. Principe de la protection/déprotection.

Wuts, P.G.M, Greene T.W et Kocienski, P.J présentent dans leurs ouvrages *Greene's Protective Group in Organic Synthesis*<sup>5</sup> et *Protecting groups*<sup>6</sup> respectivement une diversité de groupements protecteurs qui peuvent être adaptés aux fonctions chimiques, notamment le benzyloxycarbonyle (**Cbz**), 9-fluorénylméthylloxycarbonyle (**Fmoc**), le *tert*butylloxycarbonyle (**Boc**), le benzyle (**Bn**), l'acétyle (**Ac**), le benzoyle (**Bz**) etc...

Depuis des années, la chimie des groupements protecteurs est devenue un axe de recherche central de notre laboratoire.<sup>7</sup> Plusieurs travaux ont été réalisés dans le but de développer de nouvelles approches pour la protection et la déprotection de diverses fonctions chimiques au cours des synthèses multi-étapes. Dans la continuité de ces travaux, la première partie de cette thèse sera consacré à la protection de diverses structures d'amines et de phénols par le groupe protecteur chlorure de benzoyle (**Bz-Cl**), en utilisant la sonochimie comme technique d'activation.

<sup>5</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. John Wiley & Sons, New York, 2007.

<sup>6</sup> Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000.

<sup>7</sup> a) Aouf, Z. Thèse de doctorat, *N-Benzyloxycarbonylation des Amines et Préparation des  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates dans les Conditions de la Chimie Verte & Synthèse et Évaluation de l'Activité Anticancéreuse d'Analogues Carbonylés et Sulfonylés de la Fotémustine*, Badji Mokhtar-Annaba Université, 2018; b) Cheraïet, Z. 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; c) Ktir, H. Thèse de doctorat, *Etude de la réactivité des groupements protecteurs et Synthèse, réactivité, étude structurale et évaluation biologique des hétérocycles azotés et phosphorylés à visée anticancéreuse*, Badji Mokhtar-Annaba Université, 2015.

## INTRODUCTION GENERALE

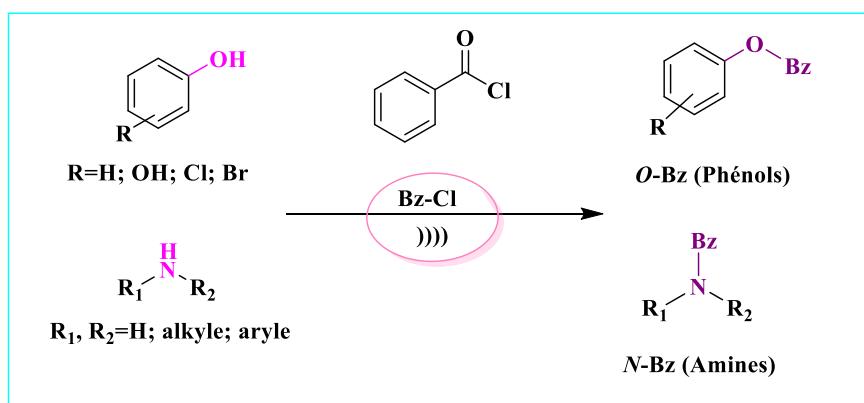
D'autre part, les  **$\alpha$ -aminophosphonates** jouent un rôle primordial dans le domaine de la chimie pharmaceutique et cosmétique. Ce type de molécules possède une large gamme d'activités biologiques, vu cette importance, une grande variété de méthodes a été présentée pour leurs préparation via les réactions multi-composants (RMCs) notamment la réaction de Kabachnik-Fields (phospha-Mannich). Cette réaction représente un bon choix pour la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates, elle implique la condensation d'une amine primaire ou secondaire, d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et un dialkylphosphite.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous développons un nouveau procédé vert pour la synthèse de ce type de molécules, via la réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions douces, catalysée par l'**hétéropolyanions** comme catalyseur écologique, efficace, respectueux de l'environnement et recyclable.

Ce manuscrit est divisé en deux parties, comportant chacune trois chapitres :

La première partie porte sur *la benzylation de diverses structures d'amines et de phénols sous irradiations ultrasoniques* :

- Le 1<sup>er</sup> chapitre de la partie, comporte une étude bibliographique sur la technique d'activation par ultrasons et leurs applications, ainsi que leurs influences sur les réactions chimiques en termes de temps et de rendements.
- Dans le 2<sup>ème</sup> chapitre de cette première partie, nous détaillons les nouvelles méthodes vertes de protection des fonctions décrites dans la littérature, notamment la fonction amine et hydroxyle.
- Dans le 3<sup>ème</sup> chapitre, une partie expérimentale avec les résultats obtenus sera présentée.

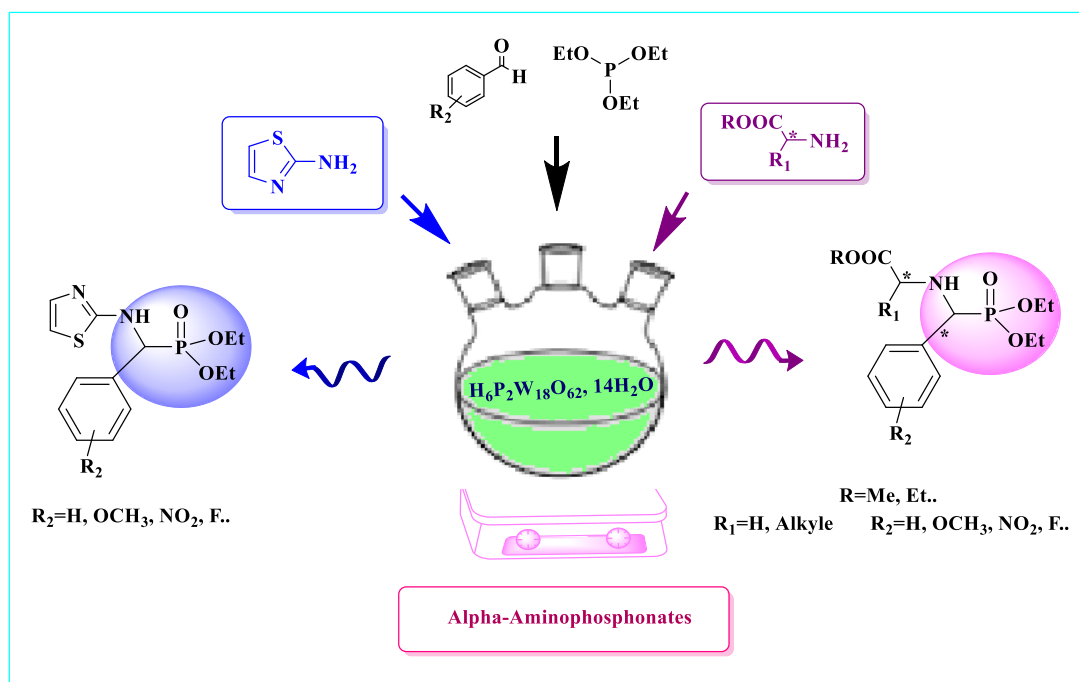


**Schéma 1.** Schéma synoptique de la première partie de la thèse.

## INTRODUCTION GENERALE

La deuxième partie comporte la synthèse et l'évaluation de l'activité antibactérienne des  $\alpha$ -aminophosphonates à partir de 2-aminothiazole et d'aminooesters.

- Le 1<sup>ème</sup> chapitre de cette partie sera dédié aux réactions multi-composantes, en développant leur importance en synthèse organique, notamment pour la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates.
- Dans le 2<sup>ème</sup> chapitre de cette partie, nous nous intéressons au neuvième principe de la chimie verte (la catalyse), suivi d'une petite recherche sur les hétéropolyanions en tant que catalyseurs verts.
- Dans le dernier chapitre, une partie expérimentale avec les résultats obtenus, ainsi qu'une étude cristallographique et une évaluation de l'activité antibactérienne seront présentées.



**Schéma 2.** Schéma synoptique de la deuxième partie de la thèse.

Nous terminons notre thèse par une conclusion générale et des perspectives.

# PARTIE I

*Benzoylation de Diverses Structures  
D'Amines et de Phénols  
sous Irradiations Ultrasoniques*



La chimie se retrouve toujours dans un défi de produire en quantité de plus en plus importante afin d'assurer le développement et le confort de l'humanité, tout en réduisant ses impacts sur l'environnement. Afin de régler ces problèmes, la chimie verte apporte des solutions plus ou moins satisfaisantes.

La chimie verte intègre des procédés de synthèse permettant de contribuer à un développement économiquement efficace et durable. De nouvelles approches ont été développées incluant des composants écologiques, avec une diminution des déchets toxiques, notamment les solvants organiques, qui sont utilisés en grande quantité.

Les solvants organiques sont nocifs suite à leur caractère volatil et inflammable, d'autres solvants alternatifs ont été proposés tel que l'eau et les liquides ioniques. Ainsi, le procédé sans solvant peut être bénéfique pour le déroulement d'une réaction.

Les réactions sans solvant, quand elles sont couplées à des techniques d'activation vertes tels que les micro-ondes et les ultrasons (Sonochimie), il en résulte des procédés efficaces et propres avec de notables améliorations du rendement énergétique par rapport aux méthodes classiques.

Depuis une trentaine d'années, de nombreux travaux ont montré que la sonochimie permet l'amélioration des conditions réactionnelles en termes de sélectivité, rendement, quantité de catalyseur utilisé ou temps, elle permet aussi d'apporter de nouvelles solutions pour la synthèse de nouvelles molécules à intérêt biologique.

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux ultrasons comme technique d'activation simple, efficace et verte, notamment pour la protection de diverses fonctions chimiques.

## 1. Cinquième principe de la chimie verte « Solvant plus sécuritaire » :

Un solvant organique est un liquide généralement inerte, son utilisation intervient dans différents stades d'une réaction chimique :

- ❖ Dans les interactions solvant-réactif et solvant-intermédiaire, par des effets de stabilisation permettant d'assurer le bon déroulement d'une réaction chimique.
- ❖ Dans la purification des produits synthétisés (extraction, chromatographie sur colonne, recristallisation...) et aussi dans le nettoyage d'équipements.
- ❖ Il assure également le contrôle des échanges thermiques lors d'une transformation chimique par une bonne évacuation de la chaleur dans le cas d'une réaction exothermique afin d'éviter le risque d'une explosion, ainsi que l'apport d'énergie nécessaire au milieu réactionnel dans le cas d'une réaction qui nécessite un chauffage.

En outre, les solvants organiques sont en général des composés organiques volatils (COV) qui se dispersent, ce qui présente un vrai danger à tous les niveaux, principalement sur le plan environnemental du fait que cette volatilité favorise la migration des substances dangereuses dans l'air atmosphérique qui provoque l'appauvrissement de la couche d'ozone stratosphérique, la contamination des sols et des eaux.

Les dangers des solvants organiques ne se limitent pas au niveau environnemental, ils peuvent causer également des dangers sur la santé humaine, leurs utilisations engendrent un dysfonctionnement de nombreux organes en particulier la peau, le rein, le foie, les systèmes nerveux central et périphérique, les poumons, ainsi l'exposition professionnelle régulière d'une femme enceinte provoque des malformations chez son enfant.<sup>8</sup> D'autre part, l'inflammabilité de certains solvants présente des risques d'incendie et d'explosion.

Face à ces dangers inquiétants, il devient indispensable de limiter l'utilisation de ces substances en les remplaçant par d'autres solvants alternatifs verts tels que l'eau, les liquides ioniques et le CO<sub>2</sub> supercritique, ou bien de procéder carrément sans solvant.

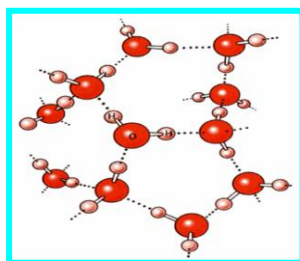
---

<sup>8</sup> Garlantézec, R.; Monfort, C.; Rouget, F.; Cordier, S. *Occup. Environ. Med.* **2009**, *66*, 456.

### 1.1. Synthèse organique dans l'eau :

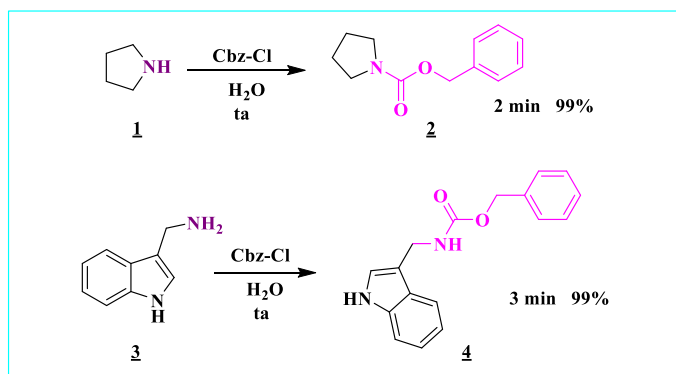
Depuis des années, les chimistes organiciens concentrent leurs efforts pour développer de nouvelles méthodologies de synthèse respectueuses de l'environnement, en utilisant des solvants non toxiques tel que l'eau.

L'eau est le solvant le plus vert qu'il soit, il s'agit en effet de la molécule la plus abondante sur terre et elle présente de nombreux avantages : elle n'est pas toxique, sans danger pour la santé, non inflammable. Evidemment, elle ne dissout pas la plupart des produits organiques, mais ceci peut constituer un effet bénéfique sur la vitesse et la sélectivité de certaines réactions chimiques. Ce solvant polaire possède une structure interne dominée par un réseau de liaisons hydrogène (liaisons-H) (**Figure 4**).



**Figure 4.** L'eau et son réseau de liaisons hydrogène (liaison-H).

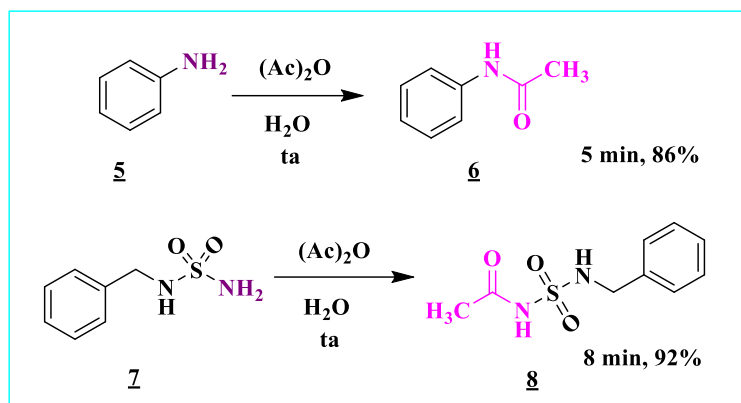
De nombreuses réactions ont été réalisées dans l'eau, notamment pour la protection de diverses fonctions organiques. Une simple méthode a été développée<sup>9</sup> pour la protection *N*-Cbz dans de l'eau à température ambiante. La conversion sans solvant, la chimio-sélectivité et les rendements élevés sont les avantages de cette méthode (**Schéma 3**).



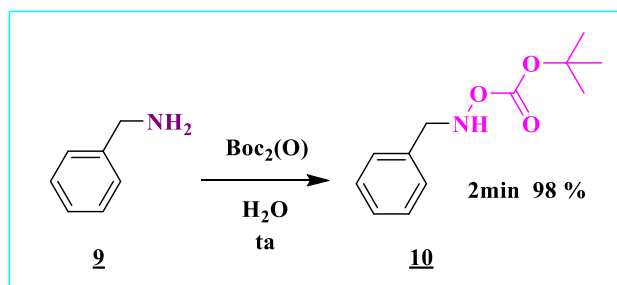
**Schéma 3.** Protection *N*-Cbz des amines dans l'eau.

<sup>9</sup> KattaVenkateswarlu1, K.; Vijitha, R. *Indian J Adv in Chem Sci.* **2014**, 3, 82.

Ouarna et al.<sup>10</sup> ont décrit une procédure d'acylation écologique, chimio-sélective et efficace des sulfonamides dans l'eau et sans catalyseur. Les dérivés *N*-Ac correspondants ont été obtenus avec de bons rendements, la simplicité et la facilité de préparation présentent les principaux avantages de cette méthode (Schéma 4).



La *N*-*tert*-butyloxycarbonylation d'amines dans l'eau a été rapportée par Chankeshwara et al.<sup>11</sup> Les dérivés *N*-Boc ont été formés avec d'excellents rendements sans aucun produit secondaire (Schéma 5).



## 1.2. Synthèse organique en présence des liquides ioniques :

Depuis deux décennies, les liquides ioniques (LI) sont devenus des solvants incontournables dans des domaines variés. Leur intérêt ne cesse de croître, cela s'explique par la nécessité de mettre au point des procédés plus respectueux de l'environnement.

<sup>10</sup> Ouarna, S.; K'tir, H.; Lakrou, S.; Ghorab, H.; Amira, A.; Aouf, Z.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Orient. J. Chem.* **2015**, *31*, 913.

<sup>11</sup> Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3259.

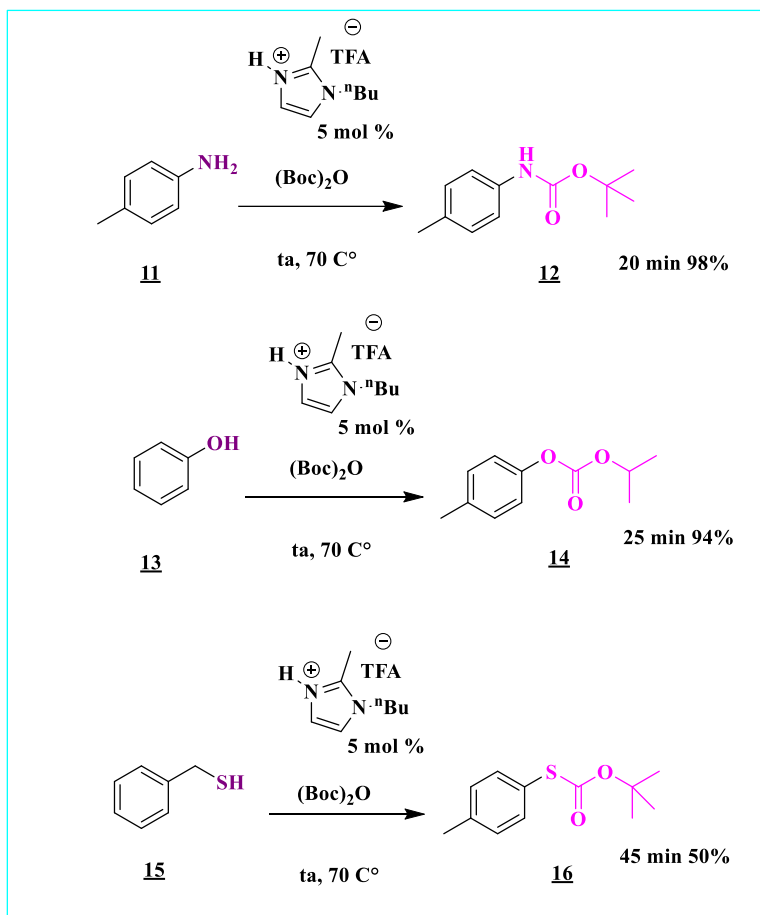
Les liquides ioniques présentent une association de cations et d'anions. Ils sont capables de dissoudre un grand nombre de composés organiques ou inorganiques, ils présentent également des effets de solvants particuliers par rapport aux solvants organiques classiques. Leurs propriétés physico-chimiques telles que la grande stabilité thermique, la bonne conductivité électrique, la viscosité raisonnable, le large domaine liquide, la faible tension de vapeur, la haute conductivité thermique, en font un milieu réactionnel vert intéressant pour la chimie permettant de travailler à haute température avec de bonne dispersion de la chaleur.<sup>12</sup>

Un protocole simple, rapide et sans solvant a été décrit par Majumdar et *al.*<sup>13</sup> pour la protection *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) à l'aide d'un liquide ionique protique de trifluoroacétate d'imidazolium. La stratégie de protection a été explorée avec succès pour les alcools, les phénols et les thiols à des températures élevées. Les acides aminés, les amino-esters et les aminoalcools optiquement purs ont été convertis de manière efficace en dérivés correspondants protégés par *N*-Boc avec d'excellents rendements sans racémisation au niveau du centre chiral (**Schéma 6**).

---

<sup>12</sup> Olivier-Bourbigou, H.; Vallee, C. *In Multiphase Homogeneous Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2005; Vol. 2, pp 413-431.

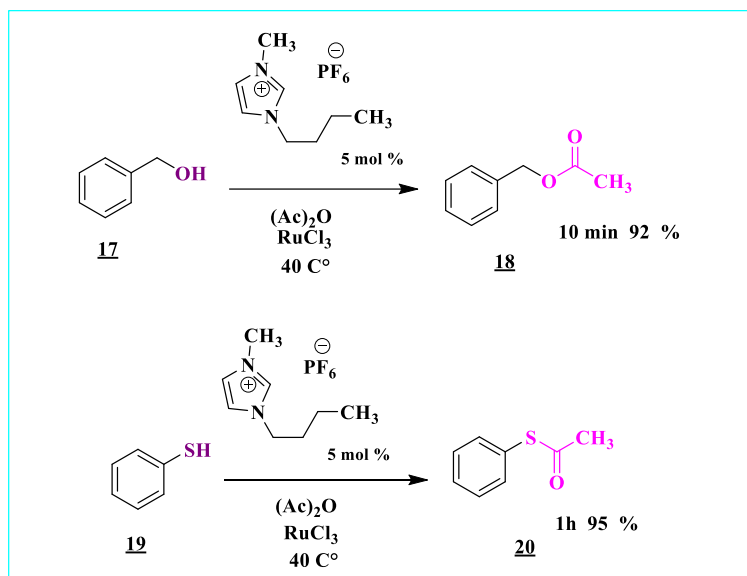
<sup>13</sup> Majumdar, S.; De, J.; Chakraborty, A.; Maiti, D. *RSC Adv.* 2014, 4, 24544.



**Schéma 6.** Protection Boc en présence d'un liquide ionique.

Xi et *al.*<sup>14</sup> ont rapporté l'acylation de divers alcools, phénols et thiols catalysée par le chlorure de ruthénium (III) dans des conditions douces (température ambiante) dans l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium ([bmim] [PF<sub>6</sub>]) (liquide ionique) (**Schéma 7**). Le liquide ionique et le catalyseur au ruthénium ont été recyclés au moins 10 fois.

<sup>14</sup> Xi, Z.; Hao, W.; Wang, P.; Cai, M. *Molecules*. **2009**, *14*, 3528.



**Schéma 7.** Acylation en présence d'un liquide ionique.

### 1.3. Synthèse organique sans solvants :

Les réactions chimiques effectuées sans solvant assurent une sécurité, une simplification des traitements, une excellente sélectivité, une certaine liberté à utiliser des températures relativement élevées (qui risquent d'être limités dans le cas d'utilisation d'un solvant en fonction de son point d'ébullition), ainsi qu'une réduction des coûts et des masses utilisés en éliminant le solvant ajouté d'habitude en grande quantité, de plus dans certains cas un ou plusieurs réactifs liquides peuvent agir comme solvant.<sup>15</sup>

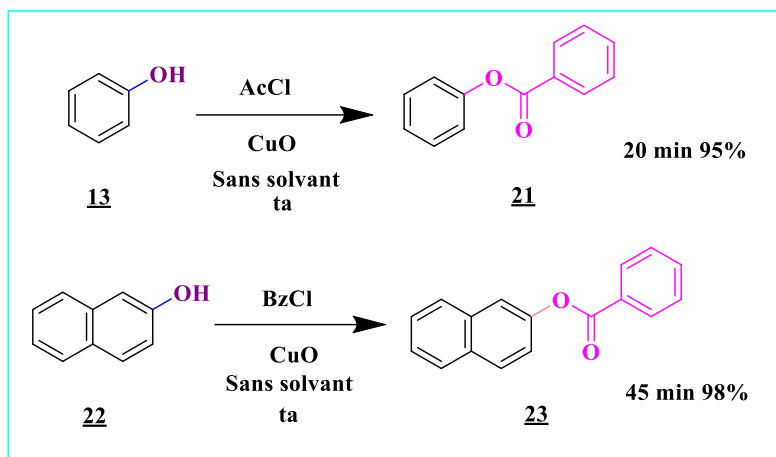
La chimie sans solvant a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature,<sup>16</sup> particulièrement en chimie des groupements protecteurs, pour la protection de certaines fonctions chimiques.

Meshram et *al.*<sup>17</sup> ont décrit la chimio-sélective acylation et benzylation de plusieurs structures d'alcools, phénols et amines en présence d'oxide de copper (CuO) comme catalyseur à température ambiante. Cette méthode permet l'obtention des produits protégés dans des temps courts avec des bons rendements (**Schéma 8**).

<sup>15</sup> a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, 7, 267; b) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.

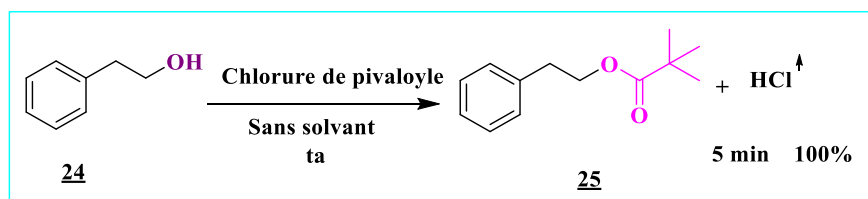
<sup>16</sup> Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9225.

<sup>17</sup> Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Int. J. Chem. Sci.* **2008**, 6, 1315.



**Schéma 8.** Acylation et Benzoylation des alcools, phénols et amines sans solvant.

Bhujanga Rao et *al.*<sup>18</sup> ont rapporté une simple méthodologie pour la protection de diverses structures d'alcools et de phénols sans solvant et sans catalyseur. Les principaux avantages de cette méthode sont des temps réactionnels courts, des rendements élevés et un simple traitement (**Schéma 9**).



**Schéma 9.** Protection des alcools sans catalyseur ni solvant.

## 2. Sixième principe de la chimie verte «Amélioration des rendements énergétiques» :

Le sixième principe de la chimie verte se résume à minimiser la quantité d'énergie nécessaire pour qu'une réaction chimique puisse atteindre son efficacité optimum, par la recherche de nouvelles techniques d'activation non conventionnelles principalement le chauffage par micro-ondes et la méthode sonochimique.

<sup>18</sup> Bhujanga Rao, Ch.; Chinnababu, B.; Venkateswarlu, Y. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8856.



## 2.1. Synthèse organique sous micro-ondes en absence des solvants:

Depuis les travaux de pionniers de Gedye<sup>19</sup> et Giguere,<sup>20</sup> qui ont montré la faisabilité de réactions en synthèse organique à l'aide de fours micro-ondes domestiques, plus de 1600 publications sont parues certifiant l'exceptionnel intérêt de cette technique comme cela est illustré par l'impressionnante progression du nombre de publications.

Les domaines d'application sont très étendus et concernent un large éventail de procédés en synthèse organique incluant la chimie hétérocyclique, la chimie organométallique, la radiochimie, la photochimie, la chimie combinatoire et chimie des groupements protecteurs.<sup>21</sup>

La plupart des publications décrivent d'importantes accélérations<sup>22</sup> lors d'utilisation de ce type de chauffage dans une grande gamme de réactions organiques, et tout particulièrement pour les procédés sans solvant. Le couplage entre les conditions de réactions sans solvant et irradiation par les MO amène de très nettes diminutions des temps de réaction, des améliorations en matière de conversion et parfois de sélectivité,<sup>23</sup> tout en profitant des avantages intrinsèques inhérents aux techniques de réactions sans solvant.

Les bénéfices les plus couramment mis en exergue consistent en des réactions extrêmement rapides (le plus souvent quelques minutes d'irradiation MO suffisent) du fait de l'obtention de températures élevées et homogènes, des degrés de pureté des produits améliorés grâce à leur court séjour à haute température et des rendements souvent bien meilleurs.

Les micro-ondes sont des radiations électromagnétiques qui se propagent dans l'espace et varient dans le temps. Ces ondes se situent dans la gamme d'hyperfréquences, leur effet thermique est basé sur l'absorption de l'énergie par un diélectrique.

<sup>19</sup> Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K. C.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.

<sup>20</sup> Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

<sup>21</sup> Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

<sup>22</sup> a) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synthesis*. **1998**, 1213; b) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9225.

<sup>23</sup> Langa, F.; De la Cruz, P.; De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Diez-Barra, E. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 373.

## Chapitre 1

### *Les techniques d'activation vertes*

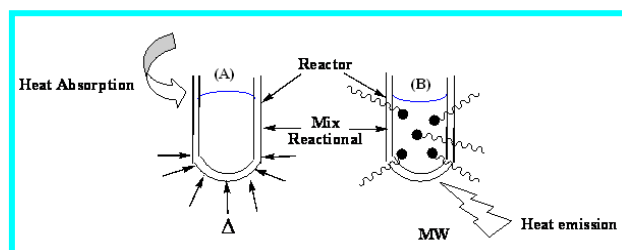


**Figure 5.** Four micro-ondes.

Le chauffage des produits soumis à des irradiations micro-ondes résulte des interactions entre les ondes et les matériaux. Il est apporté du fait d'une transformation en chaleur d'une partie de l'énergie contenue dans l'onde électromagnétique.

Les molécules polaires possèdent la propriété de pouvoir s'orienter dans un champ électrique selon le phénomène de polarisation dipolaire. En absence de champ, les dipôles sont orientés de manière aléatoire et les molécules ne sont soumises qu'au mouvement brownien sans aucune orientation préférentielle. S'ils sont soumis à un champ électrique continu, tous les dipôles s'orientent mutuellement selon le sens du champ, s'ils sont soumis à un courant alternatif, le champ électrique subit une inversion de sens à chaque alternance avec, comme conséquence, une tendance des dipôles à se mouvoir ensemble pour suivre le sens du champ. Une telle caractéristique induit des frottements et frictions des molécules qui se dissipent sous forme de chaleur.

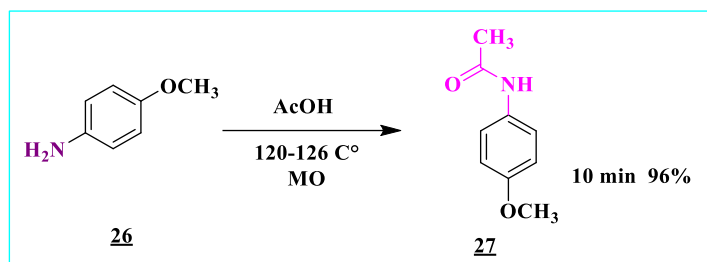
Ce mode de dissipation de chaleur au cœur de la matière résulte une répartition de chaleur bien mieux homogène que par chauffage classique qui offre un gradient de température important, surtout dans le cas des mauvais conducteurs thermiques (**Figure 6**). En fait, ces irradiations s'exercent instantanément dans toute la masse de la matière et non par diffusion progressive à partir de la surface, la température est immédiatement contrôlable par le réglage de l'intensité du champ électrique.



**Figure 6.** Chauffage sous micro-ondes.

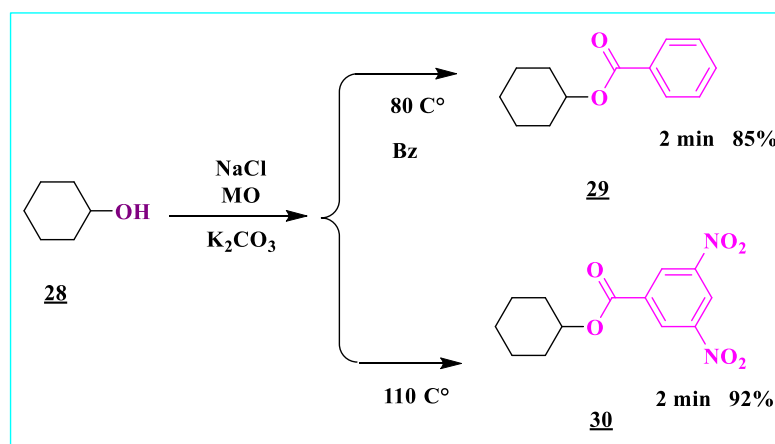
La synthèse sous micro-ondes émerge actuellement comme un outil susceptible de révolutionner la chimie.

Une étude vise à évaluer l'effet d'irradiation micro-ondes lors de l'acétylation de *p*-anisidine a été décrite par Chakraborty et *al.*<sup>24</sup> Les produits se forment facilement dans des temps de réaction courts, ce qui présente un avantage, cette méthodologie élimine également l'utilisation de solvant en excès (**Schéma 10**).



**Schéma 10.** Acylation du *P*-Anisidine sous micro-ondes.

Une benzoylation efficace en phase solide de phénols et d'alcools a été développée par Chakraborty et *al.*<sup>25</sup> sous irradiations micro-ondes, par deux agents de benzoylation (le chlorure de benzoyle et le 3,5-dinitrobenzoyl chloride). La réaction s'effectue dans un temps de réaction courts, avec de bons rendements par rapport aux méthodes de chauffage classique (**Schéma 11**).



**Schéma 11.** Benzoylation de phénols et d'alcools sous micro-ondes.

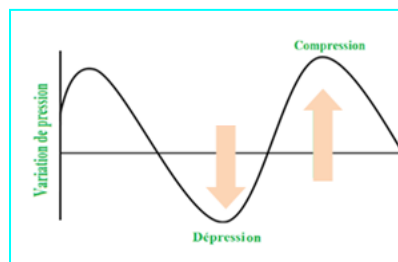
<sup>24</sup> Chakraborty, M.; Umrigar, V.; Parikh, A. P. *INT. J CHEM. REACT. ENG.*, **2008**, 6, 12.

<sup>25</sup> Chakraborty, S.; Saha, A.; Basu, K.; Saha, C. *Synth. Commun.*, **2015**, 45, 2331.

## 2.2. Technique d'activation par irradiations ultrasoniques:

### 2.2.1. Définition des ultrasons :

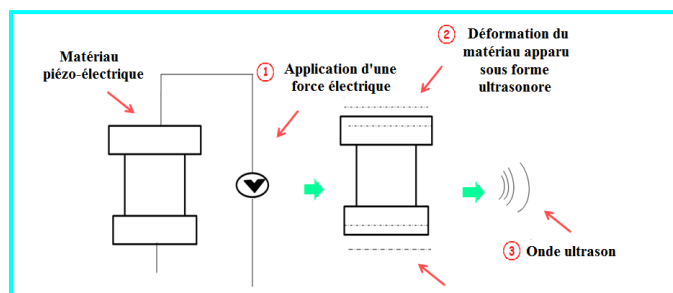
Les ultrasons sont des ondes mécaniques et élastiques, non électromagnétiques, de fréquences comprises entre 16 et 100 KHz. Ils possèdent les mêmes propriétés que les ondes sonores telles que la déformation du milieu dans lequel elles se propagent, entraînant un cycle de compression-dépression (**Figure 7**).



**Figure 7.** Onde ultrasonore sinusoïdale.

### 2.2.2. Création des ultrasons :

La génération des ultrasons repose sur un phénomène physique appelé effet piézoélectrique, découvert par les frères Pierre et Jacques Curie en **1880**.<sup>26</sup> Ce phénomène est propre à certains matériaux, il apparait à la surface de ces corps quand on les soumet à des pressions, des charges électriques (effet direct). L'effet inverse existe aussi, et fut découvert par G. Lippmann et les frères Curie en **1881**, l'application d'une tension électrique sur ces mêmes surfaces donne lieu à une déformation de ces matériaux, il y a là un moyen de transformation, un signal électrique en déformation mécanique et réciproquement : peut ainsi produire des ultrasons (**Figure 8**).



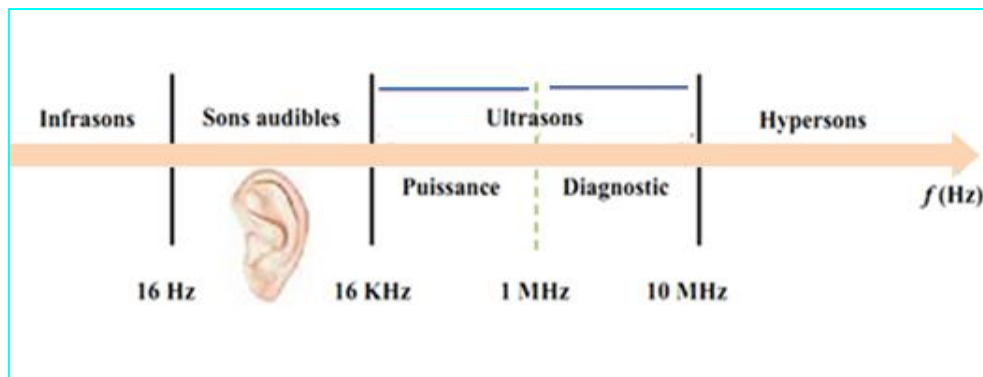
**Figure 8.** Production d'ultrasons à l'aide de matériaux piézoélectriques.

<sup>26</sup>Curie, J.; Curie, P. C. R. Acad. Sci. **1880**, 91, 294.

Le spectre sonore est généralement divisé en quatre intervalles définis en fonction de la fréquence de l'onde acoustique émise : les infrasons, les sons audibles, les hypersons et les ultrasons. Cette gamme peut être divisée en deux régions distinctes qui présentent chacune des intensités, des fréquences et des applications différentes : les ultrasons de puissance et les ultrasons de diagnostic.<sup>27</sup>

❖ **Les ultrasons de puissance**, sont de faible fréquence entre 16 KHz et 1MHz avec des intensités acoustiques qui varient approximativement de 0.1 W/cm<sup>2</sup> jusqu'à plusieurs KW/cm<sup>2</sup>, de ce fait, l'interaction de l'onde avec le milieu de propagation peut créer des modifications physico-chimiques irréversibles.

❖ **Les ultrasons de diagnostic**, ils possédant des faibles intensités à des hautes fréquences allant de 1 à 10 MHz, ces ultrasons sont utilisés pour leurs propriétés de propagation dans les milieux, ils n'entraînent aucune modification irréversible dans ces derniers (**Figure 9**).



**Figure 9.** Domaines du son en fonction de la fréquence.

### 2.2.3. Domaines d'applications des ultrasons :

Les ultrasons ont été découverts par Francis Galton aux *XIXe* siècles, ils ont été utilisés plus tard par les militaires lors de la première guerre mondiale pour repérer les sous-marins ennemis. Dans les années **60**, la médecine s'est emparée de cette technologie pour établir des diagnostics, par l'échographie, en effet une sonde envoie des ultrasons dans le corps permettant de visualiser les organes. Ils sont utilisés aussi pour détruire certaines tumeurs comme les tumeurs bénignes qui jusqu'à présent nécessitaient une intervention chirurgicale.

<sup>27</sup> Mason, T. J. *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood Ltd, London, 1991.

L'industrie alimentaire et pharmaceutique offre des possibilités multiples pour l'utilisation des ultrasons; citons le nettoyage de tissus ou de pièces métalliques, le perçage de trous, la coupe de matériaux durs, la soudure ultra-soniques, le dégazage de liquide, etc .... De plus, de nombreux animaux perçoivent certains ultrasons, inaudibles pour les hommes et les utiliser pour se repérer, se nourrir et communiquer.

Les ultrasons sont utilisés également en chimie, comme une technique d'activation des réactions chimique (la sonochimie), cette technique présente la science qui étudie les processus chimiques et physiques qui se produisent dans une réaction chimique en solution grâce à l'énergie apportée par les ultrasons. Elle est représentée schématiquement par quatre parenthèses « )))) », notée « US ».

#### **2.2.4. Phénomène de cavitation :**

Les effets observés en sonochimie ne sont pas liés à une interaction directe entre les ondes ultrasonores et les molécules du milieu, mais résultent du phénomène de cavitation acoustique:<sup>28</sup> la nucléation, croissance et implosion rapide de microbulles de cavitation.

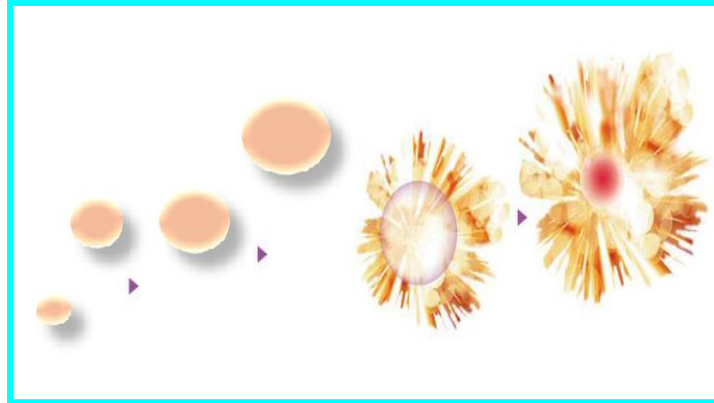
La propagation d'ondes ultrasonores dans un milieu fluide induit un mouvement des molécules le constituant autour de leur position d'équilibre qui permet de vaincre les forces de cohésion du liquide, et ainsi la nucléation de microbulles. Ces microbulles croissent en taille tout en se remplissant de gaz et de vapeur de liquide jusqu'à atteindre la taille de résonance; elles implosent alors violemment, concentrant localement l'énergie pour atteindre des conditions extrêmes en termes de température et pression.

Ces conditions extrêmes sont à l'origine de formation d'espèces chimiquement actives (par exemple les radicaux HO• et H• issus de la rupture homolytique de liaisons O-H lors de la sonolyse de l'eau) peuvent être étudiées grâce au rayonnement lumineux (de l'UV au proche IR) émis lors de l'implosion : la sonoluminescence.

Les spectres mesurés indiquent qu'un plasma (gaz partiellement ionisé) est formé, capable d'exciter des espèces chimiques présentes dans les bulles de cavitation, à l'interface bulle-solvant ou dans le liquide.

---

<sup>28</sup> Suslick, K. S. *Sonoluminescence and Sonochemistry*, Encyclopedia of Physical Science and Technology, 3rd Ed. R.A.Meyers (ed.); Academic Press, Inc.: San Diego, 2001.



**Figure 10.** Phénomène de cavitation.

### 2.2.5. Paramètres de cavitation :

Plusieurs paramètres peuvent être ajustés pour modifier le phénomène de cavitation, il se produira plus facilement s'il y a initialement du gaz dissous dans la solution, ou bien si la température est plus élevée.

En revanche, un liquide plus visqueux sera plus difficile à mettre en cavitation, et une augmentation de la fréquence des ultrasons diminue le nombre de bulles, car celles-ci ont moins de temps pour grossir.

### 2.2.6. Matériels utilisés à l'échelle du laboratoire :

Un dispositif produisant des ultrasons est fréquemment appelé transducteur possédant une technologie basée sur les propriétés des matériaux piézoélectriques permettant de convertir l'énergie électrique en énergie mécanique. Cette vibration mécanique est transmise dans le milieu liquide sous forme d'une onde ultrasonique.

A l'échelle du laboratoire il existe principalement deux types d'appareils pour appliquer les ultrasons :

❖ **Bain à ultrasons** : une cuve généralement en acier dont l'effet des ultrasons dépend de la position et de la forme du récipient contenant le milieu réactionnel dans le bain car elles interviennent dans le transfert d'intensité sonore entre l'eau de la cuve et la réaction. Il présente plusieurs avantages du fait qu'il est peu coûteux, ainsi que la distribution d'énergie dans le récipient immergé est relativement uniforme.



**Figure 11.** Bain à ultrasons.

❖ **Sonde à ultrasons:** un système fournissant de hautes intensités, il s'agit d'une pointe métallique vibrante plongée dans un liquide afin de mettre directement en contact le milieu réactionnel avec le transducteur.



**Figure 12.** Sonde à ultrasons.

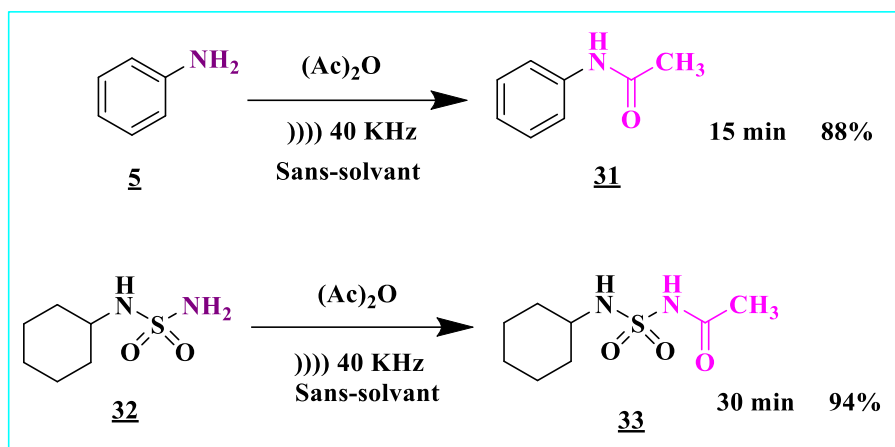
### **2.2.7. Avantages de la Sonochimie:**

La sonochimie permet d'accélérer considérablement les réactions chimiques, en effet en raison des conditions extrêmes de température et de pression qui règnent à certains endroits de la solution, certaines molécules peuvent se casser en divers composés plus élémentaires appelés radicaux. Ces radicaux peuvent alors se recombinaer avec d'autres molécules, pour former de nouveaux produits de réaction, d'une autre façon cela donne lieu à des coupures au niveau de certaines liaisons chimiques et la construction d'autres, ce qui permet d'accéder aux produits désirés. On peut dire alors que la sonochimie est un phénomène de nature radicalaire.

L'utilisation des ultrasons favorise des réactions chimiques à haut rendement sans apport de chaleur, de réactifs ou de catalyseurs plus ou moins toxiques pour l'environnement et minimisent la quantité de déchets, ce qui la rend compatible avec la chimie verte.

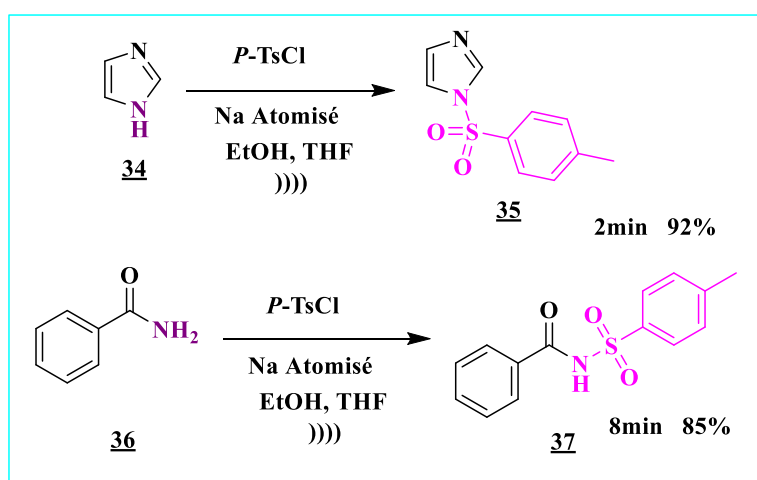


De nombreuses réactions ont été activées par ultrasons, notamment en chimie des groupements protecteurs. Un article récent<sup>29</sup> réalisé au sein de notre laboratoire décrit la *N*-acétylation des amines et sulfonamides sous irradiations ultrasoniques, avec l'anhydride acétique dans des conditions douces (sans solvant et sans catalyseur) (**Schéma 12**).



**Schéma 12.** *N*-Acétylation d'amines et sulfonamides sous ultrasons.

Un procédé simple, facile et efficace pour la *N*-sulfonylation des amines, imides, amides et anilides<sup>30</sup> utilisant le *p*-TsCl en présence de sodium atomisé dans un mélange d'EtOH-THF sous ultrasons. Cette méthode est rapide, douce, peu coûteuse, se fait avec les rendements élevés et des temps relativement courts (2 à 8 minutes) (**Schéma 13**).



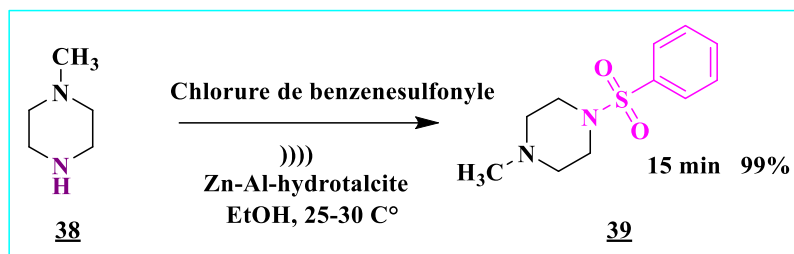
<sup>29</sup> Bouasla, R.; Bechlem, K.; Belhani, B.; Grib, I.; Aouf, N.; Berredjem, M. *Orient. J. Chem.*, **2017**, *33*, 1454.

<sup>30</sup> Pasha, M. A.; Khan, R-u.; Shrivatsa, N. *Ultrason Sonochem*, **2015**.

Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.01.018>

**Schéma 13.** *N*-Sulfonylation des amines, imides, amides et anilides sous ultrasons.

Mokhtar et *al.*<sup>31</sup> ont réalisé la *N*-sulfonylation des amines sous irradiation par ultrasons en utilisant le Zn-Al-hydrotalcite comme catalyseur doux et efficace. Les produits ont été isolés avec de bons rendements et une pureté élevée (**Schéma 14**).



**Schéma 14.** *N*-Sulfonylation catalysée des amines sous ultrasons.

### 3. Conclusion :

Ces dernières années, l'intérêt croissant porté aux considérations environnementales et à la sécurité des procédés pose la question de l'utilisation de solvants nocifs, mais aussi de la quantité d'énergie investie dans les procédés chimiques.

Dans ce chapitre, nous avons présenté les résultats d'une recherche bibliographique sur les technologies innovantes (ultrasons et micro-ondes) et des solvants alternatifs plus respectueux de la santé et de l'environnement.

Certaines études montrent une plus grande efficacité énergétique pour ces deux techniques d'activation (ultrasons et micro-ondes), notamment lorsqu'ils sont couplés dans des conditions réactionnelles sans solvant. Ils présentent l'avantage de minimisation des temps de synthèse, une amélioration des rendements, ainsi qu'une chimio-sélectivité accrue dans certains cas. De plus, l'énergie apportée est plus ciblée et sans réseau de distribution, il permet également d'éviter le risque d'une décomposition des matières chimiques ou une apparition de réactions parasites lors d'un chauffage classique.

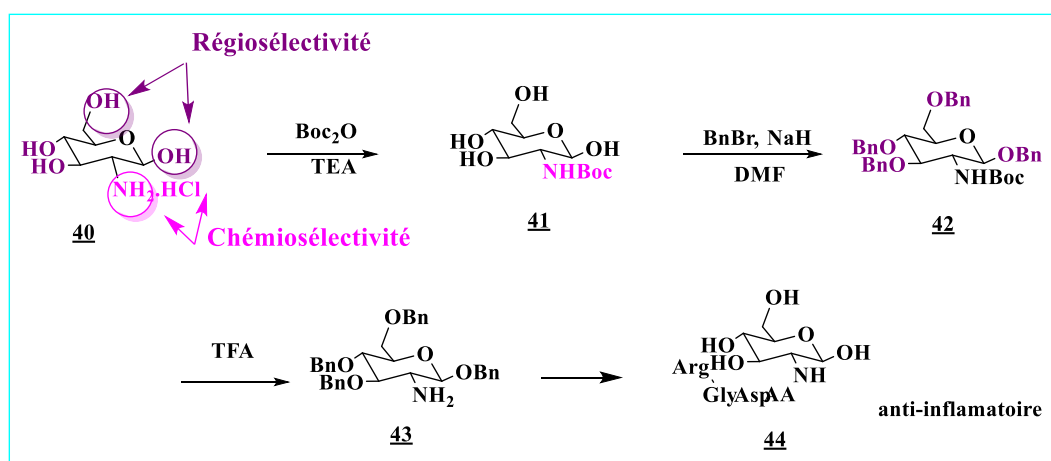
Dans ce chapitre nous utilisons la technique d'activation par irradiations ultrasoniques pour la *N* et *O* protection.

<sup>31</sup> Mokhtar, M.; Saleh, T. S.; Ahmed, N. S.; Al-Thabaiti, S. A.; Al-Shareef, R. A. *Ultrason Sonochem.* **2011**, *18*, 172.

Chimie des Groupements Protectors

La synthèse de molécules complexes et multifonctionnelles nécessite des méthodes multi-étapes avec des conditions réactionnelles différentes à chaque étape. Les groupements fonctionnels présents dans les molécules de départ peuvent être compétitifs vis-à-vis d'un même réactif présentant ainsi des problèmes de chimio/régiosélectivité, ce qui complique le déroulement de la synthèse. L'introduction d'un groupement protecteur dans ces molécules permet le contrôle de la sélectivité d'une réaction chimique, ce dernier entraîne une modification structurale dans la molécule considérée en masquant temporairement une de ses fonctions chimiques, la fonction est donc bloquée.<sup>32</sup>

Par exemple, suite aux problèmes de chimio/régiosélectivité, la synthèse de certains dérivés de glucosamine<sup>33</sup> (anti-inflammatoire) se fait selon trois étapes (protection de la fonction amine par le Boc, benzylation des fonctions OH, et la déprotection) (**Schéma 15**).



**Schéma 15.** Synthèse des glycopeptides dérivés de glucosamine.

Dans ce chapitre nous allons présenter un aperçu bibliographique sur la protection de la fonction amine et hydroxyle qui feront l'objet de notre travail par la suite.

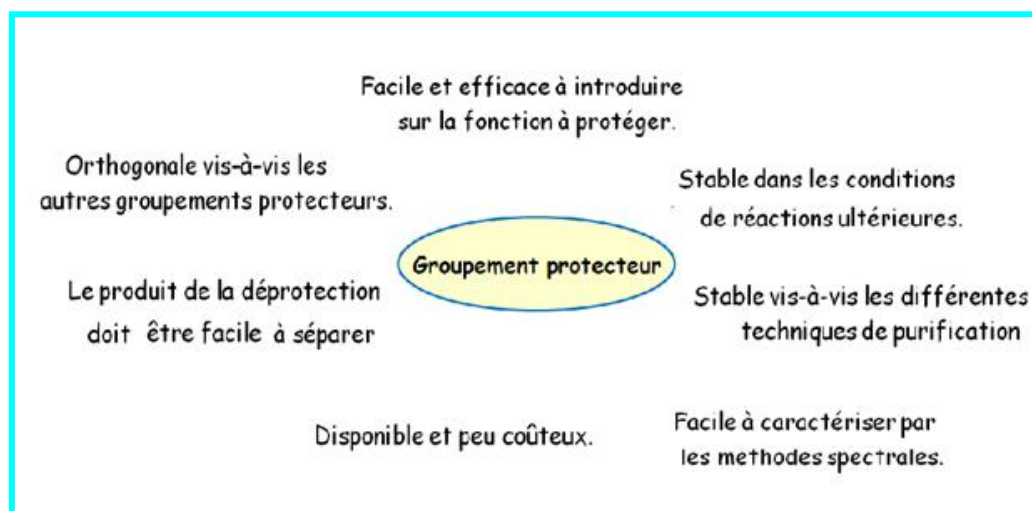
<sup>32</sup> a) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, George ThiemeVerlag, New York, 3rd ed., 2004. c) Pearson, A. J.; Roush, W. R. *Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, New York, 1999.

<sup>33</sup> Xu, G.; Wang, X.; Zhang, M.; Zeng, L.; Li, H.; Gao, P.; Zhang, J. *Med. Chem.* 2014, 4, 6.

## 1. Groupements protecteurs en synthèse organique :

Depuis des années, un axe de recherche s'est développé pour la conception de nouvelles méthodes pour la protection et la déprotection des fonctions chimiques afin de bloquer les réactions non-voulues au cours des synthèses multi-étapes, ce qui facilite la synthèse de nouvelles molécules ayant une importance sur le plan chimique et biologique.

Avant d'introduire un groupement protecteur sur une molécule, il est nécessaire de bien choisir ce dernier, ce choix dépend de certaines particularités (**Figure 13**).



**Figure 13.** Caractéristiques d'un groupement protecteur.

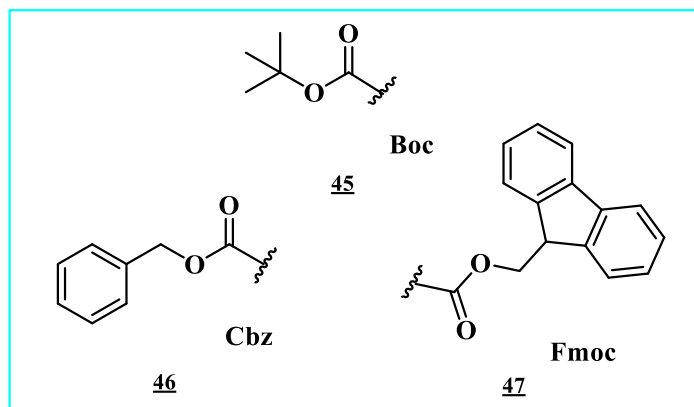
## 2. Protection de la fonction amines :

Les amines sont une classe de composés dérivés de l'ammoniaque, dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont remplacés par un substituant organique. La particularité des amines vient du doublet d'électrons libres de l'atome d'azote. Les amines sont des bases de Lewis, elles sont en général nucléophiles. Les amines secondaires sont de meilleurs nucléophiles que les amines primaires car l'azote est enrichi en électrons par l'effet inducteur donneur des groupes alkyles. Les amines tertiaires devraient être de meilleurs nucléophiles que les amines secondaires, mais l'encombrement autour de l'atome d'azote est tel que l'azote devient moins nucléophile.

La protection des amines consistera à placer un groupe attracteur d'électron pour attirer le doublet libre de l'azote.

### 2.1. Protection sous forme carbamate :

Les carbamates ou uréthanes représentent une famille de composés organiques porteur d'une fonction R-HN-(C=O)O-R'. Il s'agit en fait d'esters substitués de l'acide carbamique ou d'un amide substitué. Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse vis-à-vis de la fonction amine sont : le benzyloxycarbonyle (**Cbz**), le 9-fluorénylméthoxyloxycarbonyle (**Fmoc**) et le *tert*butyloxycarbonyle (**Boc**) (Schéma 16).



**Schéma 16.** Principaux groupements protecteurs de la fonction amine.

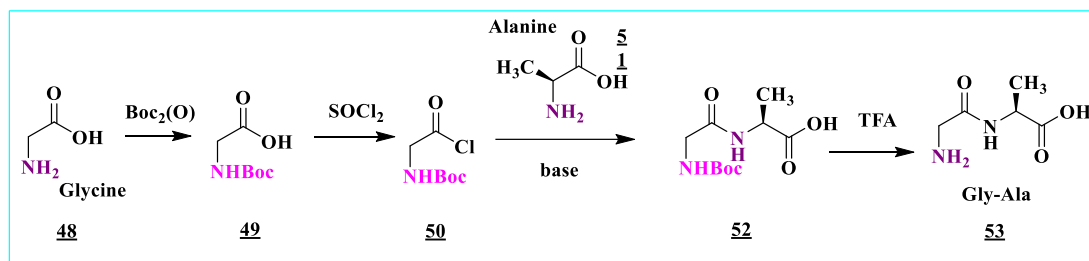
#### 2.1.1. *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) :

Lors d'une synthèse multi-étape, la protection d'une fonction amine via sa conversion en carbamate de *tert*-butyle, constitue généralement la première option. En raison des propriétés attractives des dérivés *N*-Boc obtenus, la protection *N*-Boc<sup>35</sup> a été introduite à la fin des années 50 et rapidement appliquée dans le domaine de la synthèse peptidique, ce groupement a été appliqué en phase solide pour la protection temporaire du groupe  $\alpha$ -amino.

Par exemple pour produire le dipeptide Gly-Ala,<sup>36</sup> l'acide aminé L-alanine est traité avec le Boc<sub>2</sub>O, le L-alanine protégé (*N*-Boc) obtenu est mis en solution avec le chlorure d'acide à l'aide de SOCl<sub>2</sub>. L'intermédiaire protégé réagit avec le L-valine en présence d'un excès de base, formant ainsi la liaison amide clé. La dernière étape pour obtenir le dipeptide consiste à déprotéger l'amine protégée avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) (Schéma 17).

<sup>35</sup> Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4427.

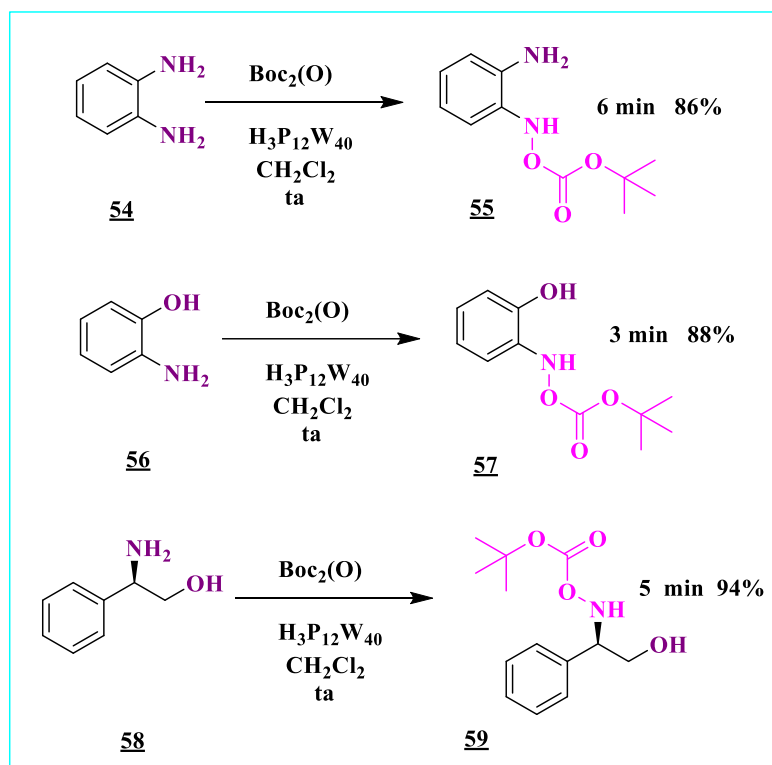
<sup>36</sup> a) Kent, S. B. H. *Annu Rev of Biochem.* **1988**, 57, 957; b) Bodzansky, M. *Principles of Peptide Synthesis*, Springer, **1993**.



**Schéma 17.** Synthèse peptidique utilisant le groupement protecteur Boc.

Récemment, en dehors du champ peptidique, l'utilisation du groupement Boc a connue une progression importante. Il est désormais classé comme un des groupements protecteurs d'amines les plus couramment utilisés.<sup>37</sup> Le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc<sub>2</sub>O) est un excellent réactif pour la préparation de toutes sortes de dérivés *N*-Boc.<sup>38</sup>

Heydari *et al.*<sup>39</sup> ont développé une méthode efficace pour la *N-tert*-butoxycarbonylation des amines primaires et secondaires dans un milieu hétérogène en utilisant le di-*tert*-butyle dicarbonate en présence d'hétéropolyacide H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (**Schéma 18**).



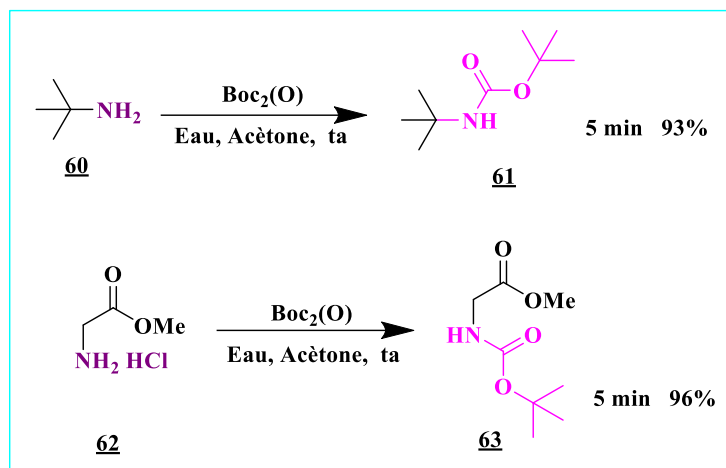
<sup>37</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed., Wiley, Hoboken, **2007**, Chapter 7.

<sup>38</sup> a) Pope, B. M.; Yamamoto, Y.; Tarbell, D. S. *Org. Synth., Coll.* **1988**, 4, 418; b) Moroder, L.; Hallett, A.; Wunsch, E.; Keller, O.; Wersin, G. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1976**, 357, 1651.

<sup>39</sup> Heydari, A.; Shiroodi, R. K.; Hamadi, H.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5865.

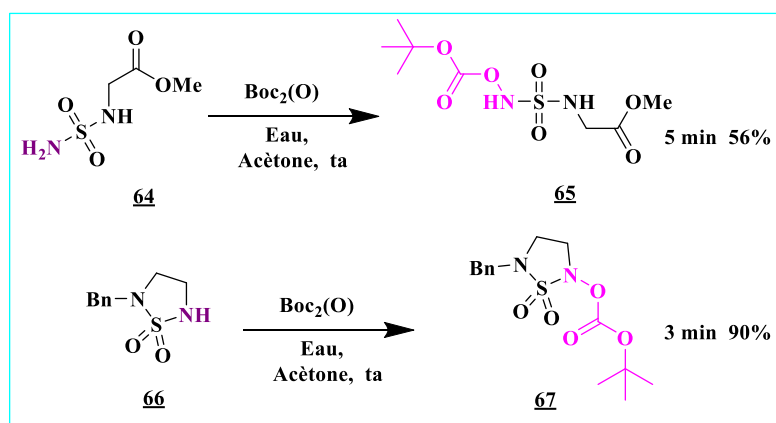
**Schéma 18.** Protection catalysée *N*-Boc des amines.

Dans le cadre de la chimie verte, une contribution réalisée au sein de notre laboratoire<sup>40</sup> porte sur la protection d'amines secondaires et primaires et des aminoesters dans l'eau (Schéma 19).



**Schéma 19.** Protection des *N*-Boc amines et aminoesters dans l'eau.

Dans le même travail, des cyclosulfamides et diverses structures de sulfamides dérivés d'aminoesters ont été protégés sous les mêmes conditions par le groupement  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (Schéma 20).



**Schéma 20.** Protection des *N*-Boc des sulfamides cycliques et aliphatiques dans l'eau.

La déprotection *N*-Boc s'effectue dans des conditions acides (en présence du TFA).<sup>41</sup> (Schéma 21).

<sup>40</sup> Cheraïet, Z.; Ouarna, S.; Hessainia, S.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *ISRN Org Chem.* **2012**, 2012, 8.

## Chapitre 2

### Chimie Des Groupements Protecteurs

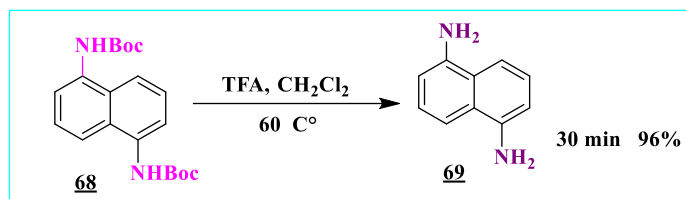


Schéma 21. Déprotection *N*-Boc des amines dans TFA.

Récemment, de nombreuses méthodes vertes ont été décrites pour la déprotection *N*-Boc dans la littérature. Nous citons les deux exemples suivants:<sup>42</sup> (Schéma 22).

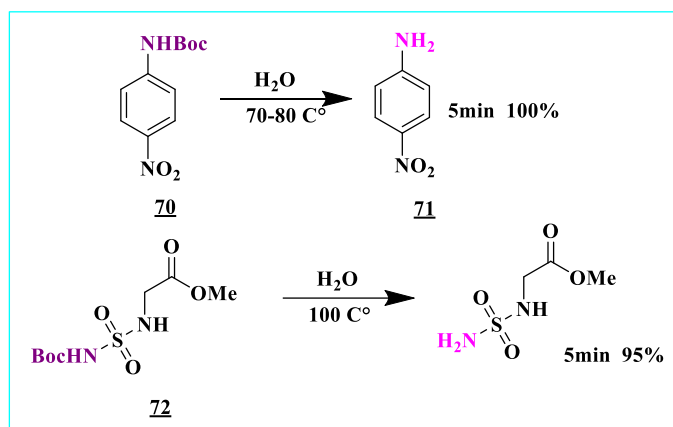


Schéma 22. Déprotection *N*-Boc des amines dans l'eau.

Une déprotection sélective des sulfamides et amines<sup>43</sup> linéaires et cycliques, a été réalisée par traitement avec l'hétéropolyacide (catalyseur vert), ce catalyseur est facilement récupérable et réutilisable (Schéma 23).

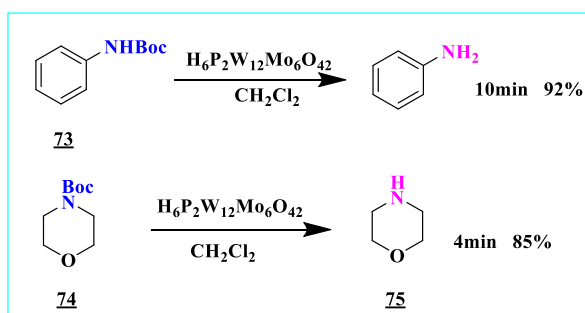


Schéma 23. Déprotection catalysée *N*-Boc des amines.

<sup>41</sup> Srinivasan, N.; Yurek-George, A.; Ganasan, A. *Mol Divers.* **2005**, *9*, 291.

<sup>42</sup> Cheraïet, Z.; Ouarna, S.; Zoubir, J.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Int J Chem.* **2012**, *4*, 73.

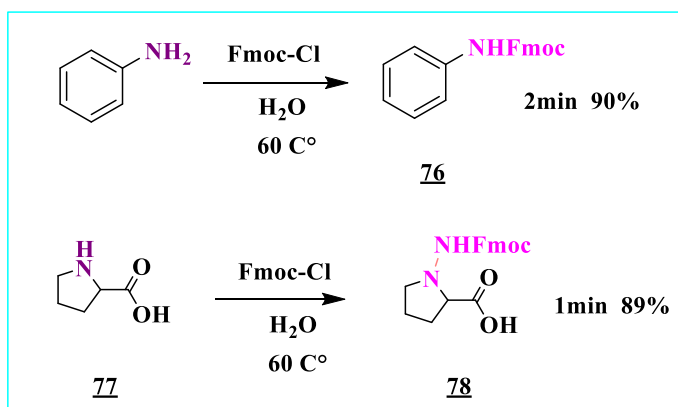
<sup>43</sup> Belghiche, R.; Cheraïet, Z.; Berredjem, M.; Abbessi, M.; Aouf, N-E. *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 305.



### 2.1.2. Le 9-fluorénylméthoxycarbonyl (Fmoc):

Le groupement protecteur Fmoc a été introduit en 1970 par Carpino et Han.<sup>44</sup> Il est largement utilisé dans la synthèse peptidique en phase solide et en solution, en raison de sa stabilité vis-à-vis de l'acide et de sa responsabilité vis-à-vis de la base, l'ester de chloroformiate (Fmoc-Cl) est souvent utilisé traditionnellement pour son incorporation.<sup>45</sup> Des exemples ont été rapportés dans la littérature au sujet de la protection d'amines par le groupement protecteur Fmoc en utilisant des agents acides et des agents basiques généralement en quantité stoechiométrique, ainsi que des catalyseurs et des solvants organiques toxiques.<sup>46</sup>

Récemment, certains protocoles environnementaux ont été développés pour la protection de la fonction amine par le groupement Fmoc sous des conditions réactionnelles douces. Dans le cadre de la chimie verte, une stratégie simple et efficace pour la protection *N*-Fmoc d'une série d'amines aliphatiques et aromatiques, acides aminés et aminoalcools a été rapportée,<sup>47</sup> dans l'eau et en absence de catalyseurs (**Schéma 24**).



**Schéma 24.** Protection *N*-Fmoc des amines dans l'eau.

<sup>44</sup> Carpino, L. A.; Han, G. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5748.

<sup>45</sup> a) Albericio, F. *Biopolymers*, **2000**, *55*, 123; b) Carpino, L. A.; Chao, H. G.; Beyrman, M.; Bienert, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2635; c) Carpino, L. A. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401; d) Anderson, G. W.; McGregor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 6180.

<sup>46</sup> a) Perron, V.; Abbott, S.; Moreau, N.; Lee, D.; Penney C.; Zacharie, B. *Synthesis*. **2009**, 283; b) Katritzky, A. R.; Abo-Dya, N. E.; Abdelmajeid, A.; Tala, S. R.; Amine M. S.; El-Feky, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 596; c) Helgenand, C.; Bochet, C. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2483; d) Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Najera C.; Soriano, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1817.

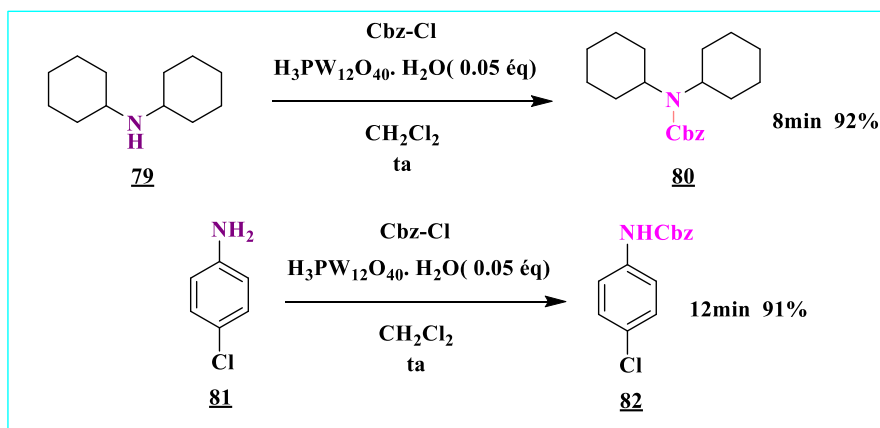
<sup>47</sup> Gawende, M. B.; Branco, P. S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3355.

Le Fmoc est stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, dans des conditions particulières, il peut être clivé par traitement avec H<sub>2</sub>/Pd/C, dans un mélange d'AcOH/MeOH, une déprotection avec pipéridine (20%) dans le DMF est possible.

### 2.1.3. Le benzyloxycarbonyle (Cbz) :

Le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) est un des groupements protecteurs de la fonction amine le plus courant, il est assez stable dans des conditions relativement acides et basiques douces. En raison de cette stabilité, le groupe Cbz est orthogonal à de nombreux autres groupements protecteurs d'amines courants et est donc largement utilisé dans de nombreuses transformations synthétiques. Une myriade de procédures a été décrite dans la littérature concernant la protection de la fonction amine par le Cbz, tels que LiHMDS en tant que base dans le THF-HMPA comme solvant,<sup>48</sup> cyclodextrine en milieu aqueux,<sup>49</sup> acide silice sulfurique,<sup>50</sup> le (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O dans des conditions sans solvant,<sup>51</sup> l'iode<sup>52</sup> ect...

Vanlaldinpuia et al.<sup>53</sup> ont rapporté une méthode efficace de protection des amines aliphatiques et aromatiques par le Cbz par réaction entre le chloroformiate de benzyle en présence de quantités catalytiques d'acide dodécawngstophosphorique hydraté (**Schéma 25**).



**Schéma 25.** Protection catalytique N-Cbz des amines.

<sup>48</sup> Hernández, J. N.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590.

<sup>49</sup> Pavan Kumar, V.; Somi Reddy, M.; Narender, M.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rama Rao, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 63.

<sup>50</sup> Gawande, M. B.; Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8170.

<sup>51</sup> Chinni Mahesh, M.; Narasimhulu, M.; Reddy, T. S.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 55.

<sup>52</sup> Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S. R. I. *J Iran Chem Soc.* **2007**, *4*, 370.

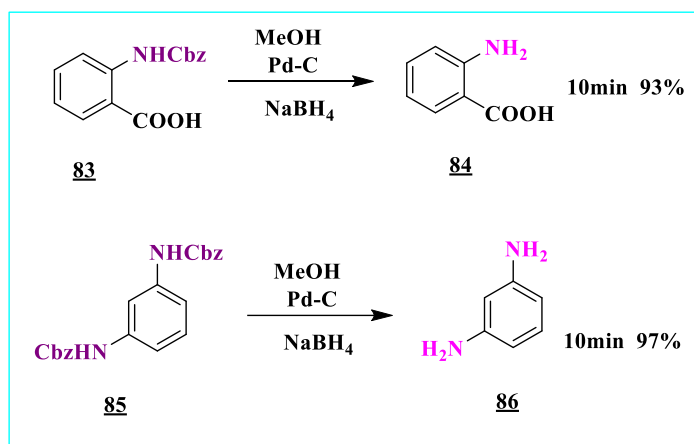
<sup>53</sup> Vanlaldinpuia, K.; Sema, H. A.; Rokhum, L.; Bez, G. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 228.

## Chapitre 2

### Chimie Des Groupements Protecteurs

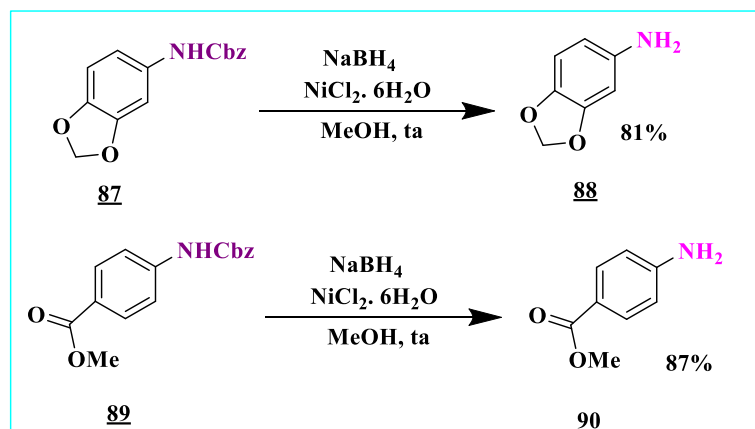
Malgré les nombreuses méthodes utilisées pour la déprotection du groupement Cbz décrites dans la littérature,<sup>54</sup> le plus souvent elles sont effectuées dans des conditions hydrogénéolytiques en utilisant des catalyseurs métalliques.

Récemment, Sultane et *al.*<sup>55</sup> ont rapporté une méthode pratique, facile et rapide pour la déprotection de *N*-Cbz en utilisant NaBH<sub>4</sub> et Pd-C catalytique dans le méthanol (**Schéma 26**).



**Schéma 26.** Déprotection *N*-Cbz des amines.

Un nouveau protocole a été mis au point<sup>56</sup> pour la déprotection *N*-Cbz et *O*-Cbz par le borure de nickel généré in situ à partir de NaBH<sub>4</sub> et NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O dans du méthanol (**Schéma 27**).



**Schéma 27.** Déprotection catalytique du Cbz.

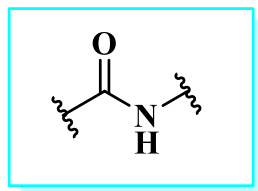
<sup>54</sup> Wuts, P. G. M.; T. W. *Greene Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edn., Wiley Interscience, Hoboken, **2006**, pp. 773-789.

<sup>55</sup> Sultane, P. R.; Mete, T. B.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2067.

<sup>56</sup> Saroha, M.; Aggarwal, K.; Bartwal, G.; Khurana, J. M. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 2231.

## 2.2. Protection sous forme amide :

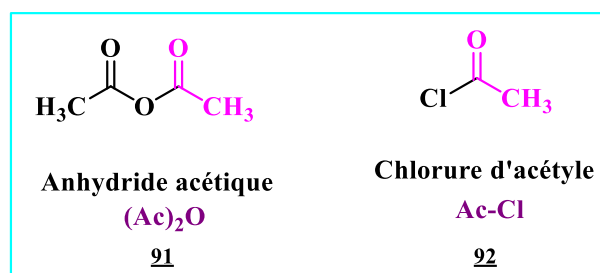
La fonction amide est présente dans plusieurs familles de molécules, notamment les biomolécules (peptides). Elle est responsable de la liaison peptidique entre les différents acides aminés qui forment les protéines (**Schéma 28**).



**Schéma 28.** Fonction amide.

### 2.2.1. Acétylation des amines (Ac) :

Les amines peuvent être protégées sous forme d'amide par acétylation, qui est un procédé courant en synthèse organique car il fournit un moyen efficace et peu coûteux pour protéger une fonction amine lors d'une synthèse multi-étapes.<sup>57</sup> L'anhydride acétique et le chlorure d'acétyle sont généralement les plus utilisés comme agent d'acétylation, en présence d'acide<sup>58</sup> ou d'une base.<sup>59</sup>



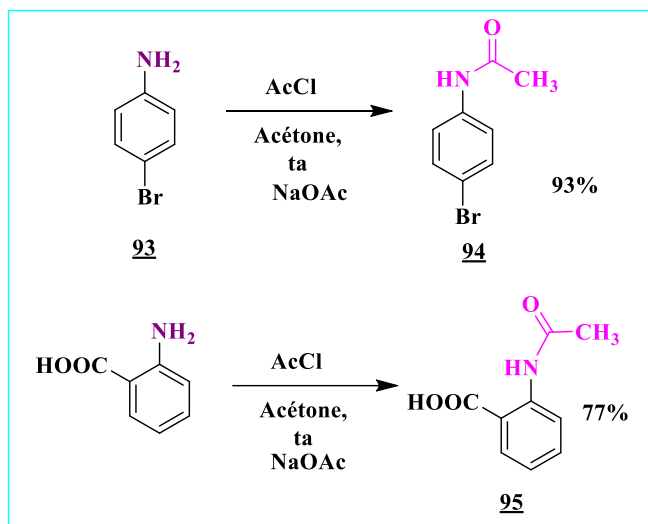
**Schéma 29.** Principaux agents d'acétylation.

<sup>57</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edn., Wiley & Sons, New York, **1999**; b) Kociński, P. J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, New York, **1994**.

<sup>58</sup> a) Chen, C.-T.; Kuo, J.-H.; Li, C.-H.; Barhate, N. B.; Hon, S.-W.; Li, T.-W.; Chao, S.-D.; Liu, C.-C.; Li, Y.-C.; Chang, I.-H.; Lin, J.-S.; Liu, C.-J.; Chou, Y.-C. *Org Lett.* **2001**, *3*, 3729; b) Procopiou, P. A.; Baugh, S. P. D.; Flack, S. S.; Inglis, G. G. *A. J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2342; c) Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2611; d) Chauhan, K. K.; Frost, C. G.; Love, I.; Waite, D. *Synlett.* **1999**, 1743; e) Zhou, H.; Pendri, A.; Greenwald, R. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7559; f) Bhaskar, P. M.; Loganathan, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2215; g) Li, T.-S.; Li, A. -X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 1913; h) Chavan, S. P.; Anand, R.; Pasupathy, K.; Rao, B. S. *Green Chem.* **2001**, *3*, 320; i) Kumar, P.; Pandey, R. K.; Bodas, M. S.; Dangare, M. K. *Synlett.* **2001**, 206; j) Sabitha, G.; Reddy, B. V. S.; Srividya, R.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2311; k) Orita, A.; Tanahashi, C.; Kakuda, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2877.

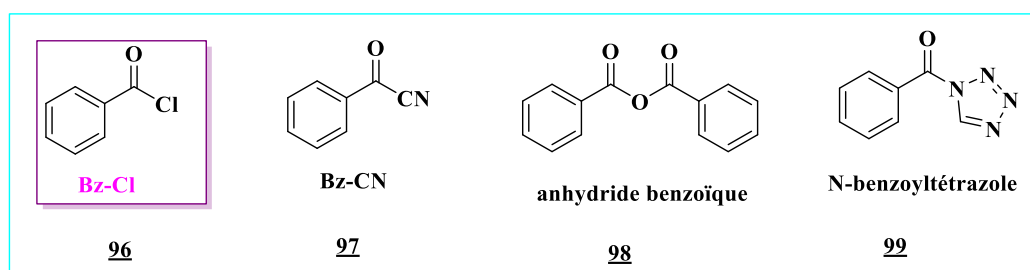
<sup>59</sup> a) Vedejs, E.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3358; b) Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5702; c) D'Sa, B. A.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2963; d) Yadav, V. K.; Babu, K. G.; Mittal, M. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 7047; e) Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Laupya, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4261.

Une nouvelle méthodologie rapportée par Basu et *al.*<sup>60</sup> illustre l'acétylation d'amines primaires et d'acides aminés via le chlorure d'acétyle dans des conditions faiblement basiques en présence d'acétate de sodium (NaOAc). Il s'agit d'une transformation chimique verte potentiellement utile dans laquelle la réaction a lieu dans des conditions respectueuses de l'environnement (**Schéma 30**).



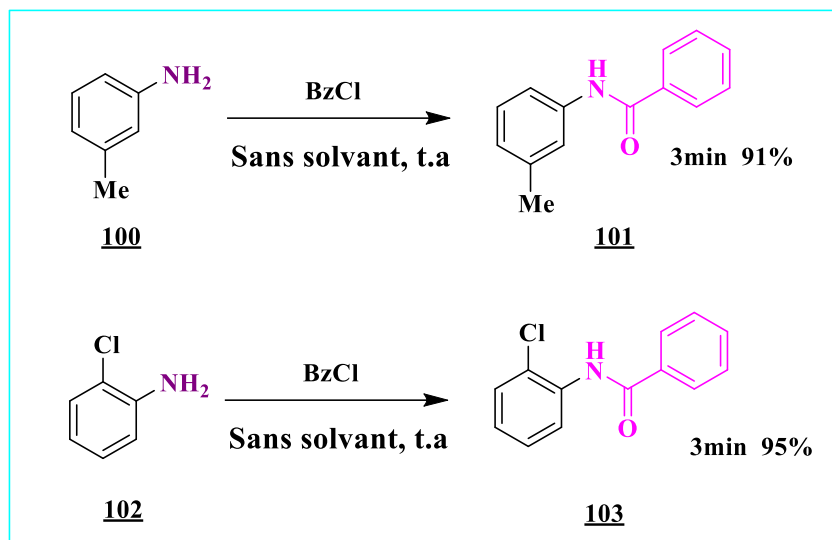
### 2.2.2. Benzoylation des amines (Bz) :

La benzoylation est l'une des méthodes de protection des plus utilisées, un certain nombre de réactifs peut être utilisé pour cette réaction, tel que l'anhydride benzoïque, le *N*-benzoyltétrazole, le cyanure de benzyle (Bz-CN) et le chlorure de benzyle (Bz-Cl), ce dernier est largement utilisé en raison de certaines propriétés liées à sa disponibilité et son faible coût (**Schéma 31**).



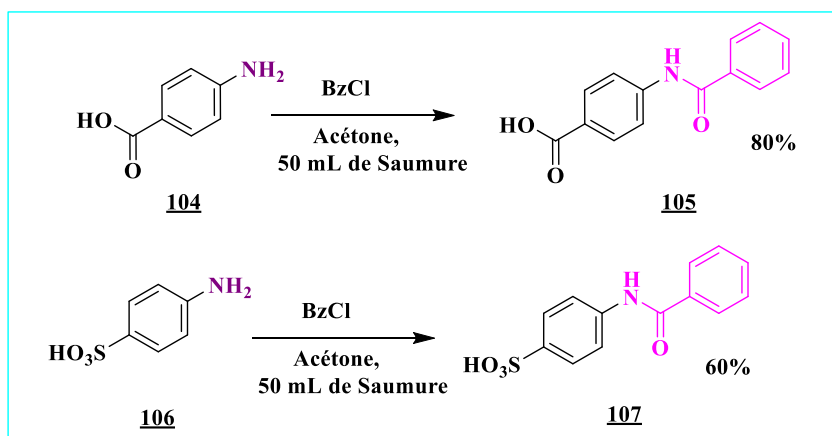
<sup>60</sup> Basu, K.; Chakraborty, S.; Sarkar A. K.; Saha, C. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 607.

De nombreux procédés de benzylation d'amines ont été décrits, Ghosh et *al.*<sup>61</sup> ont décrit la benzylation de diverses structures d'amines avec le chlorure de benzoyle sans catalyseur ni solvant. L'efficacité de cette méthode permet l'obtention des amines *N*-protégées dans des temps courts avec de bons rendements (**Schéma 32**).



**Schéma 32.** *N*-Benzoylation d'amines par le chlorure de benzoyle (BzCl).

Saha et *al.*<sup>62</sup> ont utilisé une solution saturée de NaCl pour effectuer la benzylation d'amines primaires et d'acides aminés avec le Bz-Cl. La réaction a été accomplie après 15 minutes avec de bons rendements (45-82%) (**Schéma 33**).



**Schéma 33.** Benzoylation d'amines et d'acides aminés dans une solution de NaCl.

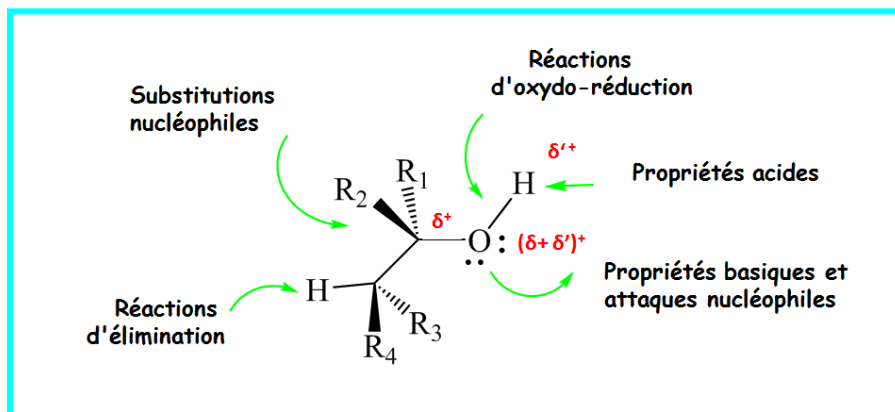
<sup>61</sup> Ghosh, S.; Das, J. *Org. Chem. Inter.* **2010**, 743186, 3. DOI:10.1155/2010/743186.

<sup>62</sup> Chattopadhyay, G.; Chakraborty, S.; Saha, C. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 4068.

### 3. Protection de la fonction hydroxyle (OH) :

Parmi les fonctions monovalentes, les composés contenant une fonction hydroxyle présente la réactivité la plus variée :

- ❖ L'atome d'hydrogène lié à l'atome d'oxygène confère aux alcools des propriétés acides.
- ❖ Les deux doublets non liants sur l'atome d'oxygène est à l'origine de leurs caractères basique et nucléophile.
- ❖ La polarisation de la liaison C-O détermine leur caractère électrophile.
- ❖ Ils présentent des réactions d'oxydo-réduction donnant accès aux fonctions divalentes et trivalentes.



**Figure 14.** Réactivité chimique des composés hydroxylés.

Il est évident que les groupes hydroxyles sont très réactifs à de nombreux sites réactionnels, ceci est à la fois un avantage et un inconvénient en synthèse organique. Pour éviter les interférences de groupes hydroxyles, il est souvent nécessaire de les protéger (ou de les masquer) par conversion en fonctions moins réactives.

De nombreuses méthodes existent pour protéger la fonction hydroxyle, elle peut être protégée sous forme d'un éther, d'un ester ou d'un acétal etc...

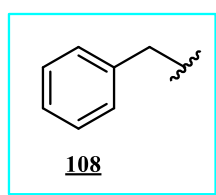
#### 3.1. Protection en fonction éther :

Les éthers sont facilement formés par réaction d'alkylation d'un alcool ou d'un phénol. Ces composés peuvent être classés comme étant à chaîne ouverte, cycliques, saturés, insaturés, aromatiques etc...

Un bon groupement protecteur doit être facile à introduire, stable aux réactifs pour lesquels une protection est requise et être facilement éliminé. Pour cette raison, les éthers simples tels que les éthers de méthyliques ou d'éthyliques ne constituent généralement pas des groupes protecteurs appropriés, car ils ne peuvent être éliminés que dans des conditions assez extrêmes. Les éthers plus appropriés sont les éthers benzyliques et silylés.

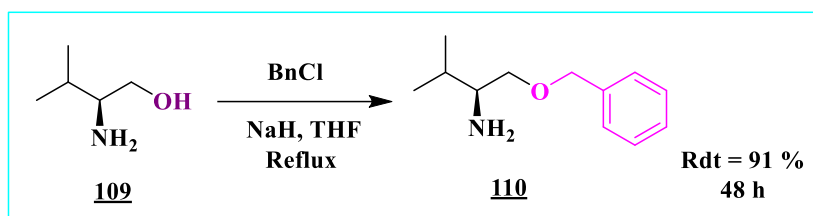
### 3.1.1. Protection en éther benzylique (Bn) :

Le groupement benzylique (Bn) est très commode pour la protection de la fonction alcool vu sa stabilité vis-à-vis diverses conditions réactionnelles (**Schéma 34**).



**Schéma 34.** Groupement protecteur benzylique (Bn).

Patel et *al.*<sup>63</sup> ont développé la protection sélective de l'hydroxyle de (*R*)-valinol en présence de la fonction amine en milieu basique (NaH) (**Schéma 35**).



**Schéma 35.** Protection sélective en milieux basique.

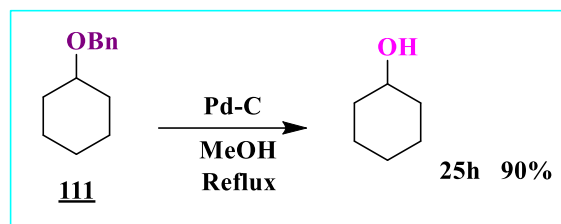
La déprotection des éthers benzyliques se fait :

- ❖ En milieu acide (HBr) dans l'acide acétique
- ❖ Par action du sodium dans l'ammoniac liquide (cette possibilité est intéressante en synthèse, car elle permet une déprotection sans recours à un milieu acide)
- ❖ Par utilisation d'une réaction d'hydrogénolyse catalytique : action de H<sub>2</sub> en présence du palladium à température ambiante.

<sup>63</sup> Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallee, Y. *Org Lett.* **2003**, 5, 4081.



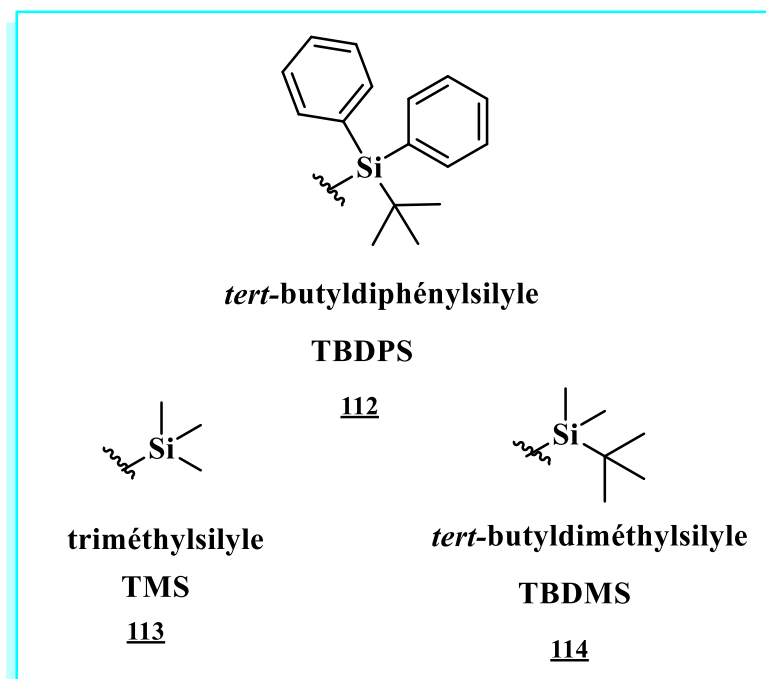
Murali et *al.*<sup>64</sup> ont rapporté la déprotection OBn, en présence du palladium dans le méthanol (**Schéma 36**).



**Schéma 36.** Déprotection catalytique du OBn.

### 3.1.2. Protection en éther silylé (TMS) :

Les alcools sont facilement convertis en éthers de triméthylsilyle (TMS) par la réaction de chlorure de triméthylsilyle en présence d'une base faible (type imidazole). Il existe des variantes de cette réaction qui engagent des atomes de silicium plus encombrés, comme la formation d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle TBDMS ou TBS (**Schéma 37**).



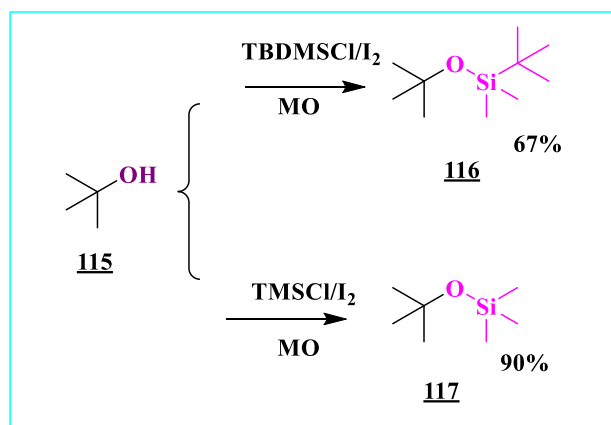
**Schéma 37.** Quelques agents de silylation.

<sup>64</sup> Murali, C.; Shashidhar, M. S.; Gopinath, C. S. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 4149.

La protection / déprotection des alcools par un silyle continue de jouer un rôle important dans la synthèse organique. De nouveaux groupes silylés et de nouvelles méthodes ont été mises au point pour introduire et supprimer cet agent de protection sont en constante évolution et offrent aux chimistes un plus large éventail d'options pour leur utilisation.

Saxena et *al.*<sup>65</sup> ont décrit la protection d'alcools et de phénols avec le *tert*-butyldiméthylsilylchlorure (TBDMSCl) et le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) en présence d'une quantité catalytique (20% en moles) d'iode sous irradiations micro-ondes 2, les éthers silylés correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements.

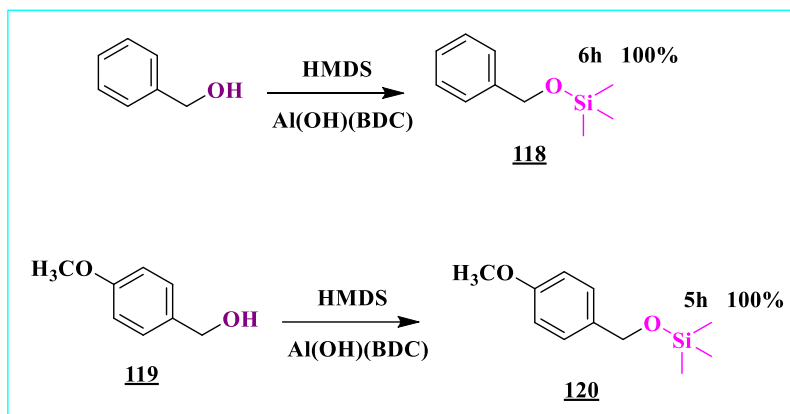
L'iode dans le méthanol déprotège l'éther silylé en alcool ou en phénol dans des conditions de réaction similaires (**Schéma 38**).



Dhakshinamoorthy et *al.*<sup>66</sup> ont décrit la silylation catalysée par Al(OH) (BDC) d'alcools benzyliques et aliphatiques par le hexaméthylidisilazane (HDMS) à température ambiante (**Schéma 39**).

<sup>65</sup> Saxena, I.; Deka, N.; Sarma, J. C.; Tsuboi, S. *Synth Commun.* **2003**, 33, 4185.

<sup>66</sup> Amarajothi, D.; Santiago-Portillo, A.; Concepción, P.; Herance, J. R.; Navalón, S.; Alvaro, M.; Garcia, H. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7, 2445.



**Schéma 39.** Formation d'éthers silylés.

### 3.2. Protection en fonction ester:

La protection peut se faire à partir d'un acide carboxylique, mais dans ce cas la réaction est équilibrée, il faudra donc éliminer, du milieu réactionnel l'eau formée au cours de la réaction de façon à déplacer l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester. On peut utiliser un chlorure d'acide ou un anhydride, de façon à obtenir l'ester selon une réaction totale et donc avec le meilleur rendement :

Pour déprotéger les esters il existe trois grandes méthodes : L'hydrolyse en milieu acide aqueux, la transestérification qui consiste à changer la nature de l'ester ou bien l'hydrolyse en milieu basique (saponification).

#### 3.2.1. Acylation des hydroxyles (OAc) :

L'acylation est l'une des réactions les plus fréquemment utilisées pour la protection des hydroxyles, ce type de protection est généralement effectué avec des anhydrides ou des chlorures d'acyle en présence de bases aminés tertiaires telles que la triéthylamine ou la pyridine;<sup>67</sup> acides de Lewis ou acides protoniques;<sup>68</sup> ou parfois des catalyseurs acides solides.<sup>69</sup>

<sup>67</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley Interscience, New York, **2007**, pp. 223; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, New York, **1994**.

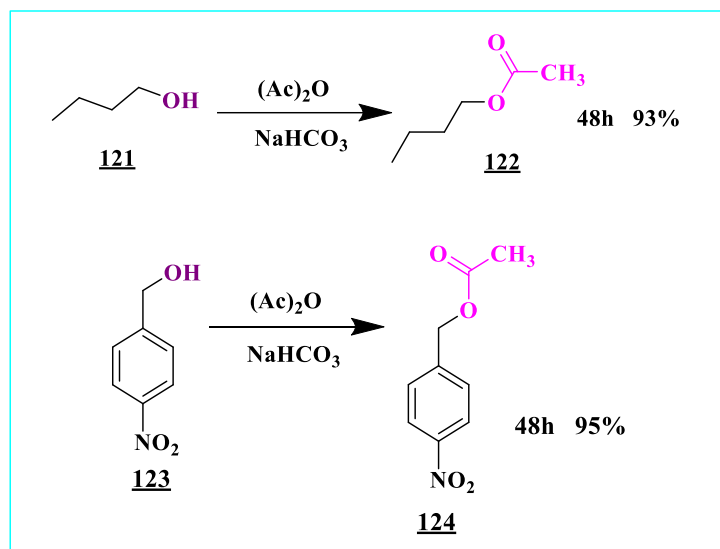
<sup>68</sup> a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, **1989**, p. 980; b) Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2611; c) Chandrasekhar, S.; Ramachander, T.; Takhi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3263; d) Damen, E. W. P.; Braamer, L.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6081; e) Orita, A.; Mitsutome, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2420; f) Brenton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952; g) Orita, A.; Sakamoto, K.; Hamada, Y.; Mitsutome, A.; Otera, J. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 2899; h) Karimi, B.; Seradj, H. *Synlett.* **2001**, 519; i) Iqbal, J.; Srivastava, R. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2001.

<sup>69</sup> a) Li, T. S.; Li, A. X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 1913; b) Ballini, R.; Bosica, G.; Carloni, L.; Maggi, R.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6049; c) Bhaskar, P. M.; Loganathan, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2215.

## Chapitre 2

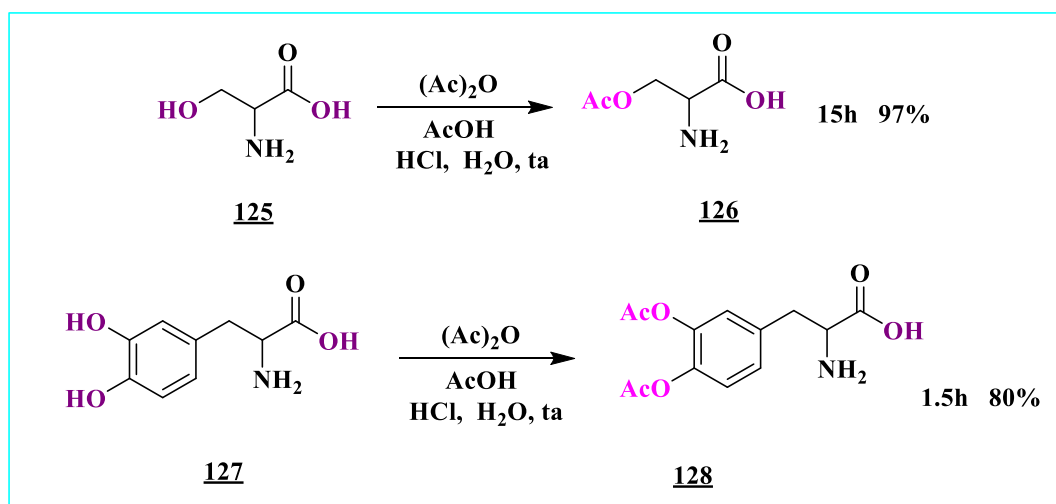
### Chimie Des Groupements Protecteurs

Lugemwa et *al.*<sup>70</sup> ont fait réagir une variété d'alcools et de phénols avec de l'anhydride acétique à température ambiante en présence de bicarbonate de sodium. L'acétylation de l'alcool 4-nitrobenzylique a également été réalisée, les produits sont obtenus avec un excellent rendement (**Schéma 40**).



**Schéma 40.** Acétylation d'un alcool en présence de bicarbonate de sodium.

Dans un autre article,<sup>71</sup> la chimiosélective *O*-acétylation d'hydroxyamino-acides est décrite avec l'utilisation du chlorure d'acétyle en milieu acide/ l'eau (**Schéma 41**).



**Schéma 41.** *O*-acétylation d'hydroxyamino-acides.

<sup>70</sup> Lugemwa, F. N.; Shaikh, K.; Hochstedt, E. *Catalysts*. **2013**, *3*, 954.

<sup>71</sup> Kristensen, T. E. *J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 446.

### 3.2.2. Benzoylation des hydroxyles (Bz) :

La benzoylation est l'une des méthodes de protection fréquemment utilisées, de nombreux procédés ont été décrits, une nouvelle benzoylation régiosélective de diols<sup>72</sup> et de glucides catalysée par des organo-bases a été mise au point.

La benzoylation est hautement régiosélective pour le groupe hydroxyle primaire, comparé aux autres groupements protecteurs couramment utilisés pour les groupes hydroxyles primaires, le groupe protecteur benzoyle offre une nouvelle stratégie de protection (Schéma 42).

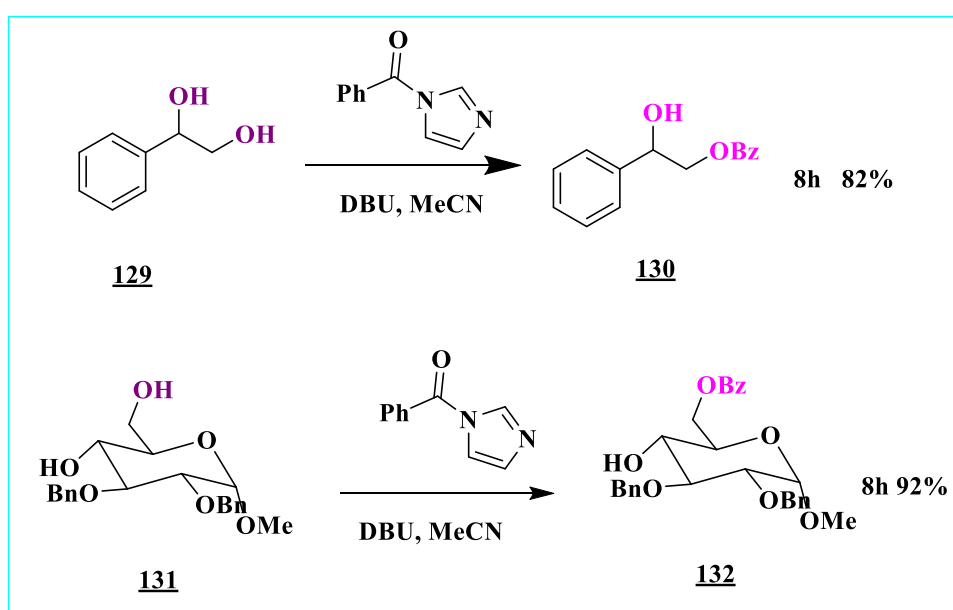


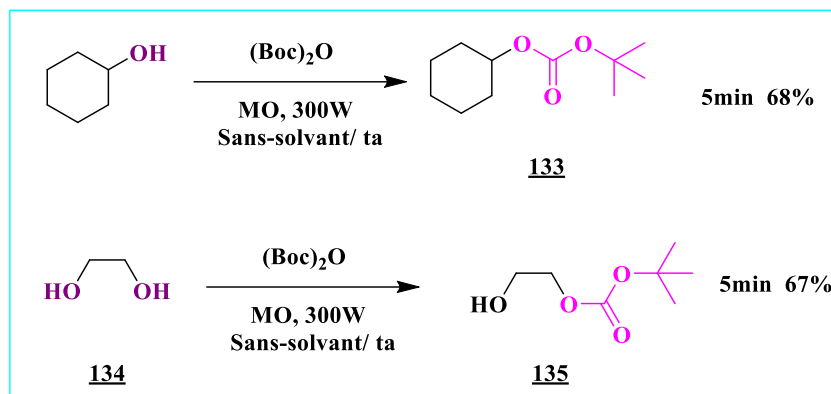
Schéma 42. Benzoylation de diols et d' $\alpha$ -D-glucopyranoside.

### 4. Exemples de réactions de protection réalisés au sein de notre laboratoire :

Depuis quelques années, La chimie des groupements protecteurs est devenue un domaine de recherche attrayant pour notre laboratoire, de nouvelles méthodologies de protection ont été rapportées en utilisant des techniques vertes et respectueuses de l'environnement tel que l'utilisation des solvants verts, les ultrasons et les micro-ondes.

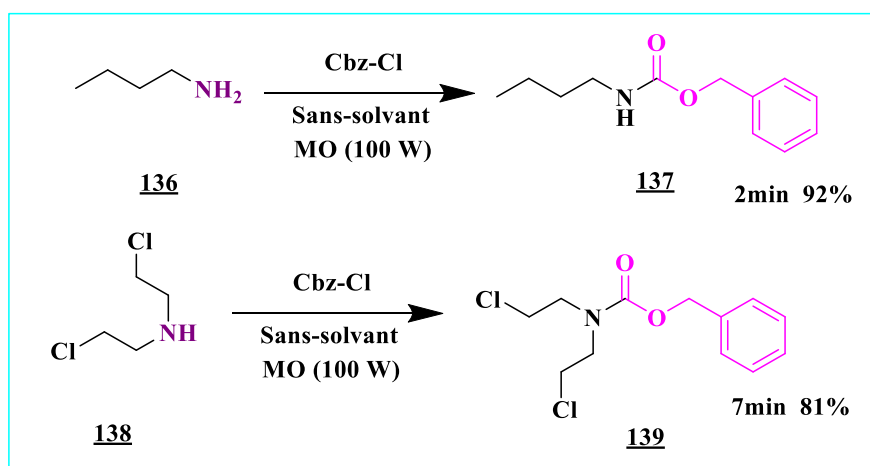
K'tir et *al.*<sup>73</sup> ont rapporté un nouveau protocole chimio-sélectif simple, efficace et écologique pour l'*O*-*tert*-butoxycarbonylation de divers composés hydroxylés sous irradiations micro-ondes et sans solvant (Schéma 43).

<sup>72</sup> Lu, Y.; Hou, C.; Ren, J.; Xin, X.; Xu, H.; Pei, Y.; Dong, H.; Pei, Z. *Molecules*. **2016**, *21*, 641.



**Schéma 43.** Protection *O*-Boc des composés hydroxylés sous micro-ondes.

Aouf et *al.*<sup>74</sup> ont décrit la protection *N*-Cbz de diverses structures d'amines sous irradiations micro-ondes à température ambiante et sans solvant. Les produits protégés ont été obtenus avec d'excellents rendements dans des temps réactionnels courts (**Schéma 44**).



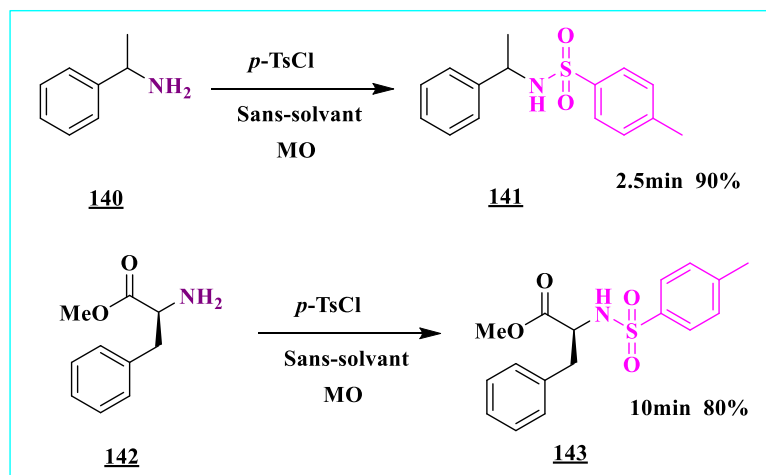
**Schéma 44.** Protection *N*-Cbz d'amines sous micro-ondes.

Lakrout et *al.*<sup>75</sup> ont décrit un nouveau protocole simple, efficace et vert pour la sulfonylation chimio-sélective de diverses amines structurales sous irradiations micro-ondes dans des conditions sans solvant et sans catalyseur. Les sulfamides correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements dans des temps de réaction courts (**Schéma 45**).

<sup>73</sup> K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 851.

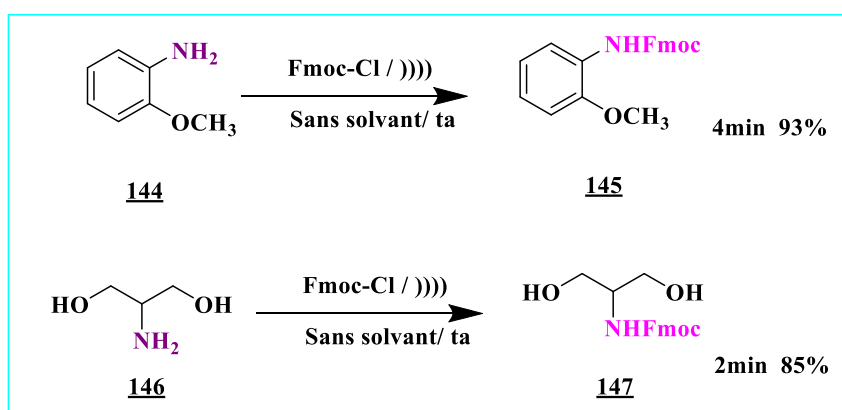
<sup>74</sup> Aouf, Z.; Mansouri, R.; Lakrout, S.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *J. Korean Chem. Soc.* **2017**, *61*, 151.

<sup>75</sup> Lakrout, S.; K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16027.



**Schéma 45.** Sulfonylation d'amines sous micro-ondes.

Un article de notre laboratoire<sup>76</sup> décrit une méthode éco-durable pour la protection *N*-(9-fluorénylméthoxycarbonyl)(*N*-Fmoc) d'amines sous irradiation ultrasoniques. Les dérivés *N*-Fmoc correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements dans un temps court (**Schéma 46**).

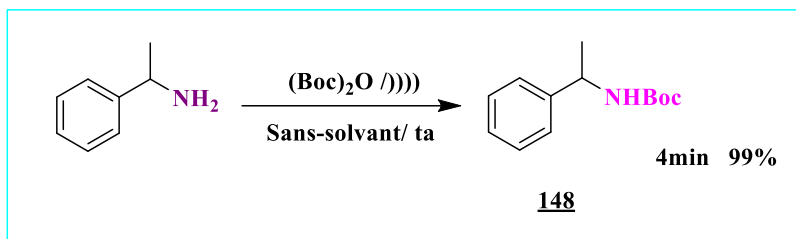


**Schéma 46.** Protection *N*-Fmoc d'amines sous ultrasons.

Amira et *al.*<sup>77</sup> ont décrit la protection *N*-Boc de diverses structures d'amines sous ultrasons à température ambiante et sans solvant (**Schéma 47**).

<sup>76</sup> Mansouri, R.; Aouf, Z.; Lakrouf, S.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 546.

<sup>77</sup> Amira, A.; K'tir, H.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 509.



**Schéma 47.** Protection N-Boc d'amines sous ultrasons.

### 5. Conclusion :

Dans cette partie de la thèse, nous avons présenté une petite recherche bibliographique sur la chimie des groupements protecteurs, en se basant sur les différentes formes et méthodes de protection de la fonction amines et hydroxyle décrites dans la littérature, qui feront l'objet de notre travail par la suite. Nous avons donné quelques exemples de nouvelles méthodes de protection de ces deux fonctions chimiques, réalisés au sein de notre laboratoire.

Dans la partie expérimentale, nous allons nous intéresser à un groupement protecteur qui peut être appliqué pour la fonction amine et hydroxyle : le chlorure de benzoyle (Bz-Cl).



### *Benzoylation D'amines et de Phénols sous Ultrasons*

La benzoylation présente une des méthodes les plus marquées pour protéger des fonctions organiques, notamment les fonctions amine et hydroxyle. Il existe plusieurs méthodes décrites dans la littérature, y compris un nombre de réactifs tels que le N-benzoyltétrazole,<sup>78</sup> le cyanure de benzoyle,<sup>79</sup> l'anhydride benzoïque<sup>80</sup> et le chlorure de 2-benzoylthio-1-méthylpyridinium.<sup>81</sup> Cependant, ces méthodes présentent diverses limitations telles que des conditions très basiques, des temps de réaction longs, de faibles rendements, l'utilisation de solvants organiques et des catalyseurs coûteux.

Le groupe benzoyle (Bz) est l'un de ces groupes les plus attractifs pour la protection des amines, des alcools et des phénols. Il est stable dans des conditions d'hydrogénolyse, il peut être facilement introduit dans des conditions basiques (pyr, TEA, DMAP)<sup>82</sup> et éliminé par hydrolyse, dans une solution basique diluée.<sup>83</sup> Il est largement utilisé en raison de sa disponibilité immédiate et de son faible coût. Peu de travaux ont été réalisés utilisant ce groupement protecteur dans des conditions douces.

L'application des ultrasons (US) en synthèse organique a fait l'objet d'une attention particulière. Cette approche offre de nombreux avantages par rapport aux méthodes classiques qui utilisent des catalyseurs coûteux, des conditions fortement acides avec de températures élevées, et donnent des rendements modérés dans des temps de réaction longs.<sup>84</sup>

Dans la continuité de notre intérêt pour le développement de nouvelles méthodes utiles et écologiques pour la protection des groupes fonctionnels, nous avons penser d'explorer les ultrasons pour la benzoylation sélective d'amines primaires et secondaires commerciales et d'autres molécules synthétisées à partir d'acides aminés; des  $\beta$ -aminoalcools préparés par réaction de réduction, des  $\alpha$ -aminoesters préparés par réaction d'estérification, et des sulfamides préparés par (carbamoxylation, sulfamoxylation et déprotection) et de phénols.

<sup>78</sup> Stawinski, J.; Hozumi, T.; Narang, S. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 7, 243.

<sup>79</sup> Carey, F. A.; Hudgson, K. O. *Carbohydr. Res.* **1970**, 12, 463.

<sup>80</sup> Clarke, H. T.; Rahrs, E. *J. Org. Synth. Coll. Wiley* (2Ed.) (New York, NY USA) **1941**, p.1:91.

<sup>81</sup> Yamada, M.; Watanabe, Y.; Sakakibara, T.; Sudoh, R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 4, 179.

<sup>82</sup> Corey, E. J.; Yong, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8871.

<sup>83</sup> Delongcamp, P. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 216.

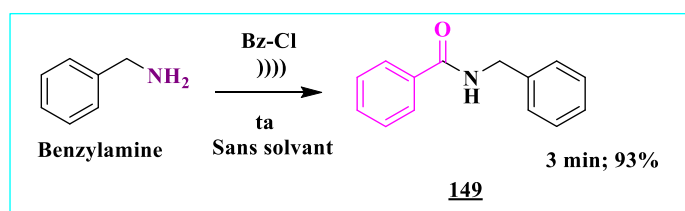
<sup>84</sup> Yadav, S. J.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Raj, K. R.; Prasad, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 1939.

### 1. Benzoylation de la benzylamine :

Le premier essai de protection de la fonction amine est effectué en plongeant un tube en verre contenant un mélange de 1mmol de la benzylamine et 1mmol de chlorure de benzoyle (Bz-Cl) sans solvant dans un bain à ultrasons à température ambiante. Le suivi de la réaction est assuré par CCM (**Schéma 48**).

La protection est réalisée après 3min avec un excellent rendement de 93%, pour une puissance ultrasonore de **250W** et une fréquence de **40 KHz**. Au cours de la réaction, on a observé une libération du chlorure d'hydrogène (gaz) (**Schéma 48**).

La réaction est étendue à 20 mmol de benzylamine, elle conduit au même résultat.



**Schéma 48.** Protection de la benzylamine sous ultrasons.

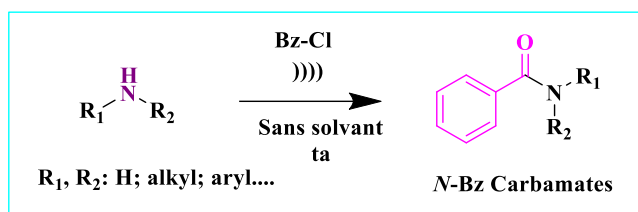
Le traitement du mélange avec un mélange d'éther diéthylique et *n*-hexane (50/50%) permet de récupérer le produit benzoylé sous forme d'une poudre blanche (obtenue par filtration). Les analyses spectroscopiques confirment la structure attendue.

### 2. Benzoylation des amines primaires et secondaires sous ultrasons:

Le résultat obtenu avec la benzylamine, nous a encouragé à étendre cette étude à diverses amines structurales. Pour ce faire, nous avons choisi des amines simples et fonctionnalisées en effectuant la benzoylation sous les mêmes conditions réactionnelles que celles du premier essai (**Schéma 49**).

La benzoylation d'amines primaires, secondaires, aliphatiques et aromatiques fournit les dérivés correspondants protégés *N*-Bz en (1 à 10 minutes) avec de bons rendements (entre 64 à 95%) (**Tableau 1**) (**Schéma 49**).

**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**



**Schéma 49.** Protection des amines sous ultrasons.

	Amines		Produits	t (min)	Rdt (%)
<u>5</u>		<u>150</u>		2	90
<u>9</u>		<u>151</u>		3	93
<u>152</u>		<u>153</u>		3	82
<u>140</u>		<u>154</u>		4	79
<u>155</u>		<u>156</u>		2	81
<u>144</u>		<u>157</u>		3	77
<u>158</u>		<u>159</u>		2	83
<u>160</u>		<u>161</u>		2	86
<u>162</u>		<u>163</u>		1	75
<u>164</u>		<u>165</u>		2	81

**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**

<u>166</u>		<u>167</u>		5	77
<u>71</u>		<u>168</u>		3	70
<u>169</u>		<u>170</u>		5	69
<u>171</u>		<u>172</u>		7	86
<u>173</u>		<u>174</u>		4	66
<u>60</u>		<u>175</u>		2	74
<u>176</u>		<u>177</u>		2	81
<u>136</u>		<u>178</u>		3	72
<u>179</u>		<u>180</u>		2	79
<u>181</u>		<u>182</u>		2	77
<u>75</u>		<u>183</u>		1	73
<u>184</u>		<u>185</u>		2	66
<u>186</u>		<u>187</u>		1	95

**Tableau 1.** N-Benzoylation de diverses structures d'amines sous irradiations ultrasoniques.

## Chapitre 3

### Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

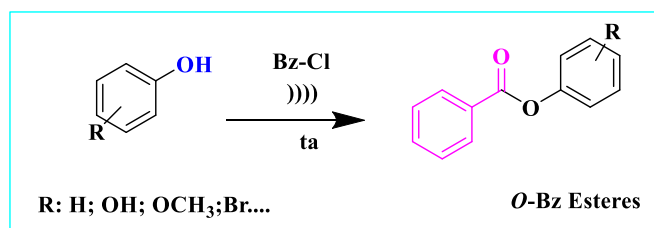
En ce qui concerne les amines aromatiques substituées, la présence d'un substituant donneur par effet mésomère augmente la densité électronique du noyau aromatique, ainsi le caractère nucléophile de la fonction amine et facilite l'attaque du carbonyle du Bz.

### 3. Benzoylation des phénols sous irradiations ultrasoniques:

Avec les conditions optimales (température ambiante et sans solvant), nous avons évalué l'efficacité de ce protocole pour la protection d'un groupe hydroxyle (**Schéma 50**).

Nous avons essayé l'*O*-benzoylation sur divers phénols (**Tableau 2**). Les esters de benzoyle correspondants sont obtenus en un maximum de 9 minutes avec de bons rendements.

La benzoylation du 4-hydroxyphénol dans les mêmes conditions n'a conduit qu'à la mono *O*-benzoylation, aucune compétition impliquant le deuxième groupe hydroxyle n'a été observée (**191**). Les substituants sur l'aromatique ont un effet sur le temps (4-9 min) et le rendement de la réaction (89-96%) (**Schéma 50**).



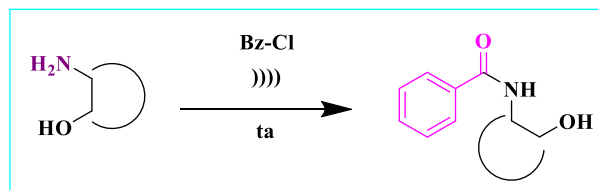
**Schéma 50.** Protection des phénols sous ultrasons.

	Phénols	Produits	t (min)	Rdt (%)
<b>13</b>		<b>188</b> 	9	96
<b>189</b>		<b>190</b> 	7	89
<b>191</b>		<b>192</b> 	5	90
<b>193</b>		<b>194</b> 	4	91

**Tableau 2.** *O*-Benzoylation des phénols sous irradiations ultrasoniques.

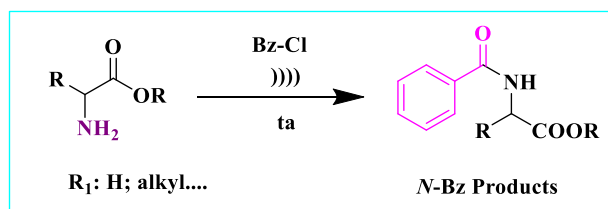
#### 4. Benzoylation des $\beta$ -aminoalcools, $\alpha$ -aminoesters, $\alpha$ -aminoacides, sulfamides et urée:

Nous avons réalisé cette étude sur deux dérivés de  $\beta$ -aminoalcools, le glycinol et l'*O*-aminophénol (schéma 51). Le dérivé protégé *N*-Bz est obtenu avec un bon rendement (78%) en 9 min. Cette méthode a montré une bonne chimio-sélectivité (Tableau 3, 197-198) (Schéma 51).



**Schéma 51.** Protection des  $\beta$ -aminoalcools sous ultrasons.

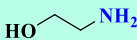
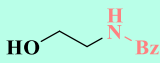
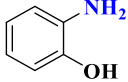
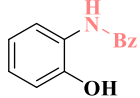
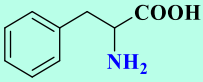
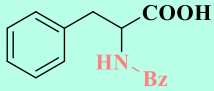
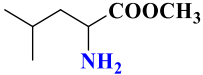
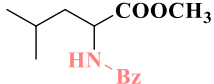
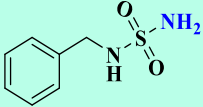
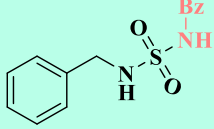
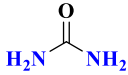
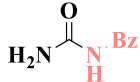
Nous avons étendu cette méthode avec la benzoylation de *S*- $\alpha$ -aminoesters et de *S*- $\alpha$ -aminoacides dans les mêmes conditions réactionnelles (Schéma 52). Ces derniers sont convertis en leurs dérivés *N*-Bz correspondants au bout de quelques minutes, 2 min pour les aminoesters et 7 min pour l'aminoacide (Tableau 3) (Schéma 52).



**Schéma 52.** Protection des *S*- $\alpha$ -aminoesters et *S*- $\alpha$ -aminoacides sous ultrasons.

Des sulfamides ont été testés en raison de leur importance biologique, la benzoylation n'apparaissait que sur la fonction amine primaire, plus nucléophile que l'amine secondaire, et aucune formation de bis-*N*, *N'*-Bz n'est observée. Le sulfonamide mono-*N*-protégé est synthétisé avec un bon rendement (Tableau 3). De même, dans le cas de l'urée, seul le dérivé mono *N*-Bz est observé. Cela est probablement dû à la benzoylation du premier azote qui affectait le second et le rendait non réactif.

Chapitre 3  
*Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons*

	Substrats	Produits	t (min)	Rdt (%)
<u>195</u>		<u>196</u> 	8	79
<u>56</u>		<u>197</u> 	9	78
<u>198</u>		<u>199</u> 	6	66
<u>200</u>		<u>201</u> 	2	94
<u>7</u>		<u>202</u> 	7	75
<u>203</u>		<u>204</u> 	2	94

**Tableau 3.** *N*-Benzoylation sous irradiations ultrasoniques.

### 5. Procédure générale et mécanisme de benzoylation :

Dans un ballon de 10 ml, du chlorure de benzoyle Bz-Cl (1 mmol) est ajouté à une amine ou à un phénol (1 mmol), le mélange est soumis à des irradiations ultrasoniques pendant le temps approprié (**Tableaux 1, 2, 3**).

Les réactions sont suivies par **CCM**, dichlorométhane/méthanol (9/1), et les produits sont obtenus par filtration, après une précipitation dans de l'éther diéthylique (10 ml) et une cristallisation dans du *n*-hexane/éther diéthylique (5/5 ml) pour conduire aux dérivés *N*-Bz et *O*-Bz avec de bons à excellents rendements.

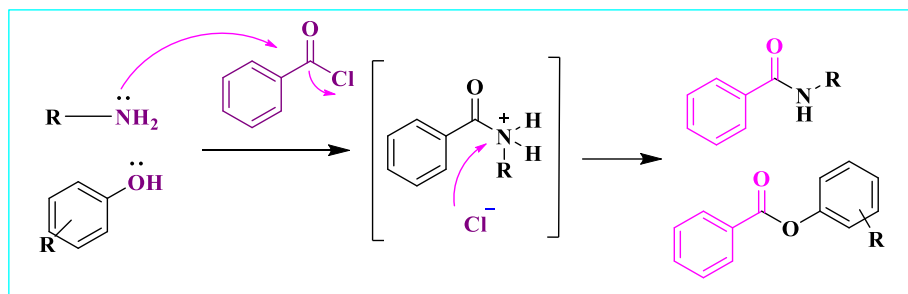
On peut proposer le mécanisme suivant :

Les irradiations ultrasoniques activent le chlorure de benzoyle Bz-Cl et rendent son carbonyle susceptible à l'attaque nucléophile par l'amine et l'hydroxyle avec la formation

## Chapitre 3

### Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

d'un intermédiaire instable, Les produits protégés sont ainsi formés avec un dégagement d'HCl dans la dernière étape (**Schéma 53**).



**Schéma 53.** Mécanisme réactionnel de benzoylation des amines et phénols.

#### 6. Analyse structurale des produits obtenus :

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , LC-MS et spectroscopie IR.

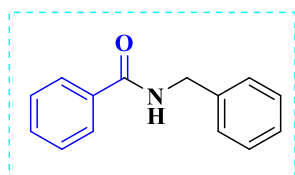
**En RMN  $^1\text{H}$** , les différents spectres montrent un signal correspondant aux protons aromatiques (7.2 à 8.0 ppm) et un signal de NH (8.0) ppm.

**En RMN  $^{13}\text{C}$** , le carbonyle (CO) du groupe Bz apparaît à 167 ppm.

**En IR**, les composés présentent une bande d'absorption caractéristique à 1678-1670  $\text{cm}^{-1}$  (carbamate de CO) et à 1730  $\text{cm}^{-1}$  (ester de C=O).

La fragmentation **en spectrométrie de masse** montre la perte du groupe benzaldéhyde (105) et montre le pic moléculaire avec une intensité relative de 100.

*N*-Benzylbenzamide ( $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ ):



**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 93 %  
**R<sub>f</sub>** 0.55 (Dichlorométhane/Méthanol)

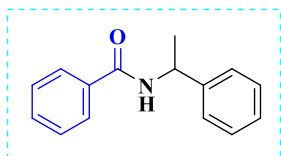
- ❖ **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3315 (NH), 1640 (C=O), 1579 (C=C).
- ❖ **MS (m/z):**  $[\text{M}+1]^+$  212, [benzaldéhyde] $^+$  105.1,  $[2\text{M}+ \text{Na}]^+$  445.2.



### Chapitre 3

## Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

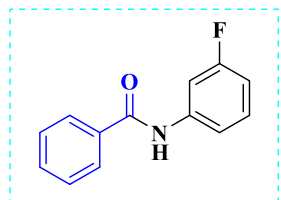
#### *N*-(1-Phényléthyl) benzamide ( $C_{15}H_{15}NO$ ):



**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 79 %  
**R<sub>f</sub>** 0.55 (Dichlorométhane/Méthanol)  
**m.p.** 50-51 °C

- ❖ **IR** ( $cm^{-1}$ ): 3355 (**NH**), 1634 (**C=O**), 1519 (**C=C**).
- ❖ **RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.5, 141.5, 134.1, 133.5, 131.0, 126.8, 126.7, 125.0, 53.7, 21.5.
- ❖ **MS** ( $m/z$ ):  $[M+1]^+$  **226**, [benzaldéhyde]  $^+$  **105.1**,  $[M+Na]^+$  **248**.

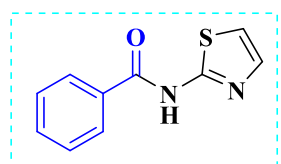
#### *N*-(4-Fluorophényl)benzamide ( $C_{13}H_{10}NOF$ ):



**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 86 %  
**R<sub>f</sub>** 0.54 (Dichlorométhane/Méthanol)  
**m.p.** 50-55 °C

- ❖ **IR** ( $cm^{-1}$ ): 3347 (**NH**), 1661 (**C=O**), 1437 (**C=C**).
- ❖ **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.01 (s, **1H**), 7.90 (d,  $J=4.0$  Hz, **2H**), 7.73 (m, **1H**), 7.80 (t,  $J=4.3$  Hz, **2H**), 7.61 (d,  $J=2.0$  Hz, **1H**), 7.55 (t,  $J_1=3.9$  Hz,  $J_2=4.0$  Hz, **1H**), 6.91 (d,  $J=2.0$  Hz, **1H**), 6.66 (s, **1H**).
- ❖ **MS** ( $m/z$ ):  $[M]^+$  **215.1**, [benzaldéhyde]  $^+$  **105.1**.

#### *N*-(Thiazol-2-yl) benzamide ( $C_{10}H_8N_2OS$ ):



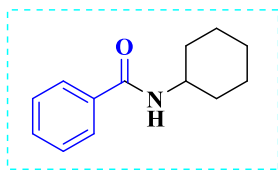
**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 66%  
**R<sub>f</sub>** 0.50 (Dichlorométhane/Méthanol)  
**m.p.** 51 °C

- ❖ **IR** ( $cm^{-1}$ ): 3300 (**NH**), 1660 (**C=O**), 1499 (**C=C**).
- ❖ **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.16 (s, **1H**), 8.06 (d,  $J=9.6$  Hz, **2H**), 7.49 (m, **1H**), 7.55 (m, **2H**), 7.01 (d,  $J=3.6$  Hz, **1H**), 6.94 (d,  $J=3.6$  Hz, **1H**).
- ❖ **RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.5, 162.1, 134.1, 131.5, 122.8, 122.0, 119.2, 110.0.
- ❖ **MS** ( $m/z$ ):  $[M+1]^+$  **205.1**, [benzaldéhyde]  $^+$  **105.1**.

### Chapitre 3

## Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

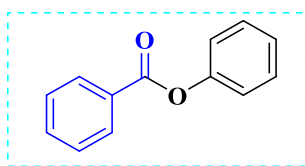
#### *N*-Cyclohexylbenzamide ( $C_{13}H_{16}NO$ ):



**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 79 %  
**R<sub>f</sub>** 0.55 (Dichlorométhane/Méthanol)  
**m.p.** 40-49 °C

- ❖ **IR** ( $cm^{-1}$ ): 3292 (**NH**), 1640 (**C=O**), 1544 (**C=C**).
- ❖ **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.86 (d,  $J=3.2Hz$ , **2H**), 7.82 (s, **1H**), 7.61 (t,  $J=4.9Hz$ , **1H**), 7.42 (t,  $J=4.2Hz$ , **2H**), 3.63 (m, **1H**), 2.32 (m, **4H**), 1.74 (m, **4H**), 1.42 (m, **2H**).
- ❖ **RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 166.0, 130.2, 128.7, 119.5, 119.1, 47.6, 37.3, 25.9, 24.2.
- ❖ **MS** (m/z):  $[M+1]^+$  **204.1**,  $2[M+1]^+$  **407.3**.

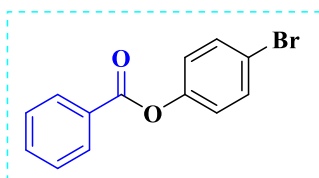
#### *Phényle benzoate* ( $C_{12}H_{10}O_2$ ):



**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 96%  
**R<sub>f</sub>** 0.55 (Dichlorométhane/Méthanol)  
**m.p.** 50-53 °C

- ❖ **IR** ( $cm^{-1}$ ): 1730 (**C=O**), 1528 (**C=C**).
- ❖ **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.21 (d,  $J=6.6 Hz$ , **2H**), 7.62 (m, **3H**), 7.60 (m, **3H**), 7.30 (d,  $J=6.0 Hz$ , **2H**).
- ❖ **RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.5, 150.4, 133.0, 130.7, 130.2, 129.1, 128.8, 125.2, 120.9.
- ❖ **MS** (m/z):  $[M+1]^+$  **199.1**, [benzaldéhyde] $^+$  **105.1**.

#### *4-Bromophényle benzoate* ( $C_{13}H_9O_2Br$ ):



**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 91%  
**R<sub>f</sub>** 0.50 (Dichlorométhane/Méthanol)  
**m.p.** 50-60 °C

- ❖ **IR** ( $cm^{-1}$ ): 1732 (**C=O**), 1486 (**C=C**).
- ❖ **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.21 (d,  $J=3.6 Hz$ , **2H**), 7.20 (m, **3H**), 7.00 (d,  $J=$

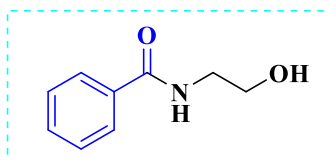
### Chapitre 3

## Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

4.0 Hz, **2H**), 6.01 (d,  $J=6.0$  Hz, **2H**).

❖ **MS (m/z):**  $[M]^+$  **277.1**, [benzaldéhyde] $^+$  **105.1**.

#### *N*-(2-Hydroxyethyl)benzamide ( $C_9H_{11}NO_2$ ):



**Aspect:** Poudre blanche

**Rdt:** 79%

**R<sub>f</sub>** 0.51 (Dichlorométhane/Méthanol)

**m.p.** 40-41 °C

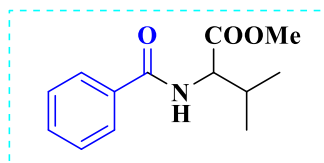
❖ **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3640 (**OH**), 3255 (**NH**), 1679 (**C=O**), 1500 (**C=C**).

❖ **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.72 (d,  $J=1.5$  Hz, **2H**), 7.45 (t,  $J_1=7.5$  Hz,  $J_2=7.2$  Hz, **1H**), 7.36 (t,  $J_1=7.8$  Hz,  $J_2=7.2$  Hz, **2H**), 7.05 (s, **1H**), 3.76 (t,  $J_1=4.8$ ,  $J_2=6.3$  Hz, **2H**), 3.56 (q,  $J=5.4$  Hz, **2H**), 3.02 (s, **1H**).

❖ **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 167.5, 134.1, 131.5, 128.7, 127.1, 60.2, 40.0.

❖ **MS (m/z):**  $[M+1]^+$  **166.1**, [benzaldehyde] $^+$  **105.1**.

#### *Méthylbenzoyl S*-valinate ( $C_{13}H_{17}NO_3$ ):



**Aspect:** Poudre blanche

**Rdt:** 94%

**R<sub>f</sub>** 0.55 (Dichlorométhane/Methanol)

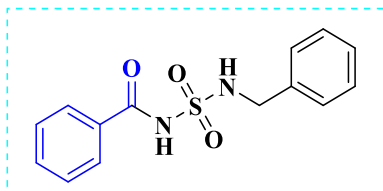
**m.p.** 50 °C

❖ **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3270 (**NH**), 1666 (**C=O**), 1521 (**C=C**).

❖ **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 170.7, 167.0, 145.1, 139.5, 128.8, 127.6, 55.0, 50.0, 20.0.

❖ **MS (m/z):**  $[M+1]^+$  **236.0**, [benzaldéhyde] $^+$  **105.1**.

#### *N*-(Phenethylsulfonyl)benzamide ( $C_{15}H_{15}NO_3S$ ):



**Aspect:** Poudre blanche

**Rdt:** 75%

**R<sub>f</sub>** 0.50 (Dichlorométhane/Méthanol)

**m.p.** 51 °C

❖ **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3274 (**NH**), 1677 (**C=O**), 1425 (**C=C**), 1350-1161 (**SO<sub>2</sub>**).

❖ **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.41 (s, **1H**), 7.70 (d,  $J=7.8$ Hz, **2H**), 7.62 (m, **1H**), 7.45 (t,  $J=6.3$  Hz, **2H**), 7.31 (m, **3H**), 7.20 (m, **2H**), 5.75 (t,  $J=6.0$  Hz, **1H**), 4.28 (d,

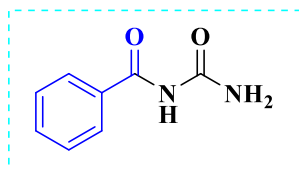
### Chapitre 3

## Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons

$J=6.3$  Hz, **2H**).

❖ **MS (m/z):**  $[M+1]^+$  **292.0**,  $[\text{benzaldéhyde}]^+$  **105.1**.

*N*-Carbamoylbenzamide ( $C_8H_8N_2O_2$ ):

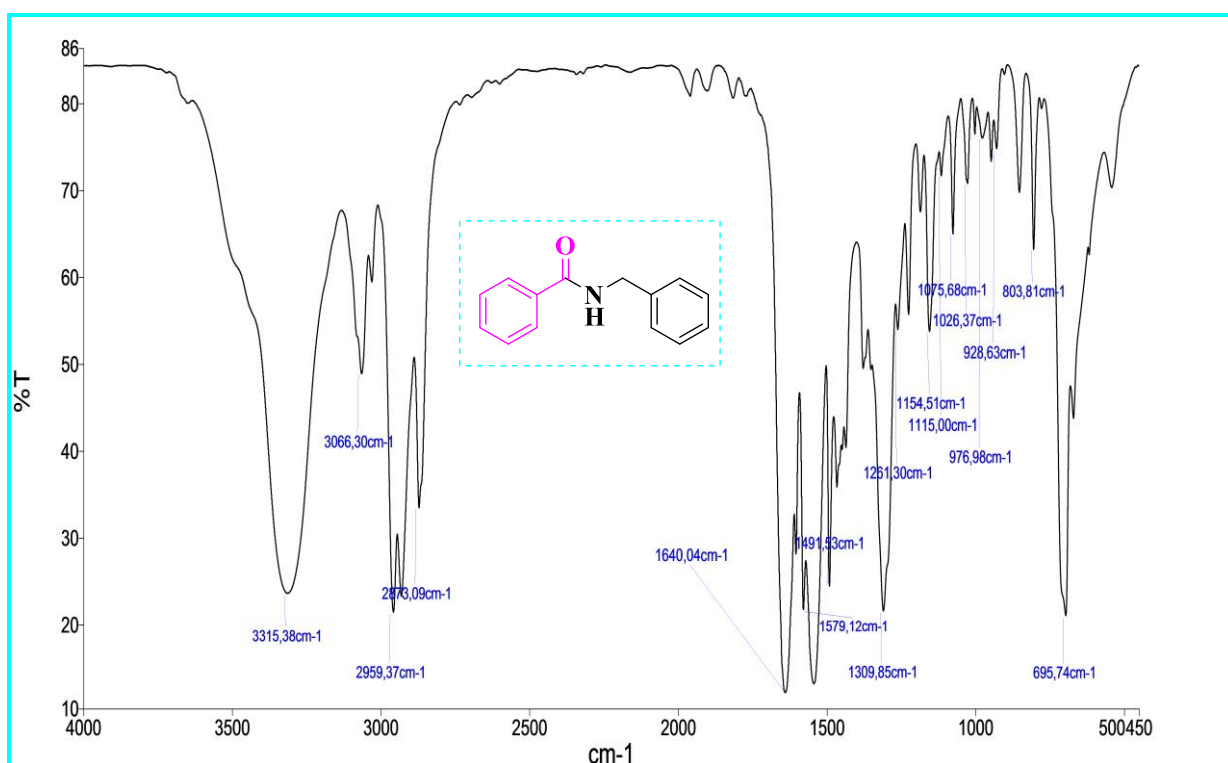


**Aspect:** Poudre blanche  
**Rdt:** 94%  
**R<sub>f</sub>** 0.45 (Dichlorométhane/Methanol)  
**m.p.** 57 °C

❖ **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.51 (s, **1H**), 7.90 (d,  $J=6.0$  Hz, **2H**), 7.60 (t,  $J=2.4$  Hz, **1H**), 7.52 (t,  $J=3.0$  Hz, **2H**), 5.41 (s, **2H**).

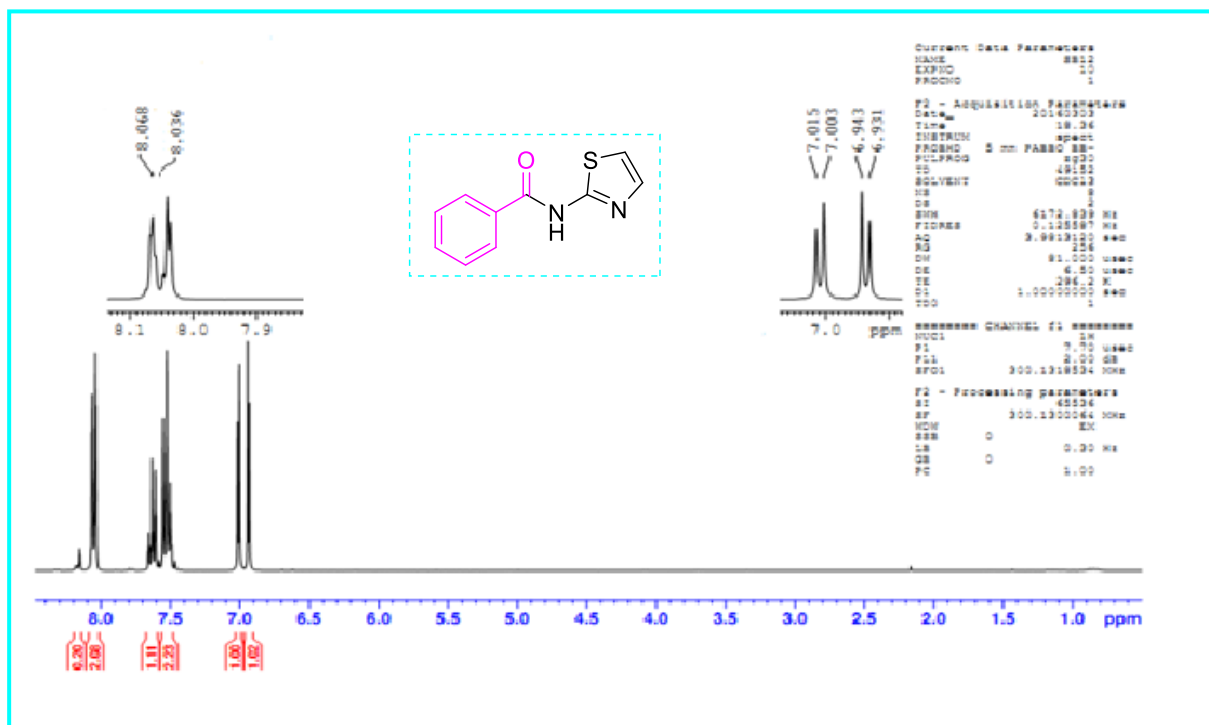
❖ **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 167.4, 153.4, 131.1, 129.0, 128.3, 127.4.

❖ **MS (m/z):**  $[M+1]^+$  **165.1**,  $[\text{benzaldéhyde}]^+$  **105.1**,  $[M+Na]^+$  **187.1**.

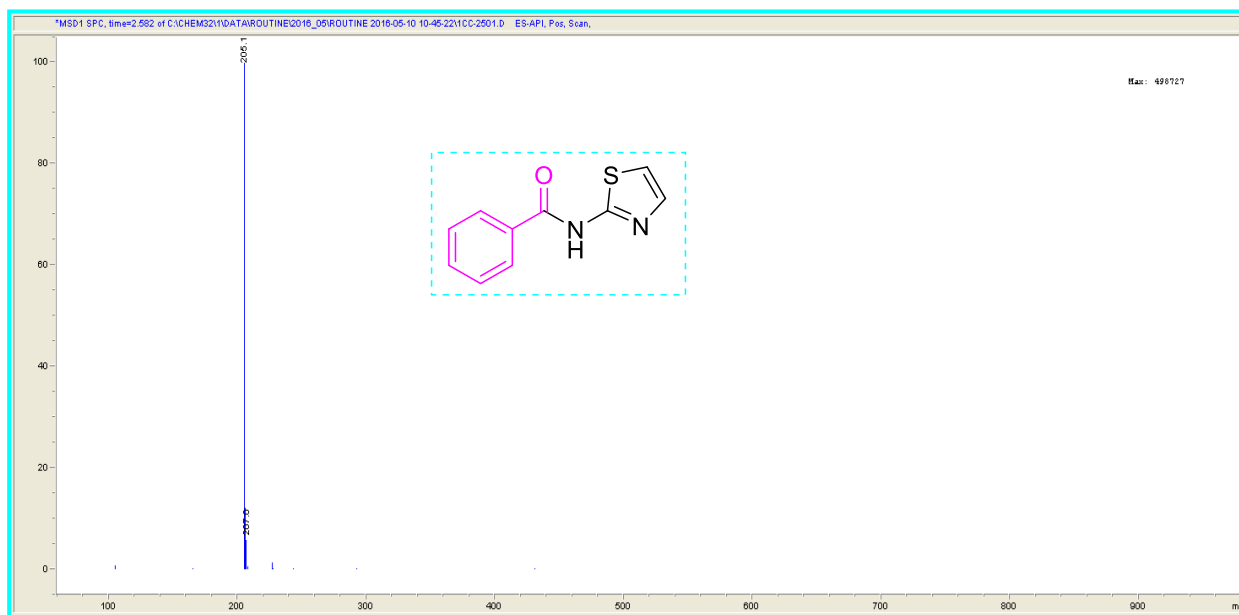


**Figure 15.** Spectre IR du composé **151**.

**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**

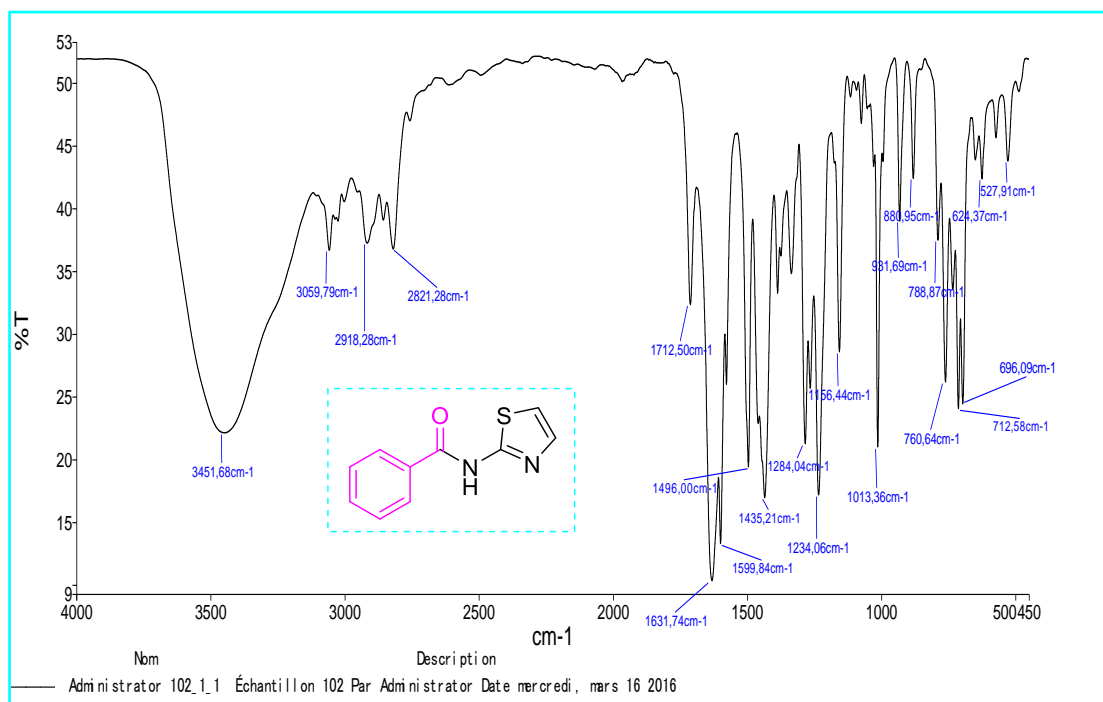


**Figure 16.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **174**.

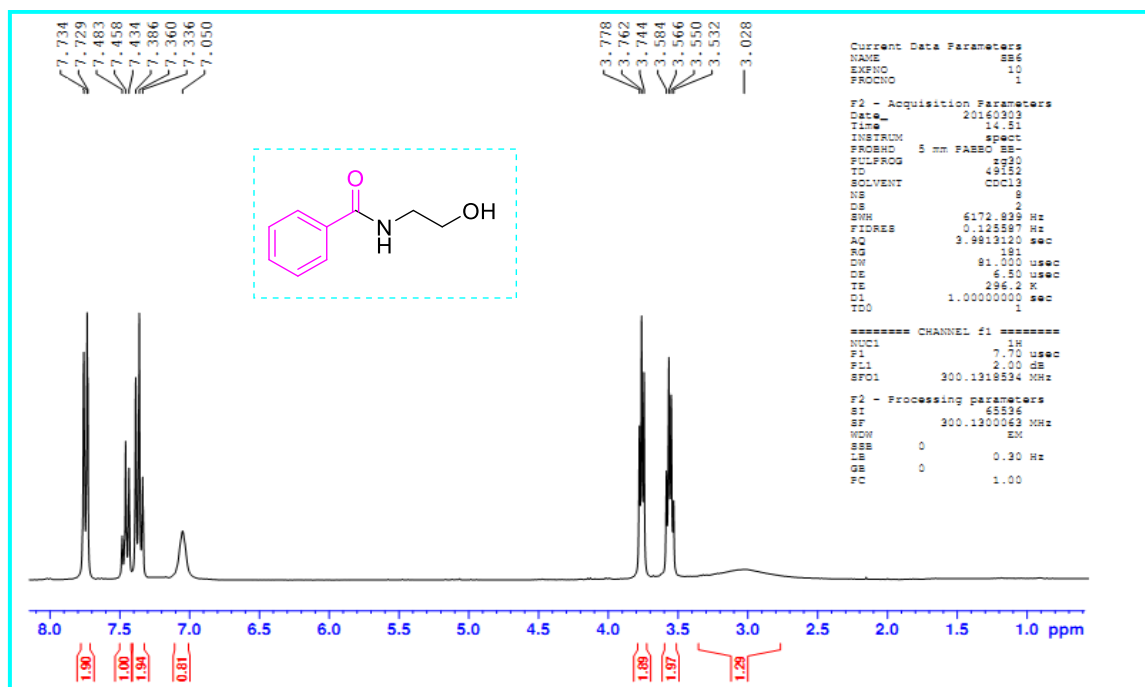


**Figure 17.** Spectre de masse du composé **174**.

**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**

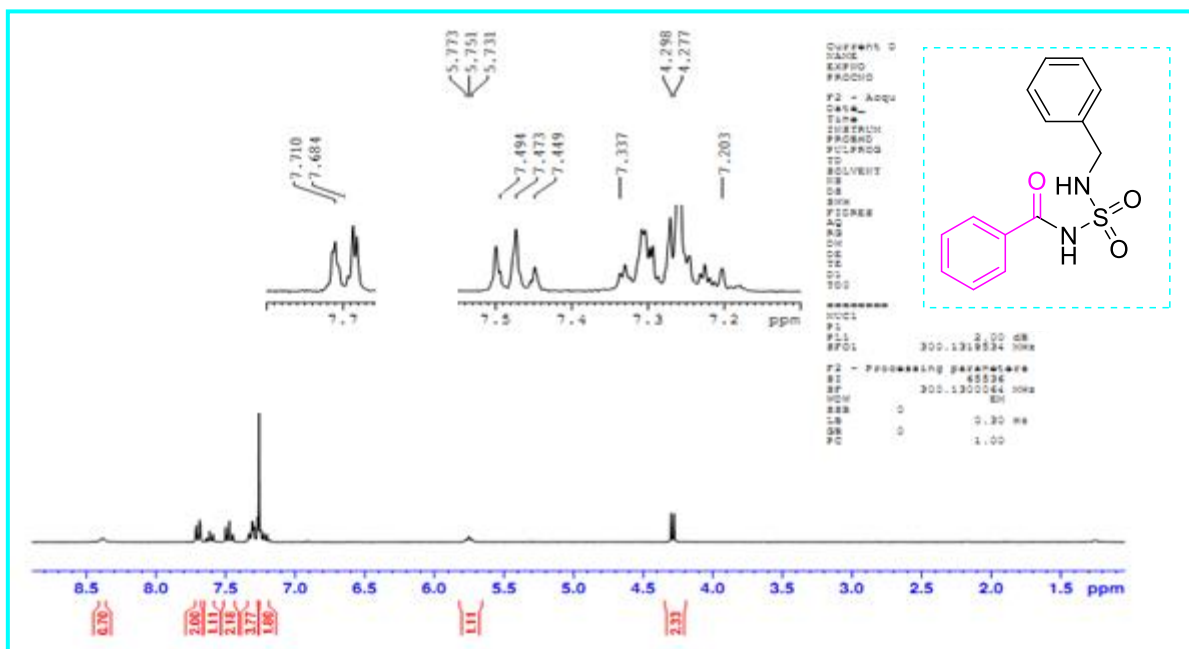


**Figure 18.** Spectre IR du composé **174**.

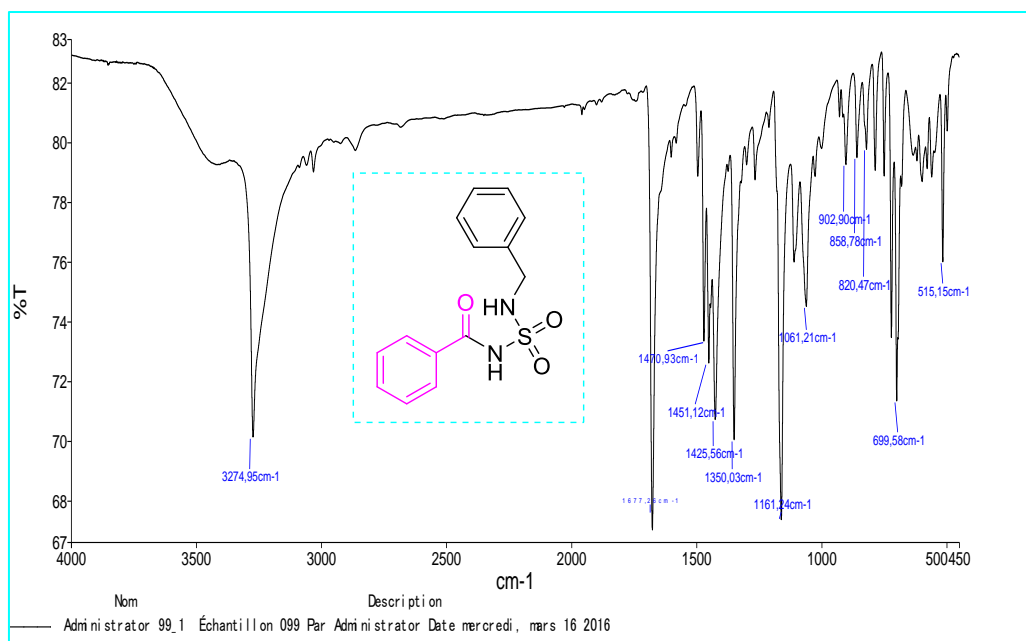


**Figure 19.** Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **196**.

**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**



**Figure 20.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **202**.



**Figure 21.** Spectre IR du composé **202**.

**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**

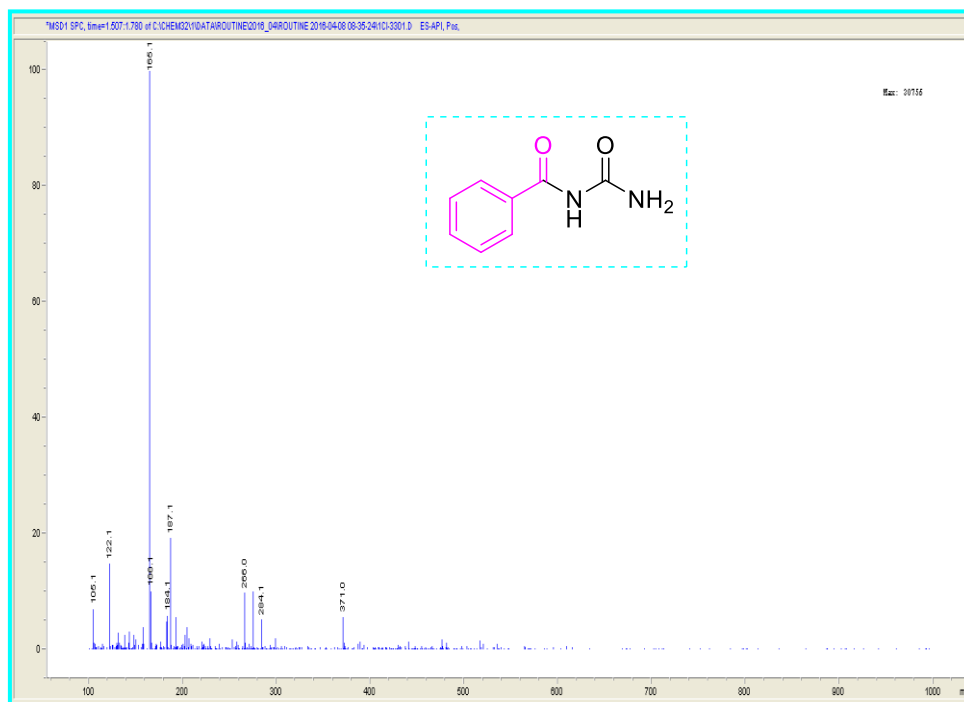


Figure 22. Spectre de masse du composé 204.

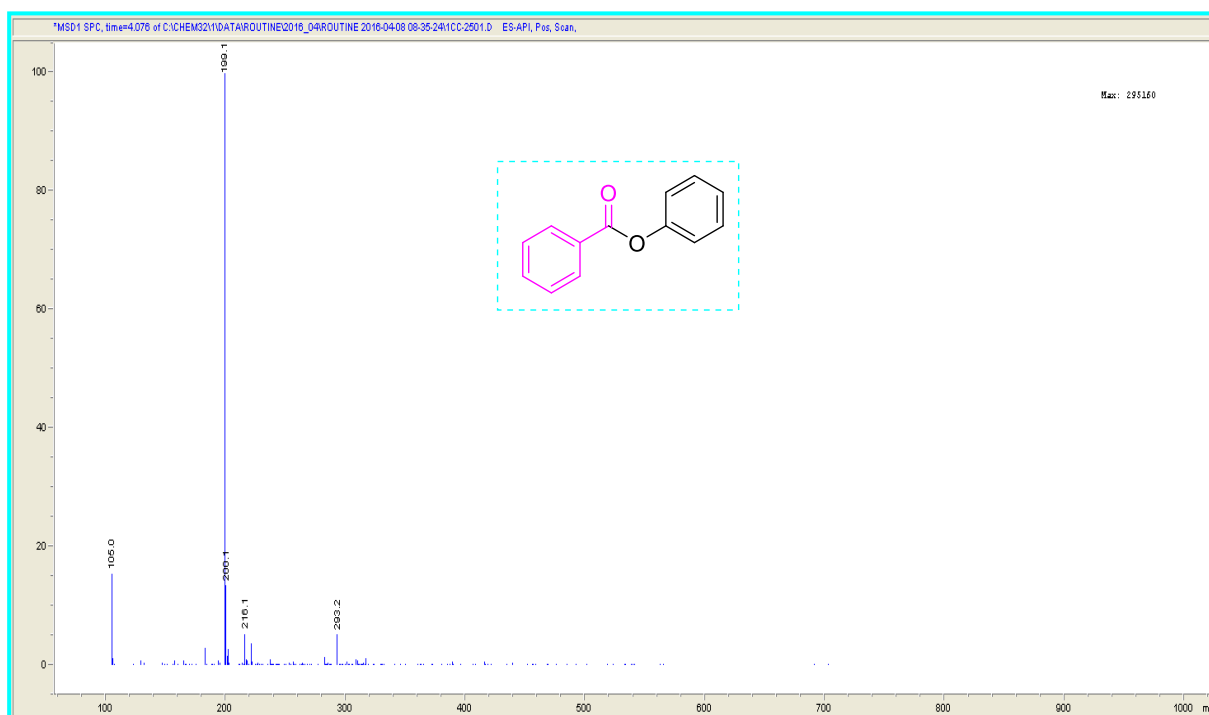
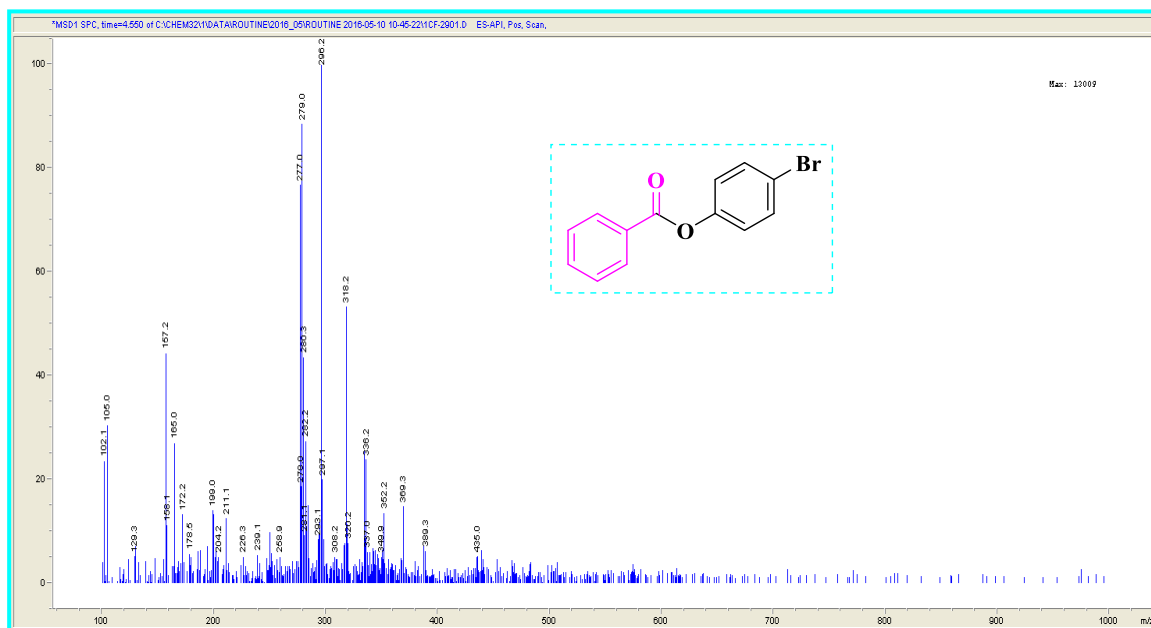


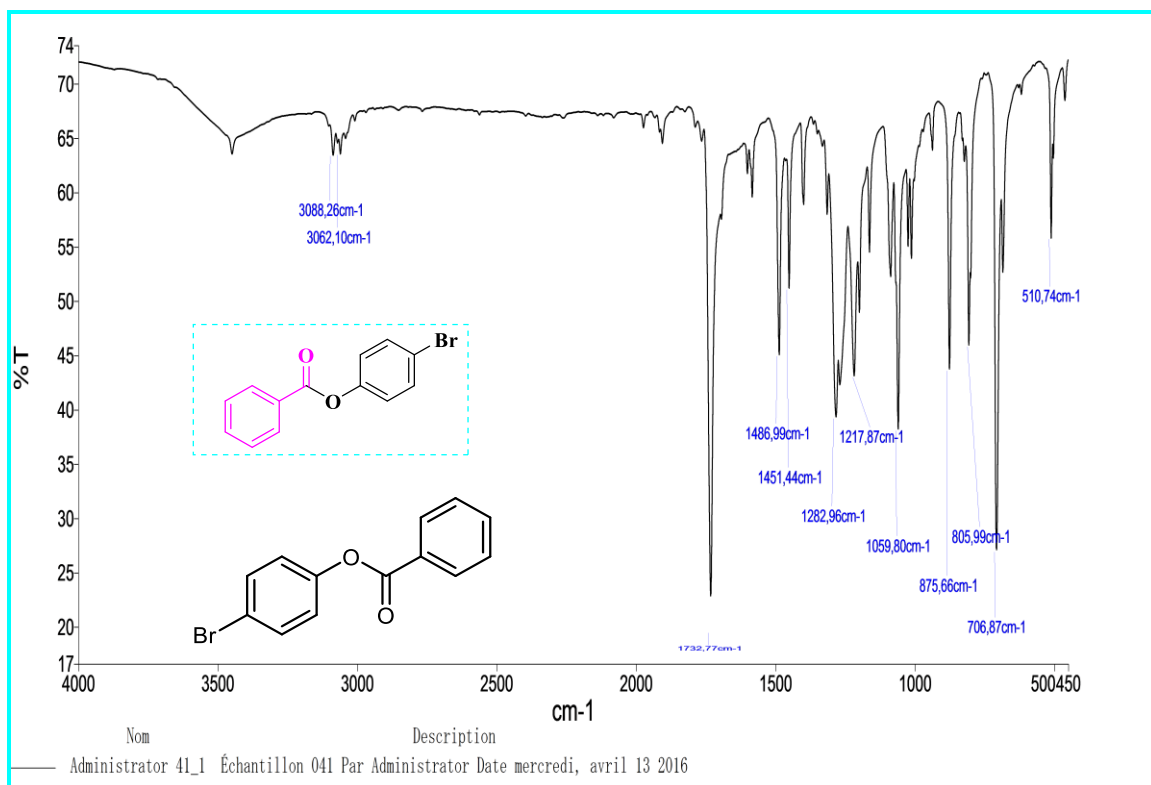
Figure 23. Spectre de masse du composé 188.



**Chapitre 3**  
**Benzoylation D'amines et De Phénols Sous Ultrasons**



**Figure 24.** Spectre de masse du composé **194**.



**Figure 25.** Spectre IR du composé **194**.

## **7. Conclusion :**

Dans la présente étude, nous avons décrit un procédé simple et pratique pour la benzoylation d'amines, de phénols, d'ainoesters, d'ainoalcools, d'urée et de sulfonamide, assisté par ultrasons, de plus cette méthode est chimio et régiosélective. Ce protocole est très efficace et écologique par rapport à ceux rapportés dans la littérature.

Les principaux avantages de notre méthode se résument en l'absence de solvants organiques et de catalyseurs dans la réaction, de plus les produits sont facilement isolés. Ce protocole peut trouver des applications dans la chimie des peptides et des nucléotides.

## PARTIE II

*Synthèse et évaluation de l'activité  
antibactérienne  
d' $\alpha$ -aminophosphonates*

### *La catalyse : Principe 9 de la chimie verte*

La chimie verte a pour objectifs d'incorporer de nouveaux procédés permettant d'éliminer l'intervention de produits nocifs, concevoir de nouvelles réactions chimiques plus sélectives, opérant dans des conditions douces, limitant les opérations de séparation et de traitement des sous-produits en utilisant des matières premières nouvelles.

La catalyse représente une alternative pour résoudre de nombreux problèmes vers la chimie verte :

- ❖ utilisation de réactifs de départ non toxiques,
- ❖ coût énergétique plus faible lié à l'activation des molécules par les catalyseurs,
- ❖ combinaison sélective de molécules avec un haut rendement pour ne fournir que le seul produit désiré sans déchet.

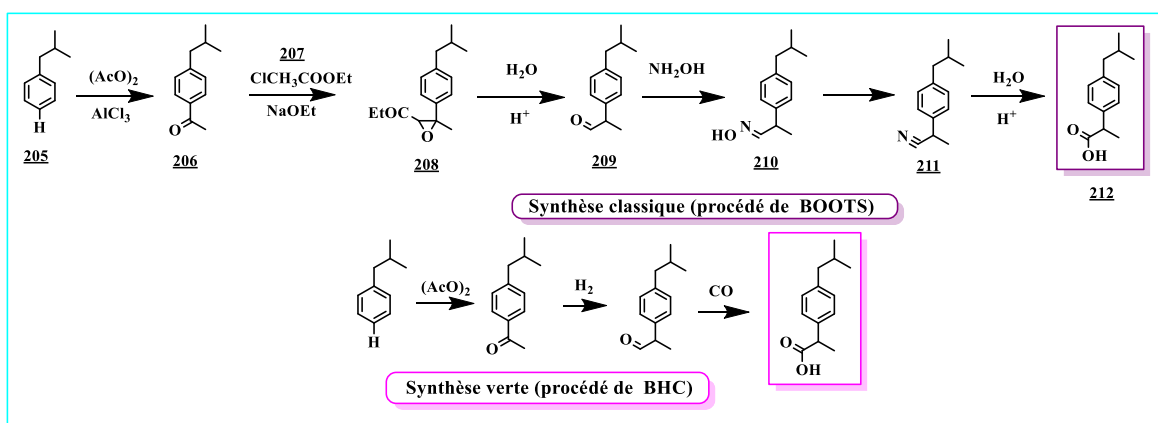
L'étude des catalyseurs représente un des grands courants de la recherche moderne. Les Prix Nobel en chimie de **2001**, **2005**, **2007**, **2010** et **2018** étaient dans le domaine de la catalyse : 2001, Knowles, Noyori et Sharpless pour leur travail sur la catalyse homogène asymétrique; 2005, Chauvin, Grubbs et Schrock pour leur travail sur la catalyse homogène et hétérogène; 2007, Ertl pour ses études des pots catalytiques et de la synthèse d'ammoniac; 2010, Heck, Negishi et Noyori, pour la catalyse homogène; 2018, Frances H. Arnold, George P. Smith et Sir Gregory P. Winter pour leurs travaux sur les enzymes et les bactériophages. Ce n'est pas une coïncidence si les trois grandes maisons d'éditions scientifiques, ACS (American Chemical Society), Wiley-VCH et le RSC (Royal Society of Chemistry), ont lancé des journaux en catalyse en **2009** (Wiley-VCH, ChemCatChem) et en **2011** (ACS Catalysis et RSC, Catalysis Science & Technology). Ces nouveaux journaux reflètent l'épanouissement de la catalyse comme une science moléculaire.

## 1. La catalyse, un pilier de la chimie verte :

La catalyse est l'une des approches utilisées pour rendre les transformations chimiques plus efficaces et moins énergivores. Elle permet de réduire la quantité de déchets produits par rapport aux transformations stœchiométriques. Dans ce sens, la catalyse constitue un pilier de la chimie verte,<sup>85</sup> soit l'une des approches affichant des gains importants en matière d'efficacité globale des réactions chimiques.<sup>86</sup>

Les réactions catalytiques sont des réactions réalisées en présence d'un catalyseur, cet élément solide ou liquide augmente la vitesse de la réaction en abaissant la barrière énergétique, autrement dit le seuil d'énergie nécessaire pour permettre à la réaction de se produire. Le catalyseur permet donc d'économiser de l'énergie et de réduire le temps de réaction, il n'est pas détruit lors de cette dernière et peut être, dans certains cas, récupéré et réutilisé. Enfin, il a la propriété d'être sélectif, alors qu'une réaction classique donne souvent, outre le produit recherché, des sous-produits non désirés, la présence d'un catalyseur favorise la formation du produit recherché. Il permet ainsi une meilleure utilisation des atomes des molécules de départ qui se retrouvent tous dans le produit désiré et non dans des produits secondaires qu'il faut séparer, recycler ou détruire.

Pour expliquer ce phénomène, on cite l'exemple de synthèse d'ibuprofène<sup>87</sup> (Schéma 54) :



**Schéma 54.** Synthèse d'ibuprofène.

<sup>85</sup> Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal.*, A. **2001**, 221, 3.

<sup>86</sup> Tucker, J. L. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 315.

<sup>87</sup> Brayfield, A. *Martindale: The Complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, London, **2014**.

Il est capital de remarquer que le procédé vert n'est pas seulement un procédé moins polluant, il permet également de réduire ses dépenses grâce à :

- ❖ la diminution de la quantité de déchet.
- ❖ la diminution du nombre d'étapes qui entraîne d'une part une réduction des coûts de séparation et de purification, et d'autre part une augmentation de la capacité de production puisque la synthèse prend désormais moins de temps.

Les procédés verts sont donc conçus pour être à la fois respectueux de l'environnement et économiquement viables.

## 2. La catalyse : définition et types :

Le mot catalyse a été proposé pour la première fois par **Berzelius** en **1835**, il signifie « l'accélération (cata-) d'une coupure (-lyse) », où il faut comprendre qu'il s'agit de la coupure d'une liaison, ce qui est généralement l'étape initiale d'une réaction chimique. On estime que plus de **95 %** des molécules synthétisées ont vu au moins une fois un catalyseur, quelle que soit la nature.

Un catalyseur peut être défini alors comme étant une entité solide, liquide ou gazeuse qui permet d'activer ou d'accélérer une réaction chimique.<sup>88</sup> Il existe trois types de catalyse : la catalyse hétérogène, la catalyse homogène et la catalyse enzymatique :

### 2.1. Catalyse homogène :

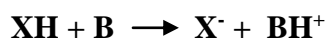
Dans le cas des catalyses homogènes, le catalyseur est soluble dans la phase réactionnelle, l'immense majorité de ce type se déroule en phase liquide dans un solvant (par exemple l'eau). On peut citer :

- ❖ Catalyse acide : L'étape clé est le transfert d'un proton  $H^+$  du catalyseur  $HA$  au substrat  $X$  :



$HX^+$  : produits  
 $HA$  : catalyseur

- ❖ Catalyse basique : L'étape clé est le transfert d'un proton  $H^+$  du substrat  $XH$  à une base  $B$  :



$X^-$  : produits  
 $B$  : catalyseur

<sup>88</sup> Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

Le principal avantage de la catalyse homogène est de fournir le produit voulu dans des conditions plus douces,<sup>89</sup> c'est à dire à plus basse température et pression. En dépit de ces avantages, elle présente des inconvénients tels que la difficulté de séparation, la récupération et le recyclage du catalyseur.<sup>90</sup>

## **2.2.Catalyse hétérogène :**

Lors d'une catalyse hétérogène, le catalyseur solide (principalement des oxydes ou des métaux) et les réactifs à l'état gazeux ou liquide se trouvent dans deux phases différentes. Plus rarement, mais en cours de développement, le catalyseur peut être en phase liquide non miscible avec le liquide où se trouvent les réactifs (catalyse par transfert de phase).

L'avantage principal de la catalyse hétérogène est que la récupération des molécules obtenues est aisée et que le catalyseur est « recyclé » facilement. En revanche, l'activité catalytique et la sélectivité sont généralement plus faibles.<sup>91</sup>

## **2.3.Catalyse enzymatique :**

Les catalyseurs dans ce type de catalyse sont des enzymes de masse moléculaire très grande et de structure très complexe, et les molécules à transformer sont également beaucoup plus complexes que celles des réactions non enzymatiques. La catalyse enzymatique se déroule à basse température (25-40 C°), y compris dans les organismes vivants.

## **3. Récupération et recyclage d'un catalyseur :**

Le recyclage d'un catalyseur peut être bénéfique même si son prix de revient représente un coût modeste par rapport à la valeur du produit formé afin d'être utilisé pour d'autres réactions chimiques. Il existe plusieurs voies pour recycler un catalyseur, parmi lesquels :

- ❖ Une voie consiste à fixer le catalyseur sur un polymère dont l'ensemble peut être solubilisé ou précipité à volonté, ce qui permet d'associer les conditions de catalyse homogène à la récupération ultérieure.

---

<sup>89</sup> Yan, N.; Xiao, C.; Kou, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 1179.

<sup>90</sup> Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

<sup>91</sup> Bhaduri, S.; Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*, Wiley Interscience, New York, **2000**.

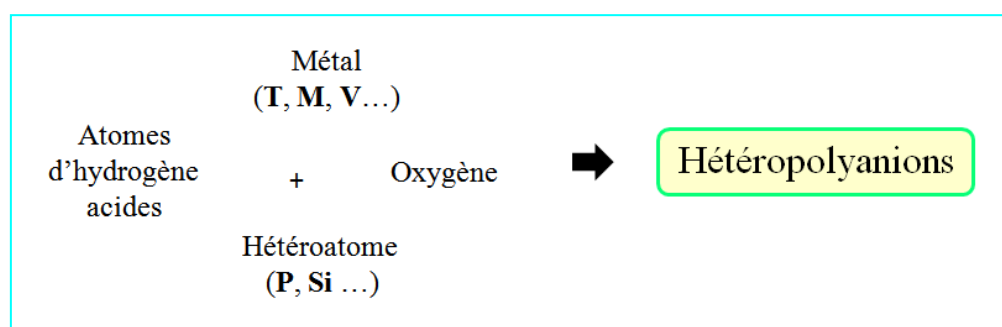
- ❖ Une autre voie en pleine expansion consiste à fixer le catalyseur sur un solide ou à l'incorporer dans un solide poreux. Dans ce cas, on crée ainsi un nouveau catalyseur hétérogène qui offre des possibilités de séparation faciles.

#### 4. La catalyse en solvants verts :

Les possibilités de la synthèse chimique par catalyse doivent s'enrichir des possibilités de réactions sans solvants ou en milieu aqueux et de l'utilisation des solvants verts comme les sels fondus (sels fondus tels que des sels d'imidazolium,<sup>92</sup> des organoaluminates<sup>93</sup>) faciles à récupérer ou à éliminer. Ainsi, les solvants en phase supercritique tels que l'eau, l'ammoniac, certains organofluorés, le dioxyde de carbone... ; offrent l'avantage de solubiliser les partenaires catalytiques, de conduire à une récupération simple des produits, et parfois d'améliorer les performances du catalyseur et permettre son recyclage à moindre coût.<sup>94</sup>

#### 5. Hétéropolyanions :

Un hétéropolyanion appelé aussi hétéropolyacide (**HPA**) est une classe de catalyseurs acides constituée d'une combinaison particulière d'hydrogène et d'oxygène avec certains métaux et non-métaux. Dans la plupart des cas, ce type de catalyseur est recyclable et peut être réutilisable plusieurs fois sans aucune perte de son activité catalytique. Il est constitué généralement de quatre éléments (**Figure 26**).



**Figure 26.** Structure générale d'un Hétéropolyanion.

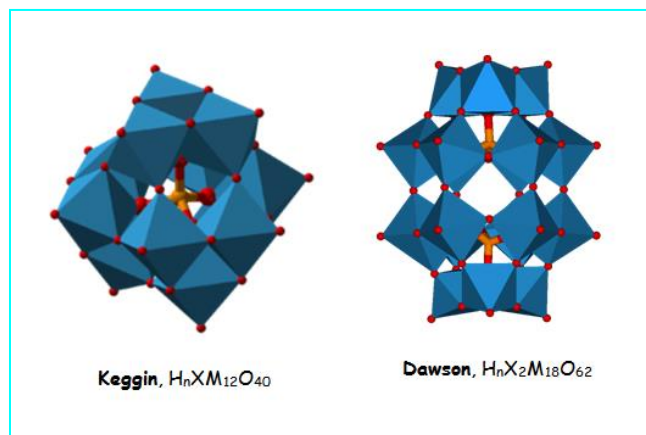
<sup>92</sup> Dullius, J. E. L.; Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; de Souza, R. F.; Dupont, J. *Organometallics*. **1998**, *17*, 815; (b) Chauvin, Y.; Musmann, L.; Olivier, H. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2698.

<sup>93</sup> Chauvin, Y.; Gilbert, B.; Guibard, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1715.

<sup>94</sup> Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Science*. **1995**, *269*, 1065.



Il existe de nombreux hétéropolyanions. Parmi eux, on cite les deux groupes les plus connus (**Figure 27**) qui sont basés sur les structures de **Keggin**,  $H_nXM_{12}O_{40}$  et **Dawson**,  $H_nX_2M_{18}O_{62}$ .



**Figure 27.** Structures de Keggin et Dawson.

Les hétéropolyanions peuvent être utilisés comme catalyseurs homogènes et hétérogènes,<sup>95</sup> notamment ceux de Keggin. Ces derniers possèdent des caractéristiques particulières telles qu'une acidité plus importante, une bonne stabilité thermique et un pouvoir oxydant élevé.

Les hétéropolyanions (**HPA**) sont utilisés depuis longtemps non seulement en chimie, mais aussi dans divers domaines de notre vie tel que la biologie et la science des matériaux.<sup>96</sup> Dans le domaine médical, un grand nombre de poly-tungstate a été testé comme agents anticancéreux, antiviraux et anti VIH.<sup>97</sup> Leur utilisation a connu une attention considérable, en raison de leur compatibilité environnementale, réutilisabilité, simplicité opérationnelle, sélectivité accrue, non toxicité, non corrosivité et facilité d'isolement. Ils se caractérisent par leur 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.<sup>98</sup>

<sup>95</sup> a) Shimuzu, M.; Orita, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1990**, *63*, 1835; b) Khodeev, O. A.; Golovin, A. V. *J. Mol. Catal.*, **1992**, *75*, 235.

<sup>96</sup> a) Clemente-León, M.; Agricole, B.; Mingotaud, C.; Gómez-García, C. J.; Coronado, E.; Delhaes, P. *Langmuir*, **1997**, *13*, 2340; b) Bussereau, F.; Picard, M.; Majik, C.; Teze, A.; Blancon, J. *Efficacy of Heteropolyanions against rabies Virus Infection in Mice*, *Annales de l'Institut Pasteur / Virologie*, **1986**, *137*, 391.

<sup>97</sup> a) Hill, C. L.; Week, M. S.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2767; b) Inouye, Y.; Tokutake, Y.; Kumhara, J.; Yamase, T.; Nakata, A.; Nakamura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 805; c) Dormont, D.; Yermam, P.; Spite, B.; Sinoussi, D. B.; Chermann, F. *Cancer. Detect. Prev.* **1988**, *12*, 181.

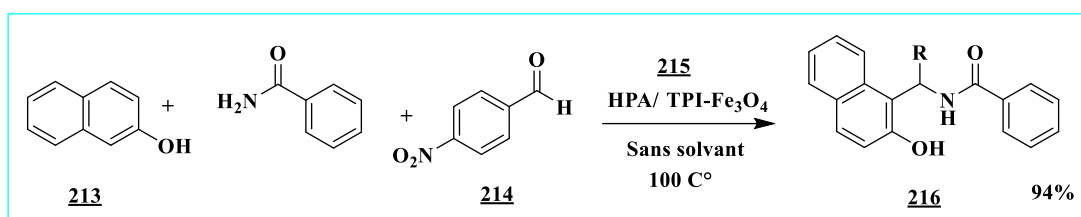
<sup>98</sup> Dawson, B. *Acta Crystallogr.*, **1953**, *6*, 113.

Ils se caractérisent par rapport à un acide minéral habituel par sa capacité de stabiliser le carbocation intermédiaire dans une solution concentrée, augmentant ainsi l'activité catalytique tout en réduisant la formation des réactions secondaires non voulues.<sup>99</sup>

## 6. Réactions catalysées par les hétéropolyanions :

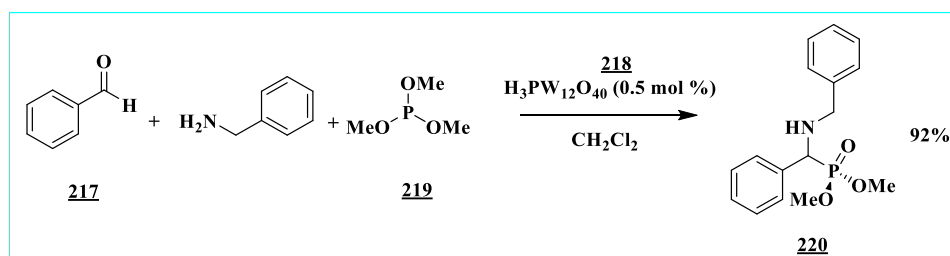
De nombreux catalyseurs de ce type ont été étudiés en tant que catalyseurs super acides pour de nombreuses réactions organiques, notamment dans des réactions *One-pot* pour la synthèse des nouvelles molécules à intérêt biologique.

Tayebee et al.<sup>100</sup> ont rapporté la synthèse de divers 1-amidoalkyl-2-naphtols à partir de la  $\beta$ -naphtol, d'un aldéhyde et du benzamide catalysée par  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ /pyridino- $Fe_3O_4$  (**HPA/TPI- $Fe_3O_4$** ). La réaction se fait avec de bons à excellents rendements (48-94%) en des temps courts (25-60 min), le catalyseur est facilement recyclé au moins huit fois sans aucune perte de l'activité catalytique (**Schéma 55**).



**Schéma 55.** Synthèse catalysée par  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ /pyridino- $Fe_3O_4$ .

Une nouvelle procédure très efficace a été décrite pour la synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates en présence de dodécaturgostophosphorique ( $H_3PW_{12}O_{40}$ )<sup>101</sup> comme catalyseur dans le dichlorométhane ( $CH_2Cl_2$ ) à température ambiante. Les produits ont été obtenus avec de bons rendements (83-94%) pendant des temps de réaction courts (<15 min).



**Schéma 56.** Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates catalysée par  $H_3PW_{12}O_{40}$ .

<sup>99</sup> Lacombe, S.; Geantet, C.; Mirodatos, C. *J. Catal.* **1994**, *151*, 439.

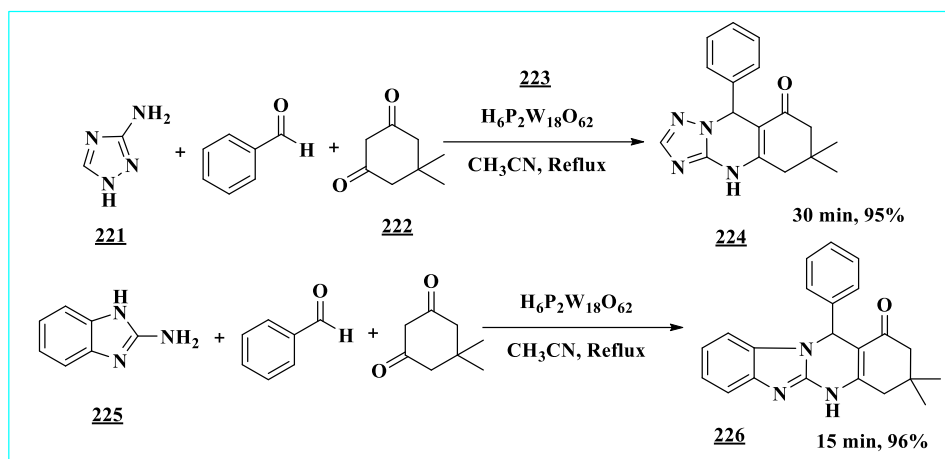
<sup>100</sup> Tayebee, R.; Amini, M. M.; Rostamian, H.; Aliakbari, A. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 1550.

<sup>101</sup> Heydari, A.; Hamadi, H.; Pourayoubi, M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1224.

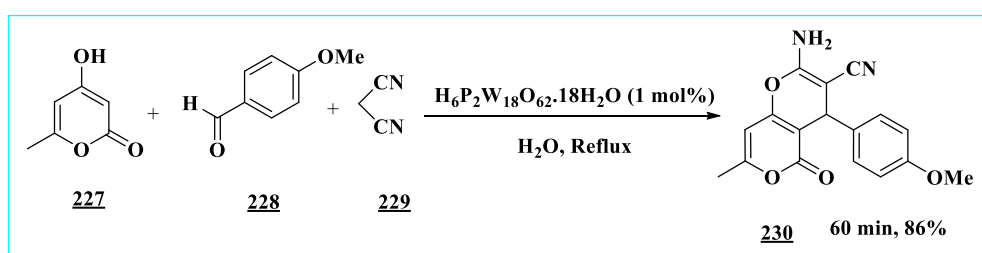
## Chapitre 1

### *La catalyse : Principe 9 de la chimie verte*

Heravi et al.<sup>102</sup> ont rapporté la synthèse de dérivés de quinazolinones par la condensation de trois composés (le 3-amino-1,2,4-triazole/2-aminobenzimidazole, le dimédone 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 (**Schéma 57**).



Rajguru et al.<sup>103</sup> ont réalisé la synthèse des dérivés de pyrano[4,3-b]pyranes cycliques par une réaction de 4-hydroxy-6-méthylpyranne-2-one, différentes structures d'aldéhydes et le malononitrile, à reflux. Les produits ont été obtenus dans des temps relativement courts (45-60 min) et avec d'excellents rendements (**Schéma 58**).



## 7. Conclusion :

La catalyse enrichit chaque jour la panoplie du chimiste pour la mise au point de nouveaux produits inaccessibles par la chimie traditionnelle. Dans cette partie de la thèse, nous nous sommes concentrés sur un type d'hétéropolyanion de structure Dawson ( $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ ).

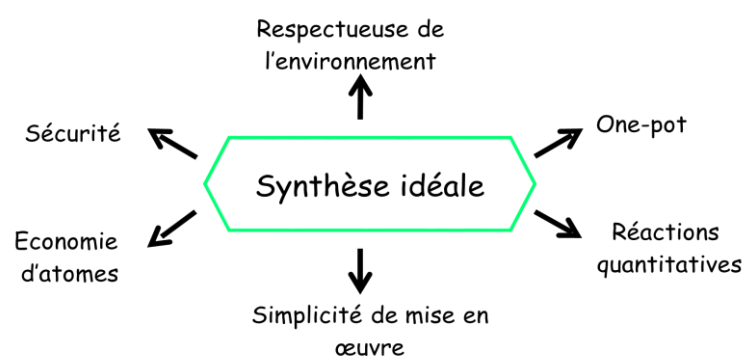
<sup>102</sup> Heravi, M. M.; Ranjbar, L.; Derikvand, F.; Alimadadi, B.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. *Mol. Divers.* **2008**, *12*, 181.

<sup>103</sup> Rajguru, D.; Keshwal, B. S.; Jain, S. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1033.

## Réactions Multi-composants et $\alpha$ -Aminophosphonates

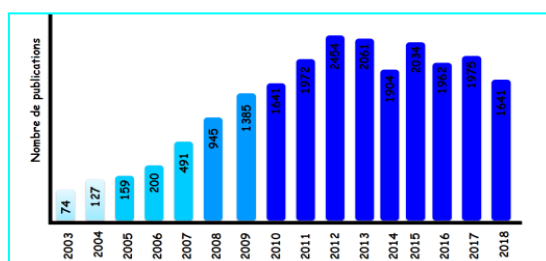
Auparavant, l'élaboration de nouvelles molécules fonctionnalisées s'effectuait au moyen d'étapes successives, permettant à chacune d'entre elles d'incorporer un composant supplémentaire constitutif de la structure finale. La complexité structurale et fonctionnelle recherchée n'est ainsi accessible qu'au moyen d'une séquence linéaire de transformations chimiques indépendantes, ce qui la rend coûteuse en solvants, réactifs, énergie et temps.

Une synthèse idéale se base sur l'obtention du produit désiré, en un minimum de temps et d'étapes, à partir de réactifs peu onéreux et sans danger pour l'environnement. Dans ce contexte, les réactions multi-composants<sup>104</sup> (RMCs) offrent une approche rapide et efficace pour constituer une gamme de composés d'une grande complexité moléculaire, grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une seule opération dans le même milieu réactionnel, sans purification des intermédiaires et avec moins de réactions secondaires (**Figure 28**).



**Figure 28.** Concept d'une synthèse idéale.

Depuis **2011**, environ 2000 travaux se font chaque année au sujet de réactions multi-composants vus leur importance sur le plan biologique et chimique (**Figure 29**).

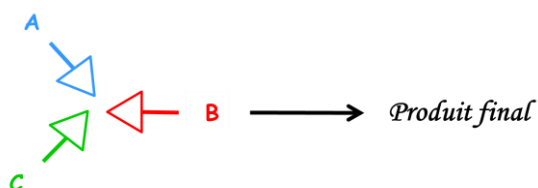


**Figure 29.** Nombre de publications sur les RMCs (Scopus).

<sup>104</sup> a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*. **2005**; b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17; c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 62.

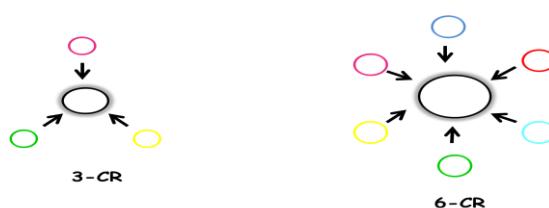
## 1. Réactions Multicomposants (RMCs) :

Les réactions multicomposants sont des outils puissants pour la génération rapide de la diversité et de la complexité moléculaires. Dans ce processus, plusieurs composants (plus de deux composants) sont combinés dans une seule réaction, fournissant ainsi une approche efficace et hautement modulaire sur le plan opérationnel pour la synthèse d'entités moléculaires structurellement diverses (**Figure 30**).<sup>105</sup>



**Figure 30.** Synthèses Multicomposants (RMC).

Les réactions multicomposants représentent un excellent outil pour la génération de bibliothèques de composés de petites molécules<sup>106</sup> et sont indispensables pour les études de relation structure-activité (SAR). Certains RMC génèrent des échafaudages peu communs de sorte que leur capacité à les fonctionnaliser davantage ou à les modifier est essentielle pour explorer l'utilité de l'échafaud dans le domaine biologique. La structure inhabituelle de beaucoup de ces échafaudages les rend aptes à explorer des cibles biologiques que les échafaudages traditionnels ne ciblent pas (**Figure 31**).



**Figure 31.** Principe de RMC.

Les RMC ne seront peut-être pas directement responsables des médicaments à l'avenir, mais ils seront certainement impliqués dans la recherche de futurs remèdes.

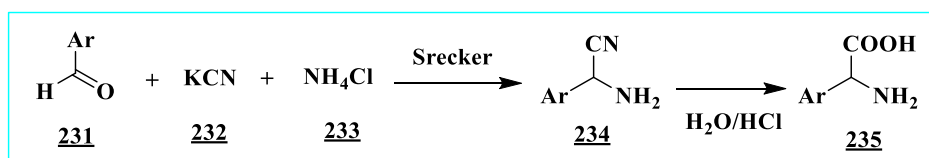
<sup>103</sup> a) Zhang, J. D.; Rivers, G.; Zhu, Y. Y.; Jacobsen, A.; Peyers, J.; Grundstrom, G.; Burch, P.; Hussein, S.; Marolewski, A.; Herlihy, W.; Rusche, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 825; b) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr Opin Chem Biol.* **2008**, *12*, 324.

<sup>106</sup> a) Doll, R. E.; Nelson, K. H. *J Comb Chem.* **1999**, *1*, 235; b) Obrecht, D.; Villalgordo, J. M.; Baldwin, J. E.; Williams, R. M. "Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small Molecular Weight Compounds Libraries", **1998**; (c) Gordon, E. M.; Gallop, M. A.; Patel, D. V. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 144; d) Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, *7*, 765.

### 1.1. Aperçu historique :

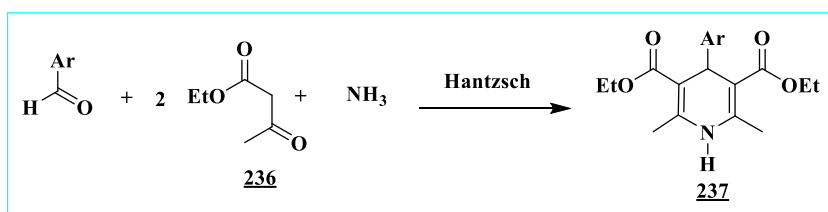
Les réactions multicomposants sont connues depuis plus de **150** ans:

❖ La première réaction a été réalisée en **1850** par Adolph Strecker,<sup>107</sup> qui synthétisa des  $\alpha$ -aminoacide, par une condensation du chlorure d'ammonium et du cyanure de potassium et un aldéhyde (**Schéma 59**).



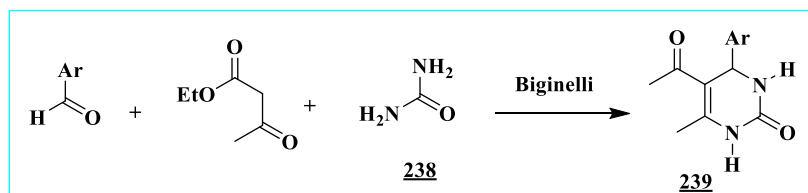
**Schéma 59.** Réaction de Strecker (1850).

❖ En **1882**, Hantzsch,<sup>108</sup> rapporta la synthèse des 1,4-dihydropyridines via une réaction de deux équivalents de  $\beta$ -cétoester et d'un aldéhyde dans l'ammoniaque, elle est considérée comme la première synthèse multi-composants d'hétérocycles, et a fait l'objet de nombreux travaux par la suite (**Schéma 60**).



**Schéma 60.** Réaction de Hantzsch (1882).

❖ En **1891**, la réaction de Biginelli,<sup>109</sup> qui se fait à partir d'acétylacétate d'éthyle, d'un aldéhyde aromatique et d'urée. Les dihydropyrimidin-2-ones obtenus sont largement utilisés en industrie pharmaceutique (**Schéma 61**).



**Schéma 61.** Réaction de Biginelli (1891).

<sup>107</sup> a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27; b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.

<sup>108</sup> a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

<sup>109</sup> a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447; c) Kappe, O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879; d) Kappe, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7201.

En 1912, la synthèse de Mannich<sup>110</sup> qui se fait par une condensation de formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable, elle s'est révélée être un bon outil pour la synthèse de produits naturels, elle est également impliquée dans différents processus aboutissant à des alcaloïdes (Schéma 62).

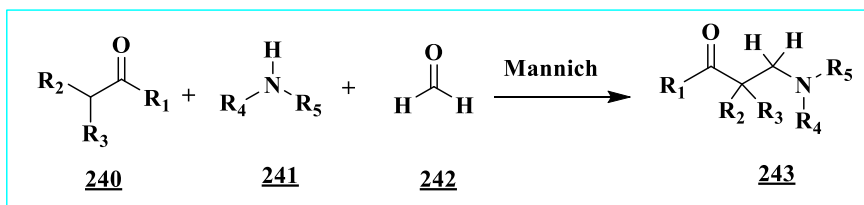


Schéma 62. Réaction de Mannich (1912).

❖ En 1921, Passerini<sup>111</sup> a rapporté la réaction à trois composants utilisant des acides carboxyliques, des aldéhydes et d'isonitriles, donnant des  $\alpha$ -acyloxyamides. Cette réaction a été également appliquée dans la recherche pharmaceutique (Schéma 63).

On cite aussi la réaction d'Ugi<sup>112</sup> (1959), synthétisant l' $\alpha$ -acylaminocarboxamides.

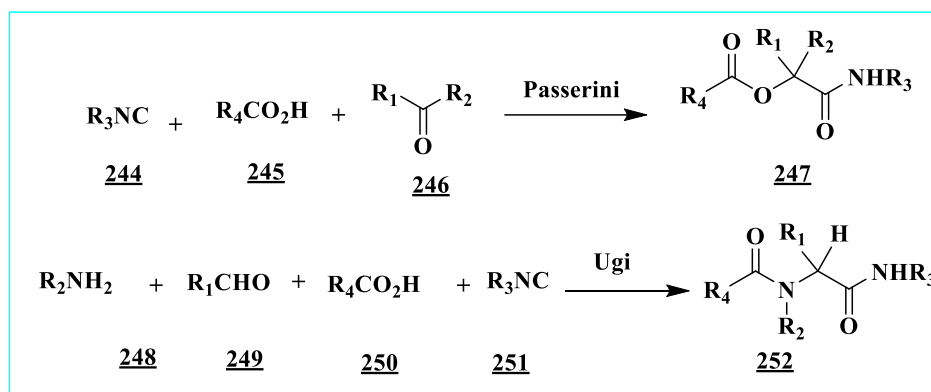


Schéma 63. Réaction de Passerini (1921) et d'Ugi (1959).

<sup>110</sup> Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647; b) Martin, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 895.

<sup>111</sup> Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

<sup>112</sup> a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386; b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267; c) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, 1, 8.

## 1.2. Réactions multicomposants et la chimie verte :

Ces réactions répondent parfaitement aux principes de la chimie verte, notamment l'économie d'étapes et d'atomes.

### ❖ Économie d'étapes et de temps :

Contrairement aux synthèses classiques, ces réactions créent plusieurs liaisons en une seule étape, ce qui diminue le coût de la production des molécules désirées réduisant ainsi la production de rejets toxiques difficiles à éliminer ou à recycler. Ces réactions se déroulent dans un seul réacteur d'où une diminution du coût des équipements et un gain de temps.

### ❖ Économie d'atomes et d'énergie :

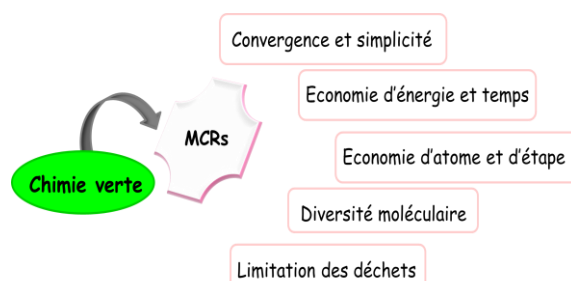
Ce type de réactions permet de maximiser l'incorporation des fonctionnalités dans le produit final,<sup>113</sup> elles offrent la possibilité d'atteindre en une seule étape des systèmes moléculaires très complexes où toutes les fonctionnalités des produits de départ se retrouvent dans le produit d'arrivée. Les besoins énergétiques sont plus faibles pour créer ces édifices par rapport aux besoins réclamés en synthèse multi-étapes.

### ❖ Sécurité des procédés :

Ces réactions limitent les risques d'utilisation des solvants mises en jeu lors de la préparation des composés recherchés, en évitant l'isolement des intermédiaires réactionnels.

### ❖ Convergence et sélectivité :

Elle permet d'accroître la complexité structurale ainsi que la diversité fonctionnelle des produits ciblés. Elles se déroulent dans un seul réacteur générant moins de sous-produits.



**Figure 32.** Avantages de *MCRs*.<sup>114</sup>

<sup>113</sup> Trost, B. *Science*. **1991**, 254, 1471.

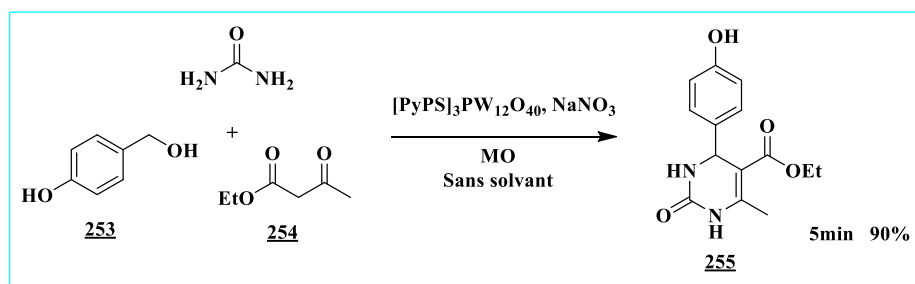
<sup>114</sup> Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.



### 1.3. Réactions multicomposants dans la littérature :

Depuis quelques années, des efforts sont portés sur le développement des réactions multicomposants dans des conditions douces, vertes et efficaces telles que l'application des micro-ondes et ultrasons comme sources d'activation respectueuses pour l'environnement, ainsi que l'utilisation des solvants éco-compatibles (l'eau, les liquides ioniques ou sans solvant dans certains cas).

Fu et *al.*<sup>115</sup> ont rapporté une nouvelle approche one-pot (Biginelli) efficace, respectueuse de l'environnement et durable pour synthétiser des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, à partir d'alcools sous micro-ondes et sans solvant, en présence d'un liquide ionique à base d'hétéropolyanions. Les produits ont été obtenus avec de bons à excellents rendements (Schéma 64).

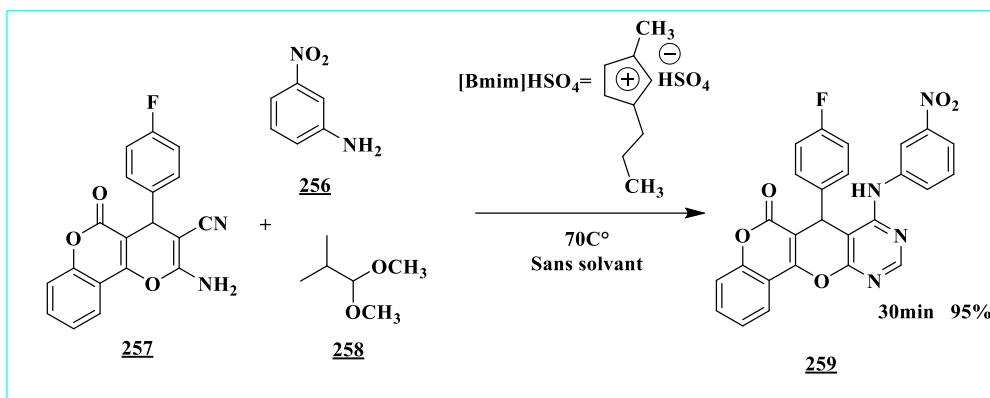


**Schéma 64.** Réaction one-pot sous micro-ondes en présence de  $[\text{PyPS}]_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{NaNO}_3$ .

Suresh et *al.*<sup>116</sup> ont décrit un protocole simple et efficace à trois composants, pour la synthèse de dérivés de chroménopyrano [2,3-*d*] pyrimidine à partir de 3-aminopyrano [2,3-*c*] chromène-2-carbonitrile, *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal et d'amines aromatiques, en présence d'hydrogénosulfate de 1-butyl-3-méthylimidazolium) (Schéma 65).

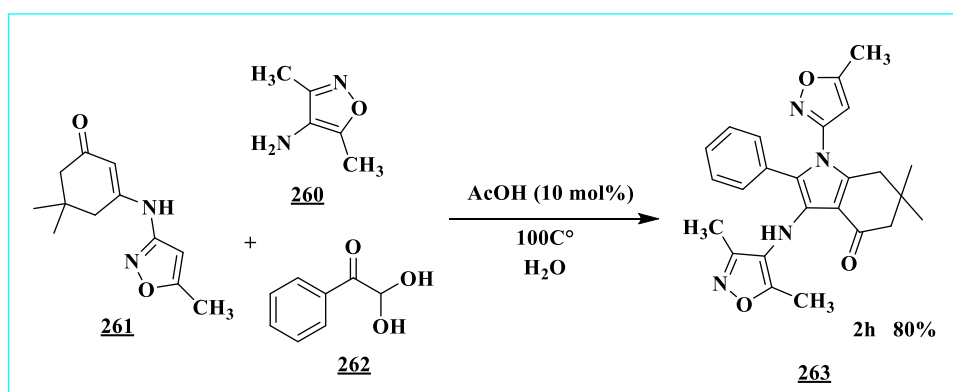
<sup>115</sup> Fu, R.; Yang, Y.; Ma, X.; Sun, Y.; Li, J.; Gao, H.; Hu, H.; Zeng, X.; Yi, J. *Molecules*. **2017**, *22*, 1531.

<sup>116</sup> Suresh, L.; Kumar, P. S. V.; Chandramouli, G. V. P. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1134*, 51.



**Schéma 65.** Réaction one-pot en présence de [Bmim]HSO<sub>4</sub>.

Reddy et *al.*<sup>117</sup> ont développé une synthèse simple et efficace des nouvelles bis-isoxazolyl amino dihydro-1H-indol-4 (5H)-ones, via une réaction one-pot de *N*-isoxazolyl énamine, aryl glyoxal monohydrates et 4-amino-3-méthyl-5-styrylisoxazoles dans l'eau et acide acétique (AcOH) comme solvants verts. Ce protocole s'avère efficace et respectueux de l'environnement en termes de rendements, en temps de réaction et en simplicité d'exploitation (**Schéma 66**).



**Schéma 66.** Réaction one-pot dans un solvant vert (eau).

Brahmachari et *al.*<sup>118</sup> ont rapporté un protocole simple, efficace et ultra efficace pour la synthèse one-pot d'une nouvelle série de molécules pharmacologiquement actives, assistée par ultrasons à partir de la 4-hydroxycoumarine, d'aldéhydes aromatiques et d'aminopyridines en présence d'acide sulfamique comme catalyseur écologique dans de l'éthanol aqueux dans des conditions ambiantes (**Schéma 67**).

<sup>117</sup> Nagi Reddy, M.; Praveen Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4790.

<sup>118</sup> Brahmachari, G.; Karmakar, I.; Nurjamal, K. *ACS SUSTAIN CHEM ENG.* **2018**, 6, 11018.

Les produits ont été obtenus avec de bons à excellents rendements, l'efficacité énergétique, utilisation d'éthanol aqueux comme milieu réactionnel, isolement facile des produits, l'économie d'atomes élevés, le respect de l'environnement et la simplicité opérationnelle sont les avantages du protocole développé.

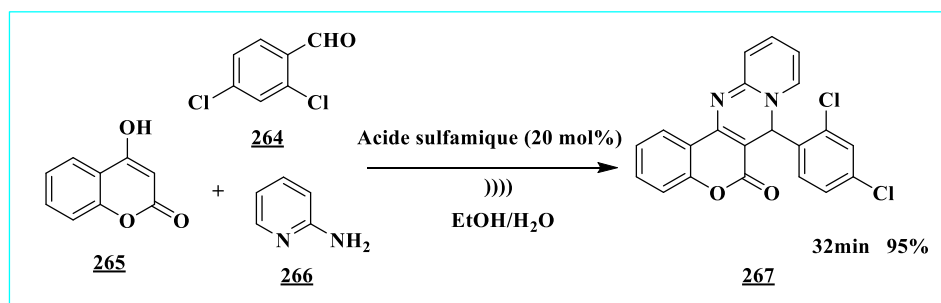


Schéma 67. Réaction one-pot assistée par ultrasons.

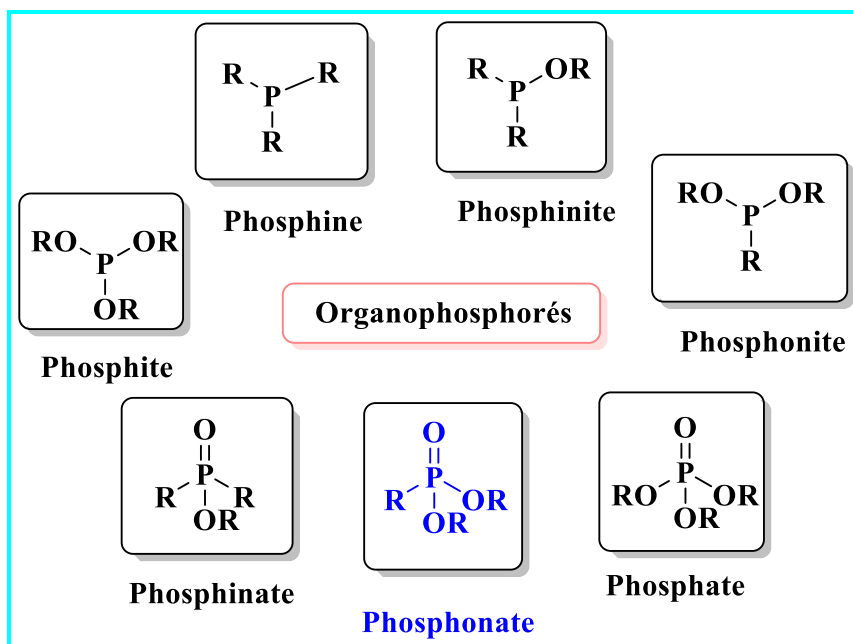
## 5. Chimie des organophosphorés :

La chimie des organophosphorés est la science qui explore les propriétés et la réactivité des composés contenant des liaisons carbone-phosphore, appelés organophosphorés.<sup>119</sup> La stabilité thermique de la liaison P-C est assez élevée, ce qui présente l'intérêt de manipuler même à des températures modérées (la chaleur de dissociation de cette liaison est généralement à environ 65 Kcal / mol).<sup>120</sup> Les composés organophosphorés se répartissent en différentes classes (**Figure 33**) selon le degré d'oxydation d'atome du phosphore et la nature des substituants, notamment la présence d'un atome d'oxygène.

<sup>119</sup> Horiguchi, M.; Kandatsu, M. *Nature*. **1959**, 184, 901.

<sup>120</sup> Vereshchagina, Y. A.; Ishmaeva, E. A.; Zverev, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, 74, 297.

Chapitre 2  
*Réactions multicomposants et  $\alpha$ -Aminophosphonates*



**Figure 33.** Principales familles d'organophosphorés.

### 5.1. Généralités sur le phosphore (P) :

Le phosphore est un des éléments les plus répandus sur terre : il constitue environ 0.04% du nombre total d'atomes,<sup>121</sup> il a pour symbole **P** avec un numéro atomique de **15**, il appartient à la famille chimique des non-métaux (**Figure 34**).

Le phosphore peut former des liaisons avec un nombre variable d'atomes (nombre de coordination) pouvant varier de 1 à 6. En outre, il peut avoir différentes valences 3 ou 5 et il possède des orbitales **d** vides qui acceptent facilement les électrons.

**Figure 34.** Tableau périodique.

<sup>121</sup> Dubrisay, R.; Pascal, P. *Nouveau traité de chimie minérale*, 1956, 10, 715.

Le phosphore a été isolé pour la première fois en **1669** par **Hennig Brand**, un médecin et alchimiste allemand, en faisant bouillir, en filtrant et en traitant jusqu'à 60 seaux d'urine. Cet élément est principalement obtenu à partir de phosphates naturels ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), il a trois principaux allotropes; rouge, noir et blanc:

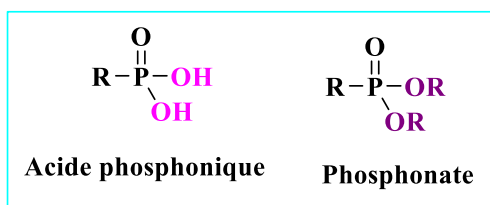
- ❖ Le phosphore blanc: toxique et peut s'enflammer spontanément dès le premier contact avec l'air, utilisé pour produire des composés du phosphore.
- ❖ Le phosphore rouge: peu toxique, utilisé dans les allumettes de sécurité, les feux d'artifice, les bombes à fumée et les pesticides.
- ❖ Le phosphore noir: présente la forme la moins réactive et n'a pas d'utilisation commerciale significative.

Le phosphore joue un rôle dans la chimie du vivant, entrant aussi bien dans la composition de lipides, d'acides nucléiques ou des tissus osseux. L'immense majorité des composés organiques du phosphore sont en fait des dérivés de l'acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .

## 5.2. Les phosphonates :

Phosphonates phosphoniques ou acides phosphoniques sont des composés organiques contenant  $\text{C-PO}(\text{OH})_2$  ou groupes  $\text{C-PO}(\text{OR})_2$  ( $\text{R}=\text{alkyle, aryle}$ ), ce sont des dérivés de l'acide phosphonique (**Figure 35**).

Contrairement aux phosphates, les phosphonates ont une tendance à former des liaisons P-C-P ce qui les rend résistants à l'hydrolyse.<sup>122</sup>



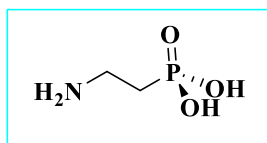
**Figure 35.** Acide phosphonique et phosphonate.

Les composés ayant une liaison carbone-phosphore sont rares dans la nature, seulement une vingtaine de phosphonates naturels ont pu être isolés et caractérisés. Ces molécules ont été extraites de microorganismes et d'animaux terrestres et aquatiques.

Le premier composé naturel isolé contenant un lien C-P est l'acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP)<sup>123</sup> à partir d'un protozoaire en **1959**. C'est un des

<sup>122</sup> Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000.

phosphonates les plus abondants dans la nature, en effet, depuis sa découverte, il a été isolé de plusieurs autres sources différentes (invertébrés marins, microorganismes, humains).



**Figure 36.** Acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP).

Les phosphonates possèdent plusieurs propriétés parmi lesquelles on cite:

- ❖ Une grande solubilité dans l'eau, ils ne sont pas volatils et sont peu solubles dans les solvants organiques.
- ❖ Un effet de seuil pour le développement de cristaux de sels.
- ❖ Agent chélateur des ions métalliques.
- ❖ Moins toxiques pour l'environnement.
- ❖ Biodégradables dans le sol: libération de phosphates.
- ❖ Un pouvoir de dispersion des particules.
- ❖ Stables dans les conditions chimiques rigoureuses.
- ❖ Une activité biologique très importante.

### 5.3. Les $\alpha$ -aminophosphonates :

Les  $\alpha$ -aminophosphonates sont une classe importante de composés, étant donné qu'ils sont des analogues structurels d'acides aminés en tant que blocs de construction de peptides dans les systèmes biologiques. Ces composés organophosphorés ont attiré l'attention des chercheurs dans le domaine biologique, chimique, industriel, agricole et pharmaceutique, en raison de leurs propriétés biologiques et physiques ainsi que de leur utilité en tant qu'intermédiaires de synthèse.<sup>124</sup>

Les  $\alpha$ -aminophosphonates possèdent un réseau des sites de liaisons potentiels pour l'ammonium (groupe phosphoryle, azote) et carboxylate (liaison N-H).<sup>125</sup>

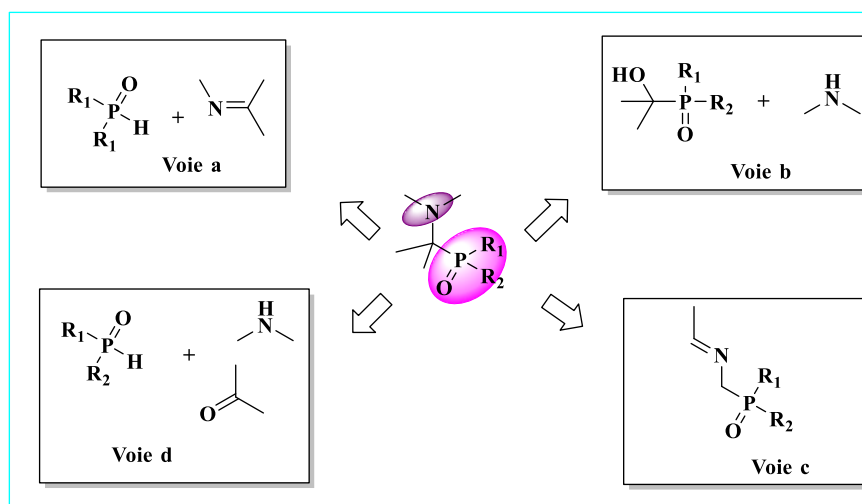
<sup>123</sup> Fleisch, H. *Endocr Rev.* **1998**, *19*, 80.

<sup>124</sup> a) Engel, R.; *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349; b) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci Biotechnol Biochem.* **1997**, *61*, 211; c) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177; d) Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1481; e) Schug, K. A.; Lindner, W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 67.

<sup>125</sup> Antipin, I. S.; Stoikov, I. I.; Pinkhassik, E. M.; Fitseva, N. A.; Stibor I.; Konovalov, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5865.

### 5.3.1. Modes d'accès aux $\alpha$ -aminophosphonates :

Il existe quatre stratégies<sup>126</sup> dans la littérature pour la préparation des dérivés  $\alpha$ -aminophosphoniques, ces différentes réactions principales sont résumées dans le schéma suivant (Schéma 68) :



**Schéma 68.** Principales stratégies pour la synthèse d'aminophosphonates.

La **voie a** présente la réaction de **Pudovik** (aza-Pudovik), dans laquelle le phosphite de dialcyle réagit sur la double liaison d'imines.<sup>127</sup> Dans la plupart des cas, les additions se font en présence d'un catalyseur tels que les acides (HCOOH)<sup>128</sup> ou les bases (NaOH,<sup>129</sup> DBU,<sup>130</sup> TMG<sup>131</sup>), chlorure de *p*-toluènesulfonyl,<sup>132</sup> sels métalliques (MgSO<sub>4</sub>,<sup>133</sup>), complexes métalliques (BF<sub>3</sub>·EtO<sub>2</sub>,<sup>134</sup>) et des catalyseurs à transfert de phase.<sup>135</sup> La réaction peut se faire aussi dans un solvant en absence de tout catalyseur.

<sup>126</sup> a) Roberts, E.; Kittredge, J. S. *Science*. **1969**, *164*, 37; b) Kukha, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *6*, 859; c) Cherkasov, R. A. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857; d) Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Editors, Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, **2000**, pp. 634.

<sup>127</sup> a) Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. **1950**, *73*, 499; b) Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. **1952**, *83*, 865; c) Ali, T. E.; Abdel-Kariem, S. M. *ARKIVOC*. **2015**, 246; e) Abdel-Rahman, R. M.; Ali, T. E.; Abdel-Kariem, S. M. *ARKIVOC*. **2016**, 183.

<sup>128</sup> Matveeva, E. D.; Zefirov, N. S. *Dokl. Chem.* **2008**, *420*, 137.

<sup>129</sup> Lewkowski, J.; Tokarz, P.; Lis, T.; Ślepokura, K. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 810.

<sup>130</sup> Motevalli, S.; Iranpoor, N.; Etemadi-Davan, E.; Moghadam, K. R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 100070.

<sup>131</sup> a) Reddy, G. C. S.; Annar, S.; Rao, K. U. M.; Balakrishna, A.; Reddy, C. S. *Pharma Chem.* **2010**, *2*, 177; b) Dadapeer, E.; Reddy, S. S.; Rao, V. K.; Raju, C. N. *Orient. J. Chem.* **2008**, *24*, 513.

<sup>132</sup> Kaboudin, B.; Jafari, E. *Synlett*. **2008**, 1837.

<sup>133</sup> Marchand, P.; Griffe, L.; Poupot, M.; Turrin, C.-O.; Bacquet, G.; Fournié, J.-J.; Majoral, J.-P.; Poupot, R.; Caminade, A.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3963.

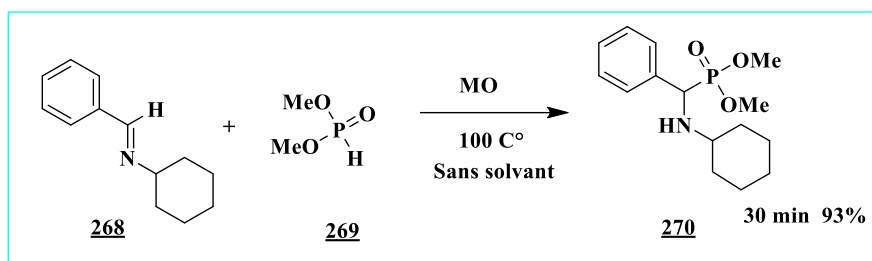
<sup>134</sup> Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *57*, 57.

<sup>135</sup> Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.

## Chapitre 2

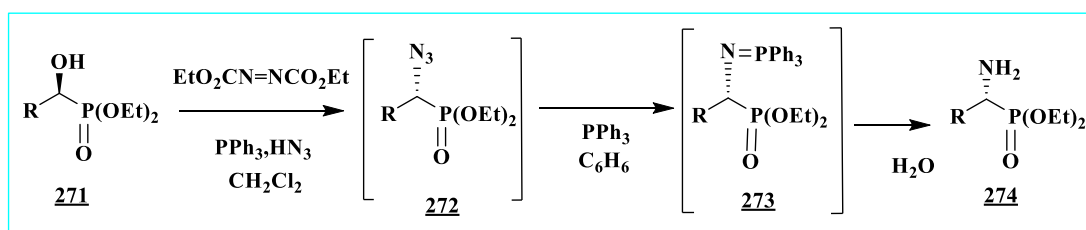
### Réactions multicomposants et $\alpha$ -Aminophosphonates

Une famille d'oxydes d' $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -aminophosphonates et d'oxydes d' $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -aminophosphine a été synthétisée<sup>136</sup> par addition sans solvant sous micro-ondes de phosphites de dialcyle et d'oxyde de diphenylphosphine, respectivement, sur des imines formées à partir de dérivés du benzaldéhyde et d'amines primaires (**Schéma 69**).



**Schéma 69.** Réaction de Pudovik assistée par micro-ondes.

La réaction de **Mitsunobu (voie b)** s'effectue par l'amination nucléophile d'un hydroxyphosphonate. Une réaction entre un alcool, un azodicarboxylate, de la triphénylphosphine et un nucléophile.<sup>137</sup> Elle conduit à l'azoture correspondant avec une version de configuration qui sera réduit en amine par traitement avec la triphénylphosphite et une hydrolyse aqueuse avec un rendement entre 70 et 90 % selon les substituents (**Schéma 70**).



**Schéma 70.** Réaction de Mitsunobu.

La **voie C** présente une combinaison d'un groupement phosphorylé, un carbone  $\alpha$  et une amine soit utilisée comme synthon, la synthèse d'aminophosphonique ciblée est alors effectuée par l'introduction des groupements fonctionnels désirés sur le carbone  $\alpha$  ou/et sur l'atome d'azote ou/et sur l'atome de phosphore. La génération de carbanions sur les dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates et leur fonctionnalisation avec un agent électrophile approprié sont une approche intéressante pour la synthèse de dérivés  $\alpha$ -aminophosphonates

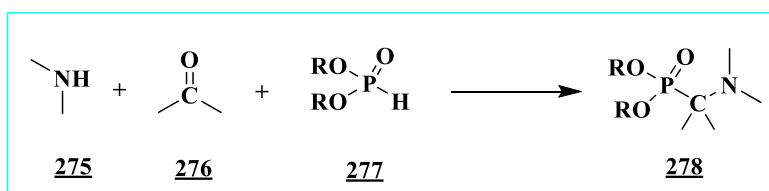
<sup>136</sup> Bálint, E.; Tajti, Á.; Ádám, A.; Csontos, I.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Keglevich, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 76.

<sup>137</sup> Kabachnik, M. M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 480.



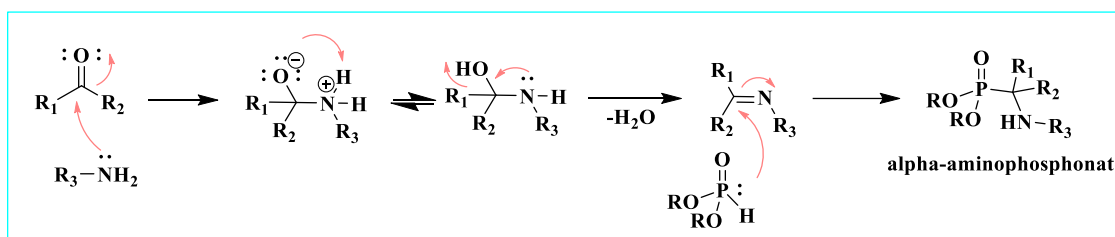
polyfonctionnalisés divers. Généralement, une imine synthétisée est utilisée comme produit de départ.

La réaction de **Kabachnik-Fields** (phospha-Mannich), impliquant la condensation d'une amine, d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et un dialkylphosphite, elle représente un bon choix pour la synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates (**Schéma 71**).



**Schéma 71.** Réaction de Kabachnik-Fields.

La réaction de **Kabachnik-Fields** se fait selon le mécanisme suivant : la première étape de cette réaction est la formation d'une imine via une réaction de Mannich, suivie d'une étape d'hydrophosphonylation (**Schéma 72**).



**Schéma 72.** Le mécanisme «imine» proposé pour une réaction de Kabachnik-Fields.

### 5.3.2. Réaction de Kabachnik-Fields dans la littérature :

La réaction de Kabachnik-Fields pour la synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates a été largement décrite dans la littérature. Plusieurs approches synthétiques ont été développées pour la synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates au cours des dernières décennies. Dans la plupart des travaux, cette réaction s'effectue en présence d'acides ou de base tels que: LPDE,<sup>138</sup> SnCl<sub>4</sub>,<sup>139</sup> Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>140</sup> BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>,<sup>141</sup> FeCl<sub>3</sub>,<sup>142</sup> AlCl<sub>3</sub>,<sup>143</sup> TiO<sub>2</sub>,<sup>144</sup> TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>,<sup>145</sup> SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub>,<sup>146</sup>

<sup>138</sup> Heydari, A.; Karimian, A.; Ipaktschi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6729.

<sup>139</sup> Laschat, S.; Kunz, H. *Synthesis.* **1992**, 1992, 90.

<sup>140</sup> Wu, J.; Sun, W.; Xia, H. G.; Sun, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1663.

<sup>141</sup> Ha, H.-J.; Nam, G.-S. *Synth Commun.* **1992**, 22, 1143.

<sup>142</sup> Rezaei, Z.; Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Ghaderi, A.; Jafari, M. R.; Jafari, A. A.; Zare, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4266.

<sup>143</sup> Manjula, A.; Vittal Rao, B.; Neelakantan, P. *Synth Commun.* **2003**, 33, 2963.

## Chapitre 2

### Réactions multicomposants et $\alpha$ -Aminophosphonates

BiCl<sub>3</sub>,<sup>147</sup> Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,<sup>148</sup> Bi(OTf)<sub>3</sub>,<sup>149</sup> H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>,<sup>150</sup> Cu(OTf)<sub>2</sub>,<sup>151</sup> SbCl<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>152</sup> Ln(OTf)<sub>3</sub>,<sup>153</sup> SmI<sub>2</sub>,<sup>154</sup> InCl<sub>3</sub>,<sup>155</sup> Yb(PFO)<sub>3</sub>,<sup>156</sup> TaCl<sub>5</sub>-SiO<sub>2</sub>,<sup>157</sup> Zr<sup>4+</sup>,<sup>158</sup> ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O,<sup>159</sup> TMSCl,<sup>160</sup> CF<sub>3</sub>COOH,<sup>161</sup> scandium(III) -N, N'-dioxyde, zinc di(l-prolinate),<sup>162</sup> HfCl<sub>4</sub><sup>163</sup> et l'acide hypophosphoreux.<sup>164</sup>

D'autres travaux rapportent la synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates sans solvant, en présence de LiClO<sub>4</sub> solide,<sup>165</sup> Al(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub><sup>166</sup> et Na<sub>2</sub>CaP<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>167</sup> à température ambiante, en présence catalytique de FeCl<sub>3</sub>.<sup>168</sup> Cependant, les approches mentionnées ci-dessus sont principalement liées à des inconvénients importants tels que des limitations en terme de temps de réaction long et les faibles rendements, des coûts élevés, la sensibilité à l'humidité, utilisation de certains produits chimiques qui peuvent être toxiques.

Actuellement, plusieurs travaux se font dans le but de développer de nouvelles méthodes pour la synthèse des alpha-aminophosphonates. La méthode one-pot est hautement souhaitable pour la mise au point d'un procédé peu coûteux et écologique, tout en respectant quelques principes de la chimie verte par la manipulation dans des solvants verts tels que les liquides ioniques et l'eau, l'activation par micro-onde et ultrasons, ainsi que l'utilisation des catalyseurs recyclables, respectueux de l'environnement tels que HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>, amberlite IRC-748, zéolite de natrolite, montmorillonite argile, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ZrO<sub>2</sub>/SO<sub>4</sub>, DHAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et l'acide formique.

---

<sup>144</sup> Hosseini-Sarvari, M. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 5459.

<sup>145</sup> Chinthaparthi, R. R.; Bhatnagar, I.; Gangireddy, C. S.; Syama, S. C.; Cirandur, S. R. *Arch Pharm*. **2013**, *346*, 667.

<sup>146</sup> Subba, R.; Rasheed, S.; Thaslim Basha, S.; Naga Raju, C.; Naresh, K. *Der Pharma Chem*. **2013**, *5*, 61.

<sup>147</sup> Zhan, Z. P.; Li, J. P. *Synth Commun*. **2005**, *35*, 2501.

<sup>148</sup> Bhattacharya, A.; Kaur, T. *Synlett*. **2007**, *2007*, 0745.

<sup>149</sup> Banik, A.; Batta, S.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Molecules*. **2010**, *15*, 8205.

<sup>150</sup> Heydari, A.; Hamadi, H.; Pourayoubi, M. *Catal Commun*. **2007**, *8*, 1224.

<sup>151</sup> Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Arkivoc*. **2006**, *2006*, 183.

<sup>152</sup> Ambica Kumar, S.; Taneja, S. C.; Hundal, M. S.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2208.

<sup>153</sup> Qian, C.; Huang, T. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4125.

<sup>154</sup> Xu, F.; Luo, Y.; Deng, M.; Shen, Q. *J. Org. Chem*. **2003**, *2003*, 4728.

<sup>155</sup> Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 1141.

<sup>156</sup> Tang, J.; Wang, L.; Wang, W.; Zhang, L.; Wu, S.; Mao, D. *J Fluor Chem*. **2011**, *132*, 102.

<sup>157</sup> Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Jagadeshwar, V.; Narsihmulu, C. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 5561.

<sup>158</sup> Yadav, J.; Reddy, B.; Sarita Raj, K.; Bhaskar Reddy, K.; Prasad, A. *Synthesis*. **2001**, *2001*, 2277.

<sup>159</sup> Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Jagtap, S. R.; Bhanage, B. M. *Synth Commun*. **2009**, *39*, 845.

<sup>160</sup> Pokalwar, R. U.; Sadaphal, S. A.; Kategoanekar, A. H.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Green Chem Lett Rev*. **2010**, *3*, 33.

<sup>161</sup> Akiyama, T.; Sanada, M.; Fuchibe, K. *Synlett*. **2003**, *2003*, 1463.

<sup>162</sup> Zhou, X.; Shang, D.; Zhang, Q.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1401.

<sup>163</sup> Li, X.-C.; Gong, S.-S.; Zeng, D.-Y.; You, Y.-H.; Sun, Q. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 1782.

<sup>164</sup> Kaboudin, B.; Jafari, E. *J Iran Chem Soc*. **2008**, *5*, S97.

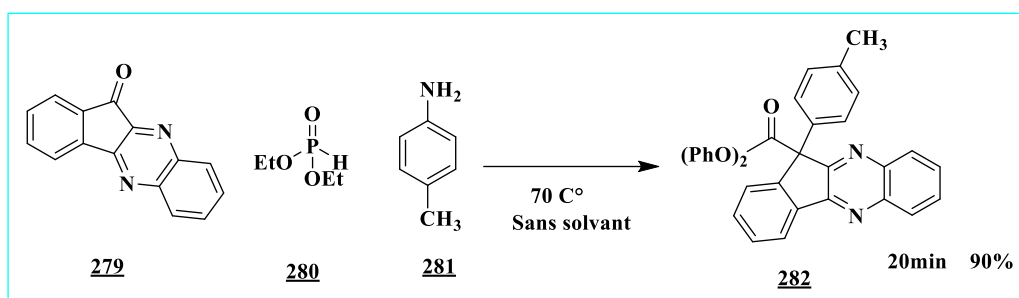
<sup>165</sup> Azizi, N.; Rajabi, F.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 9233.

<sup>166</sup> Maghsoodlou, M. T.; Habibi-Khorassani, S. M.; Heydari, R.; Hazeri, N.; Sajadikhah, S. S.; Rostamizadeh, M. *Chin. J. Chem*. **2010**, *28*, 285.

<sup>167</sup> Zahouily, M.; Elmakssoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S.; Lazrek, H. *Lett. Org. Chem*. **2005**, *2*, 428.

<sup>168</sup> Veeranjanyulu, B.; Das, B. *Synth Commun*. **2017**, *47*, 449.

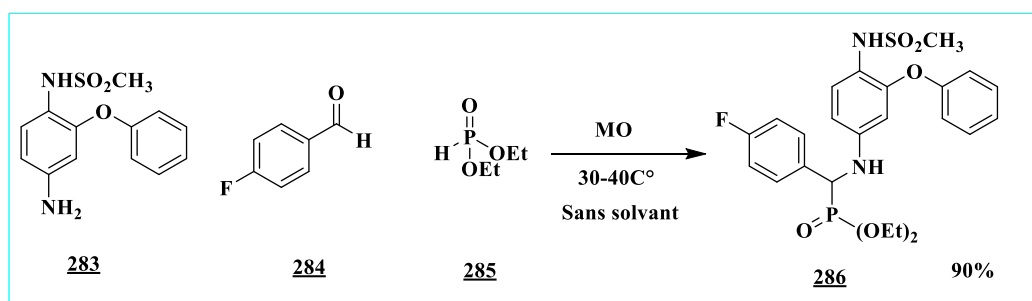
Rashid et *al.*<sup>169</sup> ont décrit un protocole simple et efficace pour la préparation de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates à partir de la ninhydrine, des 1,2-phénylènediamines, des dérivés d'aniline et des phosphites de dialkyle ou de diaryle, sans utiliser les catalyseurs et les solvants. Des temps de réaction courts, des rendements élevés, un traitement simple sans aucun besoin de purification, représentent les principaux avantages de la réaction (**Schéma 73**).



**Schéma 73.** Réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions douces.

Une synthèse verte a été développée par Sujatha et *al.*<sup>170</sup> via une réaction de Kabachnik-Fields (*N*-(4-amino-2-phénoxyphényl) méthanesulfonamide, diéthylphosphite et divers aldéhydes sous irradiations micro-ondes (**Schéma 74**).

La plupart des composés de la série ont montré une bonne activité anti-inflammatoire par rapport au médicament standard. En particulier, les composés portant le fragment 4-hydroxy-3-nitrophényle et le fragment 3-bromo-4-fluorophényle, incorporés avec le fragment 2,4-dichlorophényle et contenant le fragment 4-chlorophényle présentant une inhibition de l'œdème de 91,01% à 85,39% après 4 h d'injection de carraghénane, alors que les autres composés présentaient une inhibition  $\geq 75\%$ .



**Schéma 74.** Réaction de Kabachnik-Fields sous micro-ondes.

<sup>169</sup> Rashid, Z.; Naeimi, H.; Ghahremanzadeh, R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99148.

<sup>170</sup> Sujatha, B.; Mohan, S.; Subramanyam, C.; Rao, K. P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192*, 1110.

Ezzatzadeh et al.<sup>171</sup> ont décrit la synthèse de dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir de 1-(6-hydroxy-2-isopropényl-1-benzofuranne-yl)-1-éthanone, des amines primaires et trialkylphosphites en présence de ZnO-nanoparticules dans de l'eau à température ambiante (Schéma 75).

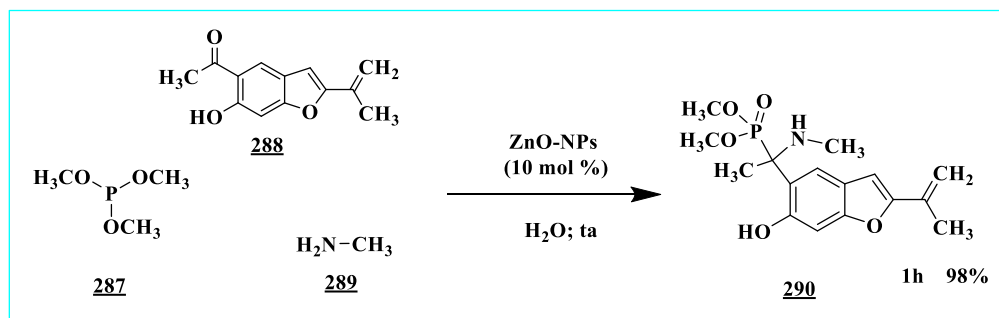


Schéma 75. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates en présence d'un catalyseur.

Un article récent<sup>172</sup> décrit un protocole efficace et écologique pour la synthèse d'une nouvelle classe d' $\alpha$ -aminophosphonates tertiaires (TAP) via la réaction de Kabachnik-Fields; à partir de 2-hydroxynaphtalaldéhyde, di-*n*-butylamine et le dialkylphosphites dans l'eau sous irradiations ultrasoniques à une température ambiante sans utiliser de catalyseurs. Les TAP ont été obtenus avec des rendements élevés (84%-94%) en temps réactionnels courts (6-35 min), après des procédures simples de purification et de traitement (Schéma 76).

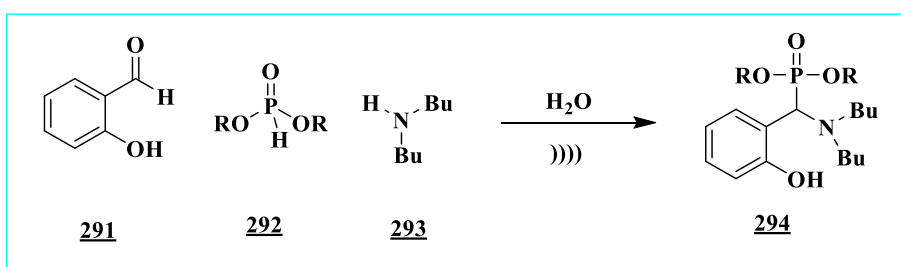


Schéma 76. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates sous ultrasons dans l'eau.

### 5.3.3. Activités biologiques des $\alpha$ -aminophosphonates :

Les  $\alpha$ -aminophosphonates jouent un rôle très important dans la chimie des médicaments et dans les sciences de la vie, du fait que leur fragment essentiel est utilisé comme nouveau pharmacophore dans la conception de médicaments. Ces molécules possèdent une excellente

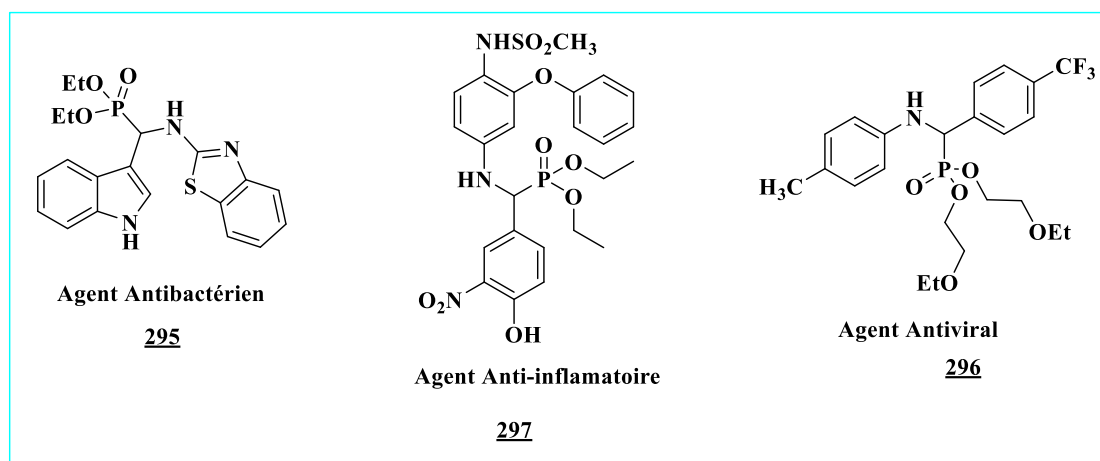
<sup>171</sup> Ezzatzadeh, E. Z. *Naturforsch. B.* **2018**, *73*, 179.

<sup>172</sup> Kalla, R. M. N.; Bae, J.; Kim, I. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 6653.

## Chapitre 2

### Réactions multicomposants et $\alpha$ -Aminophosphonates

bioactivité en tant qu'agents antifongiques,<sup>173</sup> antibactériens,<sup>174</sup> anticancéreux,<sup>175</sup> inhibiteurs potentiels d'enzymes,<sup>176</sup> anti-inflammatoire, antibiotiques,<sup>177</sup> antiviraux,<sup>178</sup> agents pharmacologiques,<sup>179</sup> antidépresseurs,<sup>180</sup> analogues de peptides,<sup>181</sup> inhibiteurs enzymatiques peptidiques<sup>182</sup> et dans l'agriculture comme herbicides<sup>183</sup> et insecticides<sup>184</sup>.



**Figure 37.** Quelques  $\alpha$ -aminophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.

#### 5.3.4. Travaux réalisés au sein de notre laboratoire :

Depuis quelques années, La chimie des organophosphorés est devenue un domaine de recherche attrayant pour notre laboratoire, de nouvelles approches de synthèse ont été rapportées utilisant des techniques simples, efficaces et respectueuses de l'environnement tel que l'utilisation des solvants verts, les ultrasons et les micro-ondes.

<sup>173</sup> Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 57, 57.

<sup>174</sup> a) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29.

<sup>175</sup> a) Huang, J.; Chen, R. *Heteroatom Chem.* **2000**, 11, 480; b) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr Med Chem Anti Cancer Agents.* **2001**, 1, 301; c) Lavielle, G.; Hautefoy, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J. A.; Cudennec, C. A.; Pierre, A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1998; e) Prasad, G. S.; Rao, G. N. *J. Mod. Med. Chem.* **2013**.

<sup>176</sup> Giannousis, P. P.; Bartlett, P. A. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1603.

<sup>177</sup> a) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29; b) Baylis, E. K.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1984**, 2845.

<sup>178</sup> a) Oleksyszyn, J. In: Kukhar, V.P.; Hudson, H.R. (Eds.), *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity*, John Wiley & Sons, Chichester. **2000**, pp. 537; b) Xu, Y.; Yan, K.; Song, B.; Xu, G.; Yang, S.; Xue, Hu, D.; Lu, P.; Ouyang, G.; Jin, L.; Chen, Z. *Molecules.* **2006**, 11, 666.

<sup>179</sup> a) Jacobsen N.E.; Bartlett, P.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 654; (b) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 63, 193.

<sup>180</sup> a) El-Gokha, A.; Maas, G. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2849; b) Jin, L.; Song, B.; Zhang, G.; Xu, R.; Zhang, S.; Gao, X.; Hu, D.; Yang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1537.

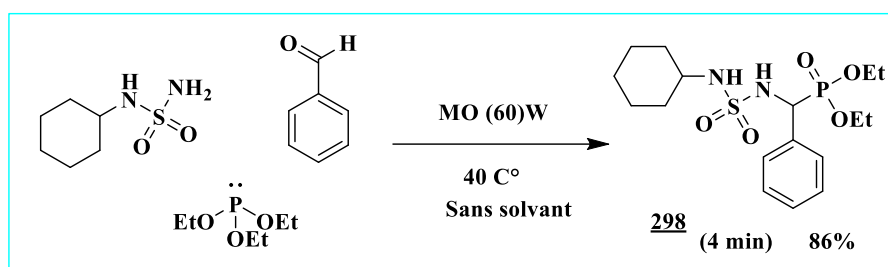
<sup>181</sup> Fields, S.C. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 12237.

<sup>182</sup> a) Allen, M.C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J.M. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1652; b) Dinér, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2091.

<sup>183</sup> Natchev, I. A.; Liebig, S. *Angew. Chem.* **1988**, 1988, 861.

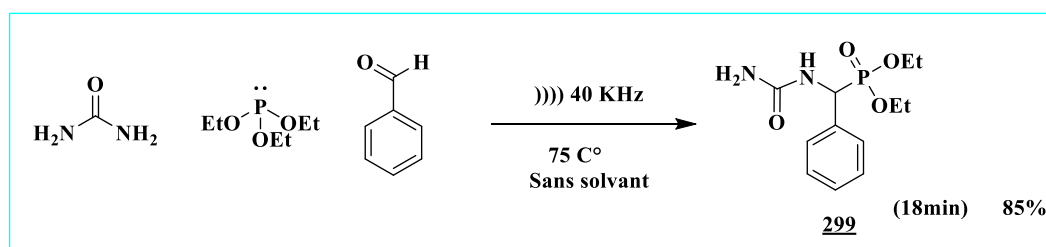
<sup>184</sup> Chen, R. Y.; Mao, L. J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, 89, 97.

Belhani et al.<sup>185</sup> ont rapporté une synthèse facile et pratique d' $\alpha$ -sulfamidophosphonates via une réaction one-pot à trois composés (aldéhyde, sulfamides et triméthylphosphite), la réaction est effectuée sans solvant ni catalyseur à l'aide de micro-ondes. Des conditions plus écologiques et une production moindre de déchets ou de pollution sont les principaux avantages de cette méthode, une large gamme de produits a été synthétisée avec d'excellents rendements (**Schéma 77**).



**Schéma 77.** Synthèse assistée par micro-ondes d' $\alpha$ -sulfamidophosphonates.

Une procédure efficace, respectueuse de l'environnement pour la synthèse des  $\alpha$ -uréidophosphonates via un composant à trois composants a été développée par Bouzina et al.<sup>186</sup> sous des irradiations ultrasoniques, sans solvant ni catalyseur à 75 C°. Les produits souhaités ont été obtenus avec d'excellents rendements dans de brefs temps de réaction (15-30 min) (**Schéma 78**).



**Schéma 78.** Synthèse assistée par ultrasons d' $\alpha$ - ureidophosphonates.

Une synthèse efficace d' $\alpha$ -sulfamidophosphonate<sup>187</sup> a été réalisée au sein de notre laboratoire, via une réaction à trois composants (sulfonamide, aldéhydes et triéthylephosphite) sous ultrasons, sans catalyseur et sans solvant. Cette méthodologie a été établie avec de nombreux avantages, y compris les conditions de réaction douces, temps de réaction courts, bons rendements et simples procédures de traitement (**Schéma 79**).

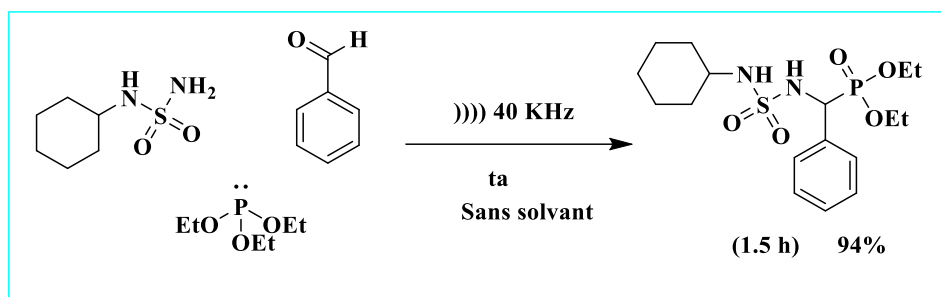
<sup>185</sup> Belhani, B.; Bechlem, K.; Grib, I.; Cheloufi, H.; Bouasla, R.; Berredjem, M. *J. Mater. Environ. Sci.* **2018**, *9*, 613.

<sup>186</sup> Bouzina, A.; Berredjem, M.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Aouf, N-E. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99775.

<sup>187</sup> Belhani, B.; Aouf, N.; LE Borgne, M.; Bouaziz, Z.; LeBreton, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 39324.

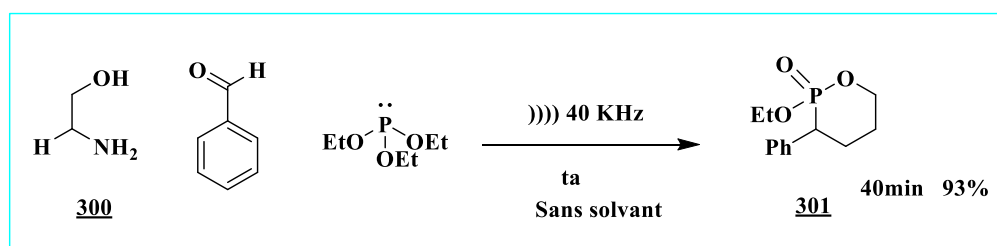
## Chapitre 2

### Réactions multicomposants et $\alpha$ -Aminophosphonates



**Schéma 79.** Synthèse assistée par ultrasons d' $\alpha$ -sulfamidophosphonates.

Une synthèse en une seule étape rapide et efficace<sup>188</sup> d'oxazaphosphinane a été décrite sous ultrasons et sans solvant, cette réaction a été réalisée par une condensation de trois composants (d'aminoalcool, d'aldéhyde aromatique et de triéthylphosphite). Des rendements élevés, des temps de réaction plus courts, une isolation facile et rapide des produits sont les avantages de cette méthode (**Schéma 80**).



**Schéma 80.** Synthèse assistée par ultrasons d' $\alpha$ -urèidophosphonates.

### 3. Conclusion :

Dans cette partie du travail nous avons présenté une mise au point bibliographique sur les réactions multi-composants, vue leur large utilisation en synthèse organique.

En deuxième lieu, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les alpha-aminophosphonates ; leur définition, les différentes méthodes d'accès et leur intérêt sur le plan chimique et biologique.

<sup>188</sup> Belhani, B.; Bouzina, A.; Berredjem, M.; Aouf, N. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1871.

### *Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates*

Les organophosphorés constituent une classe importante de composés dans différents domaines : industriels, agricoles et médicaux. Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des esters  $\alpha$ -aminophosphonates et des acides  $\alpha$ -aminophosphoniques qui sont connus comme des analogues structuraux fonctionnels des acides aminés ce qui leur confèrent plusieurs activités biologiques citées dans le chapitre précédent.

La réaction de Kabachnik-Fields citée précédemment présente la meilleure voie de synthèse de ces composés impliquant la condensation de trois composants: une amine, un composé carbonylé et un dialkylephosphite. De nombreuses synthèses vertes ont été mises au point via cette réaction en présence de divers catalyseurs basique ou acide. Cependant, ces catalyseurs ont plusieurs inconvénients tels que la faible activité catalytique, la sensibilité à l'humidité, des temps de réaction longs, des rendements relativement faibles et la génération de grandes quantités de déchets.

L'utilisation d'hétéropolyacides (**HPA**) a connu une attention considérable, en raison de leur compatibilité environnementale, réutilisabilité, simplicité opérationnelle, sélectivité accrue, non toxicité, non corrosivité et facilité d'isolement. De nombreux catalyseurs de ce type ont été largement étudiés en tant que catalyseurs acides pour de nombreuses réactions organiques, notamment dans des réactions One-pot pour la synthèse des nouvelles molécules à intérêt biologique.

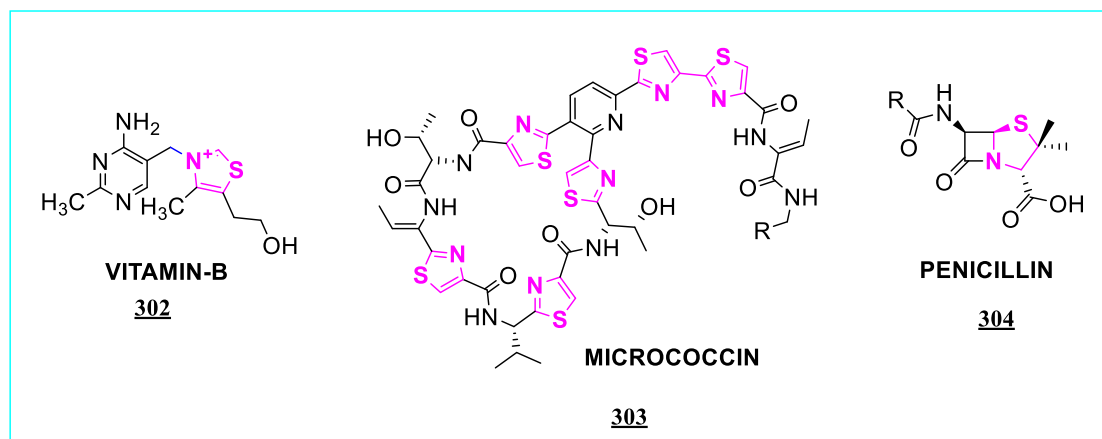
D'autre part, les composés hétérocycliques monoazoïques contenant des atomes de soufre et/ou d'azote ont de très larges applications en chimie et en industrie, ils sont connus biologiquement comme des principes actifs à large spectre d'activité, ainsi que comme colorants de textiles.<sup>189</sup> Parmi ces composés le **2-aminothiazole** qui présente une amine hétérocyclique typique. De nombreux travaux ont été publiés où une large gamme de dérivés

---

<sup>189</sup> a) Das, D.; Sikdar, P.; Bairagi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 89; b) Ibatullin, U. G.; Petrushina, T. F.; Leitis, L. Y.; Minibaev, I. Z.; Logvin, B. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 612; (c) Singh, K.; Singh, S.; Taylor, J. A. *Dyes Pigm.* **2002**, *54*, 189.



de 2-aminothiazoles ont été substitués par divers groupes à des fins pharmaceutiques,<sup>190</sup> tels que les propriétés antimicrobiennes,<sup>191</sup> activité antifongique, anti-inflammatoire<sup>192</sup> et anesthésique,<sup>193</sup> agents antiviraux<sup>194</sup> et anti-leucémiques.<sup>195</sup>



**Figure 38.** Quelques médicaments contenant le fragment thiazole.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de nouveaux dérivés d' $\alpha$ -aminophosphonates, et dans cette partie de la thèse, nous avons réalisé deux séries d' $\alpha$ -aminophosphonates via la réaction "One-pot" de Kabachnik-Fields :

- ❖ La 1<sup>ère</sup> série a été réalisée à partir de 2-aminothiazole, de divers aldéhydes aromatiques et de la triéthylphosphite catalysée par un hétéropolyacide ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$ ) dans des conditions douces.
- ❖ La 2<sup>ème</sup> série a été développée à partir d'amino-esters comme précurseurs, de divers aldéhydes et de la triéthylphosphite dans les mêmes conditions réactionnelles douces.

Notre objectif est d'utiliser un catalyseur bon marché, facile à préparer, respectueux de l'environnement et disponible; l'hétéropolyacides ( $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$ ).

<sup>190</sup> a) Geronikaki, A.; Vicini, P.; Dabarakis, N.; Lagunin, A.; Poroikov, V.; Dearden, J.; Modarresi, H.; Hewitt, M.; Theophilidis, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 473; b) Papadopoulou, C.; Geronikaki, A.; Hadjipavlou-Litina, D. *Farmacologia* **2005**, *60*, 969.

<sup>191</sup> a) Goblyos, A.; Santiago, S. N.; Pietra, D.; Mulder-Krieger, T.; von Frijtag Drabbe Kunzel, J.; Brussee, J.; Ijzerman, A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2079; b) Hang, P. C.; Honek, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1471; c) Khunt, R.; Datta, N.; Parikh, A. *Indian J. Pharm. Sci.* **2002**, *64*, 170.

<sup>192</sup> Beuchet, P.; Varache-Lembege, M.; Neveu, A.; Leger, J.-M.; Vercauteren, J.; Larrouture, S.; Deffieux, G.; Nuhrich, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 773.

<sup>193</sup> Geronikaki, A.; Theophilidis, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 709.

<sup>194</sup> Kreutzberger, A.; Tantawy, A. *Arch. Pharm.* **1981**, *314*, 968.

<sup>195</sup> Prasanna, D. S.; Kavitha, C. V.; Vinaya, K.; Ranganatha, S. R.; Raghavan, S. C.; Rangappa, K. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5331.

## 1. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir de 2-aminothiazole :

### 1.1. Procédure et optimisation des conditions réactionnelles :

Dans un premier temps, nous avons mis en solution un mélange réactionnel de benzaldéhyde (**1 mmol**), de 2-aminothiazole (**1 mmol**) et de triéthylphosphite (**1 mmol**) dans un ballon de 10ml sous agitation magnétique, en faisant varier la quantité de catalyseur sans solvant à une température ambiante, afin d'optimiser les conditions réactionnelles.

Les résultats montrent que l'utilisation de **3 %** de catalyseur donne le rendement le plus élevé (**95% en 10 min**) (**tableau 4**), et aucun produit n'a été obtenu lorsque la réaction s'effectue en absence du catalyseur à 80C° en présence de tétrahydrofur après une longue période de 6 heures (**Schéma 81**).

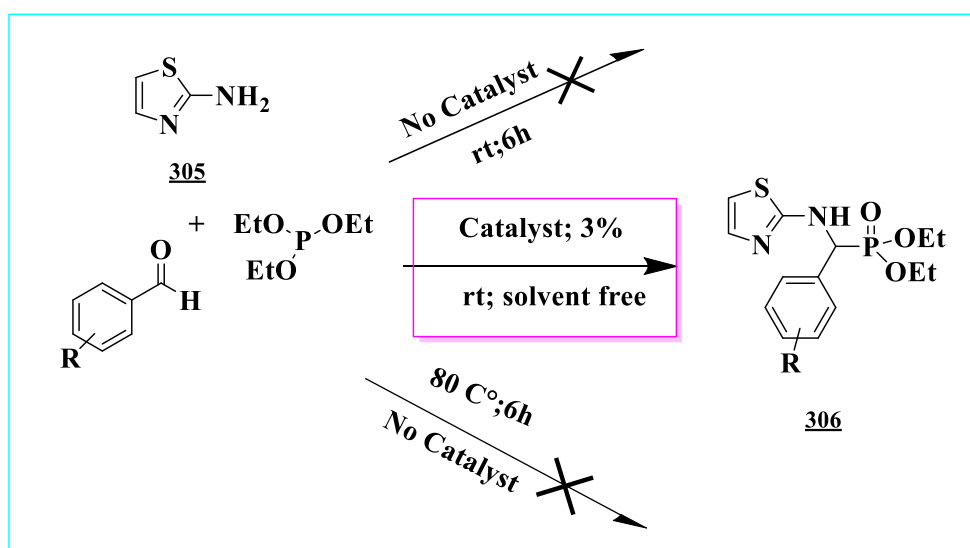


Schéma 81. Optimisation de quantité du catalyseur.

Catalyseur (mol %)	Solvant	T (C°)	T (min)	Rdt (%)
-	-	t.a	360	-
-	-	80	360	-
-	THF	60	360	-
<b>0.5%</b>	-	t.a	45	54
<b>2%</b>	-	t.a	30	70
<b>3%</b>	-	t.a	10	95
<b>5%</b>	-	t.a	10	95

Tableau 4. Optimisation des conditions réactionnelles (Catalyseur).

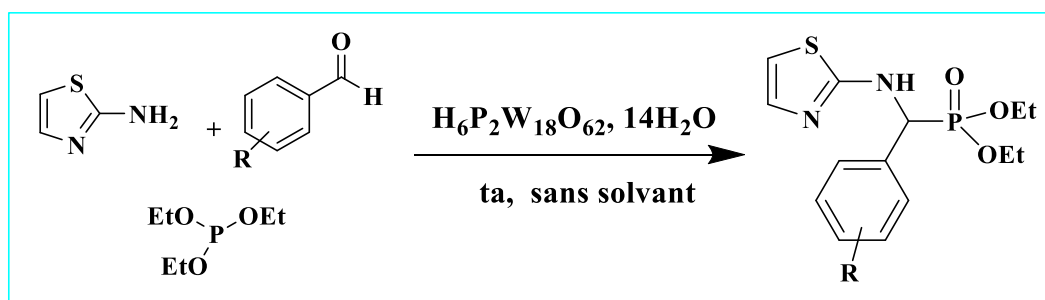
Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

Ensuite, nous avons effectué cette synthèse à différentes températures, la réaction s'est déroulée efficacement à température ambiante. Enfin, différents solvants (chloroforme, dichlorométhane, toluène, tétrahydrofurane, acétate d'éthyle...) ont été testés, les résultats sont les mêmes. Donc, nous avons choisie de poursuivre la réaction sans solvant (**tableau 5**).

Solvant	V (ml)	t (min)	Rdt (%)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	10	95
THF	1	10	95
Toluene	1	10	95
AcOEt	1	10	95
Chloroforme	1	10	95
H <sub>2</sub> O	1	10	95
-	-	10	95

**Tableau 5.** Optimisation des conditions réactionnelles (Solvants).

Après avoir établi les conditions optimales de la réaction, nous avons étendu notre étude à divers aldéhydes structurellement aromatiques afin de synthétiser une série d' $\alpha$ -aminophosphonates. Nous avons laissé un mélange de **0,1g** de 2-aminothiazole et d'un aldéhyde aromatique (**1 équivalent**) sous agitation magnétique dans ces conditions jusqu'à la formation de l'imine correspondante. Ensuite, on ajoute **1mmol** de la triéthylphosphite au mélange (**Schéma 82**), la progression de la réaction était indiquée par **CCM**.



**Schéma 82.** Schéma réactionnel de synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates.

Une fois la réaction terminée, le catalyseur est séparé par une simple filtration et les composés cristallisent dans un mélange de *n*-hexane et d'éther diéthylique (**50/50%**). Toutes les réactions ont été achevées en moins **10 minutes** avec de bons rendements.

## 1.2. Caractérisation structurale :

L'étude structurale des produits synthétisés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles : **IR** et **RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$** .

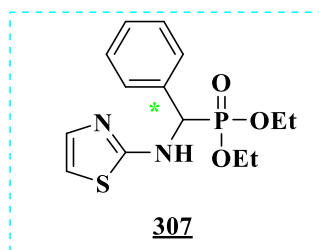
**En IR**, les structures ont été confirmées par les deux bandes d'absorption vers **3285-3256** et **1227-1220  $\text{cm}^{-1}$** , ce qui correspond aux fonctions **NH** et **P=O** successivement.

**En RMN  $^1\text{H}$** , les structures sont établies sur la base du signal du proton porté par le carbone asymétrique (**P-C\*H**), qui résonne sous forme d'un doublet vers  $\delta=5.1-5.3$  ppm avec une constante de couplage  $J_{HH}$  **8 Hz** suite au couplage avec le proton du NH.

**En RMN  $^{13}\text{C}$** , le signal du carbone asymétrique P-C\*H qui résonne vers **53.1-53.7** ppm confirme la formation des  $\alpha$ -aminophosphonates.

**En RMN  $^{31}\text{P}$** , les structures ont été confirmées par le signal vers **19.94-21.29** ppm, qui indique la présence de l'atome de phosphore (**P**).

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino (phenylmethyl) phosphonate :*

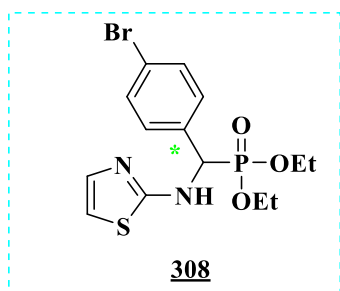


Aspect Cristaux blancs  
**R<sub>dt</sub>** 95 %  
**m.p.** 158-160  
**R<sub>f</sub>** 0.5 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

- ❖ **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3259 (**NH**), 1238 (**P=O**), 794 (**P-C<sub>aliphatic</sub>**), 1056 (**P-O**).
- ❖ **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta=7.46-7.20$  (m, 5H, Ar-**H**), 7.04 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, N-**CH**), 6.41 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, S-**CH**), 5.11 (d,  $J=22.5$  Hz, 1H, **CH**), 4.10 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>-PO**), 3.93 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>-PO**), 3.68 (m, 1H, **CH<sub>2</sub>-PO**), 1.22 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.05 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**) ppm.
- ❖ **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta=167.0$ , 138.0, 133.7, 131.6, 127.7, 119.0, 108.0, 63.5 (t,  $J_{C-P}=7.5$  Hz), 56.4 (d,  $J_{C-P}=153$  Hz), 16.4 (d,  $J_{C-P}=5.0$  Hz), 16.2 (d,  $J_{C-P}=6.3$  Hz) ppm.
- ❖ **RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta=20.82$  ppm.

Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-bromophenylmethyl)phosphonate :



Aspect Cristaux blancs

$R_{dt}$  90 %

**m.p.** 128-130

$R_f$  0.51 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

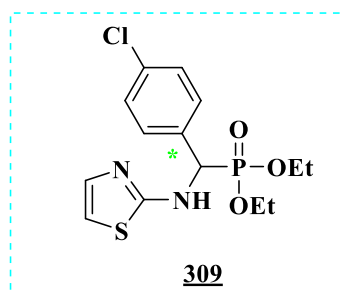
❖ IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3244 (NH), 1238 (P=O), 793 (P-C aliphatic), 1053 (P-O).

❖ RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ =7.43-7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.04 (d,  $J$ =3.0 Hz, 1H, N-CH), 6.43 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.11 (d,  $J$ =22.8 Hz, 1H, CH), 4.13 (m, 2H,  $CH_2$ -PO), 3.96 (m, 1H,  $CH_2$ -PO), 3.77 (m, 1H,  $CH_2$ -PO), 1.23 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H,  $CH_3$ - $CH_2$ ), 1.11 (t,  $J$ =6.9 Hz, 3H,  $CH_3$ - $CH_2$ ) ppm.

❖ RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ =153.0, 151.8, 138.9, 124.3, 114.0, 112.2, 107.5, 63.2 (t,  $J_{C-P}$ =7.5 Hz), 55.5 (d,  $J_{P-C}$ =151 Hz), 16.4 (d,  $J_{C-P}$ =5.0 Hz), 16.2 (d,  $J_{C-P}$ =6.3 Hz) ppm.

❖ RMN  $^{31}P$  (121 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ =20.12 ppm.

O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-chlorophenylmethyl) phosphonate :



Aspect Cristaux blancs

$R_{dt}$  91 %

**m.p.** 120-122

$R_f$  0.52 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

❖ IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3244 (NH), 1239 (P=O), 790 (P-C aliphatic), 1053 (P-O).

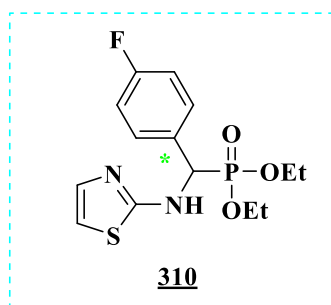
❖ RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ =7.42-7.19 (m, 4H, Ar-H), 7.03 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.43 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.10 (d,  $J$ =22.8 Hz, 1H, CH), 4.10 (m, 2H,  $CH_2$ -PO), 3.95 (m, 1H,  $CH_2$ -PO), 3.76 (m, 1H,  $CH_2$ -PO), 1.22 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H,  $CH_3$ - $CH_2$ ), 1.09 (t,  $J$ =6.9 Hz, 3H,  $CH_3$ - $CH_2$ ) ppm.

❖ RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ =168.0, 138.0, 133.7, 131.6, 127.7, 121.8, 108.0, 63.5 (d,  $J_{C-P}$ =6.7 Hz), 56.0 (d,  $J_{P-C}$ =159 Hz), 16.4 (d,  $J_{C-P}$ =5.2 Hz), 16.2 (d,  $J_{C-P}$ =6.0 Hz) ppm.

Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=21.02$  ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-fluorophenylmethyl)phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs

$R_{dt}$  89 %

**m.p.** 120-122

$R_f$  0.51 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

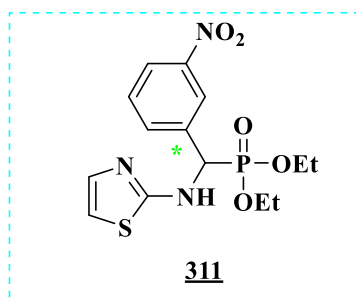
❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3244 (NH), 1238(P=O), 794 (P-Caliphatic), 1043(P-O).

❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=7.50$ -7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, S-CH), 5.15 (d,  $J=22.8$  Hz, 1H, CH), 4.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -PO), 4.07 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 3.86 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 1.29 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ), 1.18 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ) ppm.

❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=168.1$ , 150.8, 137.0, 120.1, 113.2, 112.2, 108.5, 63.2 (t,  $J_{C-P}=7.5$  Hz), 55.5 (d,  $J_{P-C}=153$  Hz), 16.4 (d,  $J_{C-P}=5.0$  Hz), 16.2 (d,  $J_{C-P}=6.3$  Hz) ppm.

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=19.90$  ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(3-Nitrophenylmethyl) phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs

$R_{dt}$  91 %

**m.p.** 122-124

$R_f$  0.5 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3229 (NH), 1240 (P=O), 795 (P-Caliphatic), 1055 (P-O).

❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=7.46$ -7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, S-CH), 5.50 (d,  $J=22.8$  Hz, 1H, CH), 4.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -PO), 4.00 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 3.27 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ), 1.20 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ) ppm.

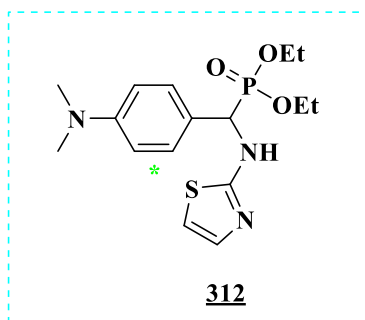
❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=168.2$ , 138.5, 134.2, 131.7, 129.7, 122.3, 108.8,

*Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates*

63.2 (t,  $J_{C-P}=7.5$  Hz), 55.5 (d,  $J_{P-C}=153$  Hz), 16.4 (d,  $J_{C-P}=5.0$  Hz), 16.2 (d,  $J_{C-P}=6.3$  Hz) ppm.

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=21.12$  ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-dimethylaminophenylmethyl)phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs  
 $R_{dt}$  80 %  
 $m.p.$  122-124  
 $R_f$  0.49 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

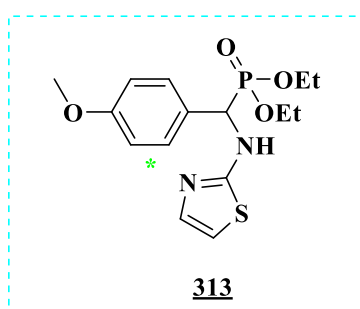
❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3246 (NH), 1238 (P=O), 1055 (P-O), 794 (P-C<sub>aliphatic</sub>).

❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=7.28$  (m, 2H, Ar-H), 7.04 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, N-CH), 6.62 (d, 2H,  $J=8.7$  Hz, Ar-H), 6.38 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H, S-CH), 4.89 (d,  $J=21.9$  Hz, 1H, CH), 4.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 2.86 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.07 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) ppm.

❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=168.0$ , 137.7, 131.0, 130.6, 128.4, 128.3, 107.8, 63.6 (t,  $J_{C-P}=7.5$  Hz), 56.1 (d,  $J_{P-C}=151$  Hz), 41.3, 16.4 (d,  $J_{C-P}=5.0$  Hz), 16.3 (d,  $J_{C-P}=6.3$  Hz) ppm.

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=19.94$  ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-methoxyphenylmethyl)phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs  
 $R_{dt}$  90 %  
 $m.p.$  104-106  
 $R_f$  0.51 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3229 (NH), 1240 (P=O), 1055 (P-O), 796 (P-C<sub>aliphatic</sub>).

❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=7.50$ -7.14 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, S-CH), 5.50 (d,  $J=21.8$  Hz, 1H, CH), 4.50

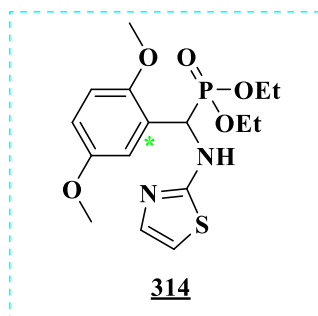
*Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates*

(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-PO}$ ), 4.00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-PO}$ ), 3.70 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.27 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-PO}$ ), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1.18 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) ppm.

❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=168.0$ , 138.0, 133.0, 131.75, 128.7, 121.0, 107.8, 63.2 (t,  $J_{\text{C-P}}=7.5$  Hz), 55.8, 55.5 (d,  $J_{\text{P-C}}=153$  Hz), 16.4 (d,  $J_{\text{C-P}}=5.0$  Hz), 16.2 (d,  $J_{\text{C-P}}=6.3$  Hz) ppm.

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=20.72$  ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(2, 5-dimethoxyphenylmethyl)phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs

$R_{\text{at}}$  90 %

m.p. 142-144

$R_f$  0.5 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

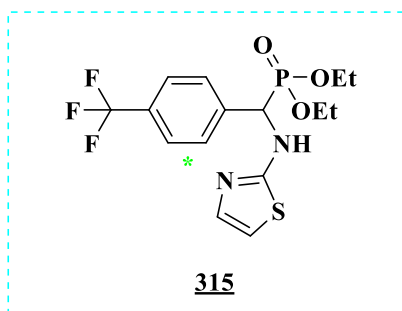
❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3219 (NH), 1240 (P=O), 794 (P-C aliphatic), 1053 (P-O).

❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=7.44\text{-}7.10$  (m, 3H, Ar-H), 7.08 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H, S-CH), 5.40 (d,  $J=22.6$  Hz, 1H, CH), 4.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-PO}$ ), 4.10 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-PO}$ ), 3.83 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.27 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-PO}$ ), 1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1.26 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) ppm.

❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=168.0$ , 138.0, 131.0, 131.75, 127.7, 121.0, 108.8, 63.2 (t,  $J_{\text{C-P}}=7.5$  Hz), 59.0, 55.5 (d,  $J_{\text{P-C}}=153$  Hz), 16.4 (d,  $J_{\text{C-P}}=5.0$  Hz), 16.2 (d,  $J_{\text{C-P}}=6.3$  Hz) ppm.

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=22.01$  ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4- trifluoromethylphenylmethyl)phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs

$R_{\text{at}}$  82 %

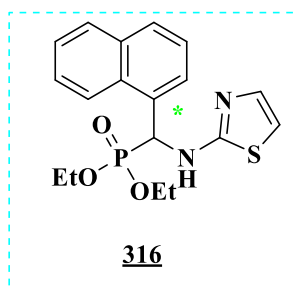
m.p. 134-136

$R_f$  0.49 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)



- ❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3229 (NH), 1239 (P=O), 1050 (P-O), 796 (P-C aliphatic).
- ❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.60-7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.04 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.44 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.27 (d,  $J$ =23.4 Hz, 1H, CH), 4.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -PO), 3.97 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 3.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 1.23 (t,  $J$ =6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ), 1.10 (t,  $J$ =6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ) ppm.
- ❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =168.0, 138.0, 133.7, 131.6, 128.4, 128.3, 125.4, 108.0, 63.6 (t,  $J_{\text{C-P}}$ =7.5 Hz), 56.0 (d,  $J_{\text{P-C}}$ =151 Hz), 16.4 (d,  $J_{\text{C-P}}$ =5.0 Hz), 16.1 (d,  $J_{\text{C-P}}$ =6.3 Hz) ppm.
- ❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =19.94 ppm.

*O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(naphthalen-2-ylmethyl)phosphonate :*



Aspect Cristaux blancs

$R_{\text{dt}}$  85 %

m.p. 148-150

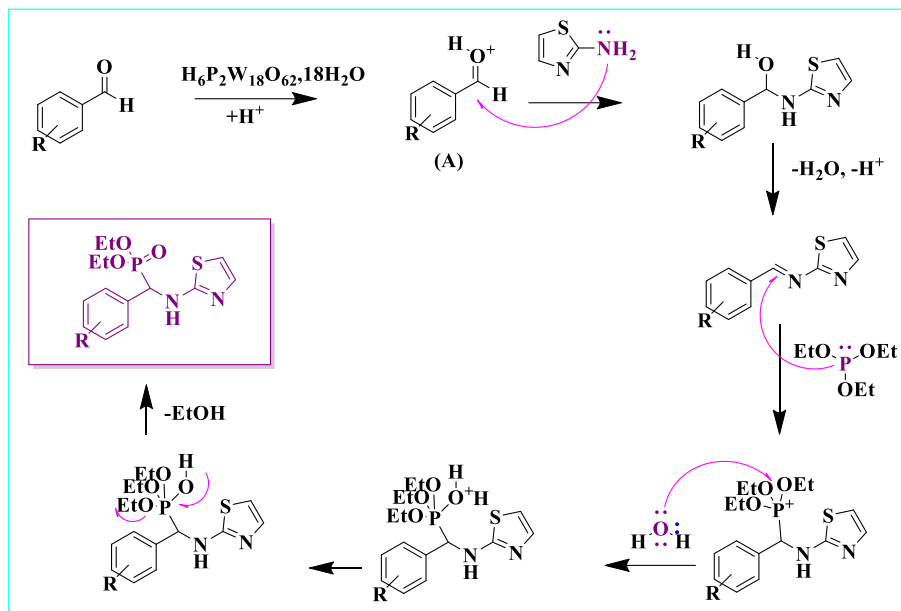
$R_f$  0.5 (70:30 Dichlorométhane/éther de pétrole)

- ❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3269 (NH), 1240 (P=O), 1055 (P-O), 793 (P-C aliphatic).
- ❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ =7.76-7.37 (m, 7H, Ar-H), 7.04 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.37 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.34 (d,  $J$ =21.6 Hz, 1H, CH), 4.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -PO), 3.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 3.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -PO), 1.23 (t,  $J$ =6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ), 1.03 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ) ppm.
- ❖ RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ =168.5, 138.8, 133.1, 131.6, 128.4, 128.20, 127.3, 126.2, 125.7, 107.7, 63.5 (t,  $J_{\text{C-P}}$ =7.5 Hz), 56.9 (d,  $J_{\text{P-C}}$ =153 Hz), 16.4 (d,  $J_{\text{C-P}}$ =5.0 Hz), 16.2 (d,  $J_{\text{C-P}}$ =6.3 Hz) ppm.
- ❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ =20.10 ppm.

### 1.3. Mécanisme réactionnel proposé :

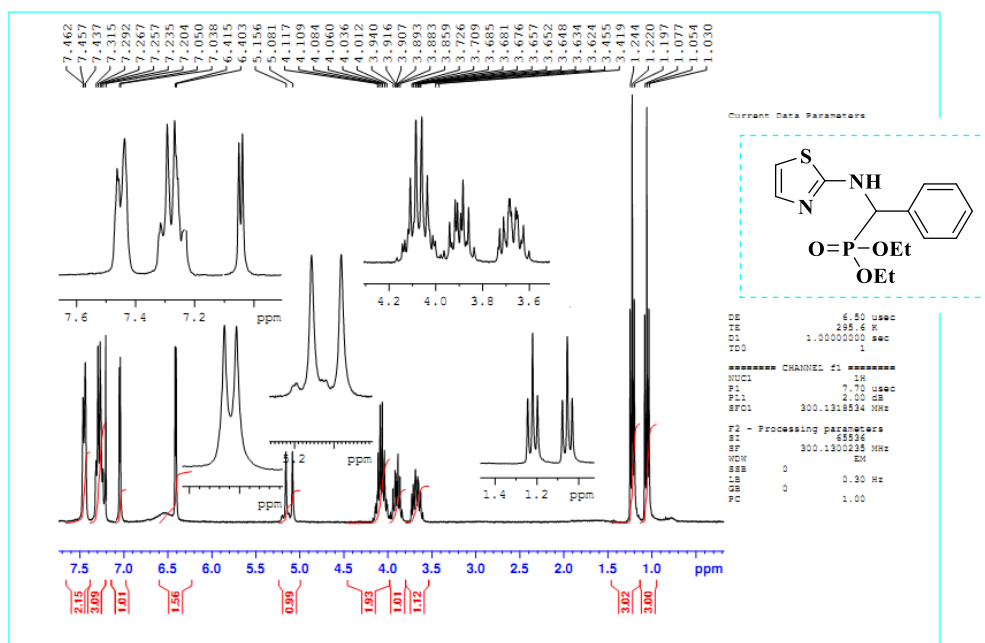
La première étape de cette réaction est une protonation du groupement carbonyle des aldéhydes (formation d'intermédiaire A), ce qui le rend plus électrophile et plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet d'azote de l'aminothiazole conduisant ainsi à la formation d'imine, cette étape est assurée par la forte capacité du catalyseur à échanger son

proton. Ensuite, la double liaison de l'imine subit l'attaque nucléophile du doublet libre de phosphore de la triéthylphosphite, donnant par la suite les  $\alpha$ -aminophosphonates correspondants (**Schéma 83**) avec l'élimination d'eau et d'éthanol (**Schéma 83**).



**Schéma 83.** Mécanisme réactionnel de synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates.

Le catalyseur est réutilisé sans aucune perte d'activité, il est récupéré à la fin de la réaction par une simple filtration.



**Figure 39.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **307**.

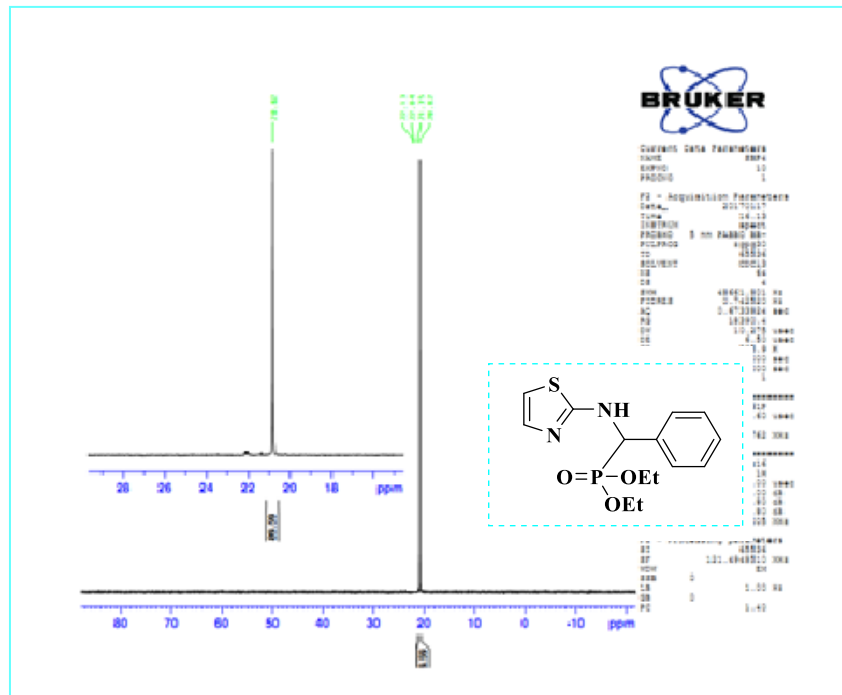


Figure 40. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **307**.

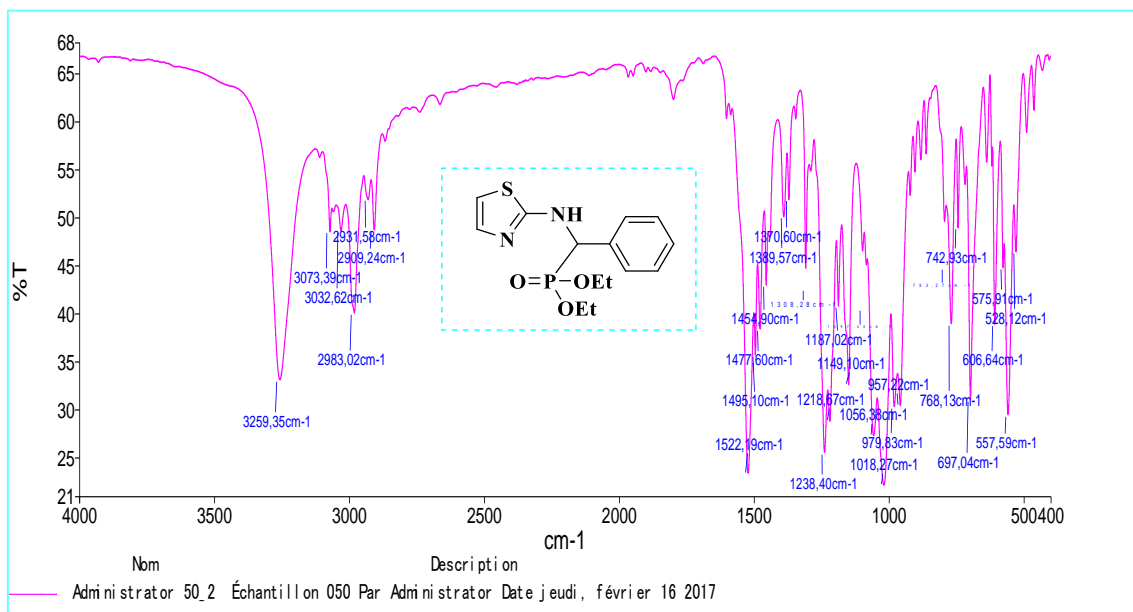


Figure 41. Spectre infrarouge du composé **307**.

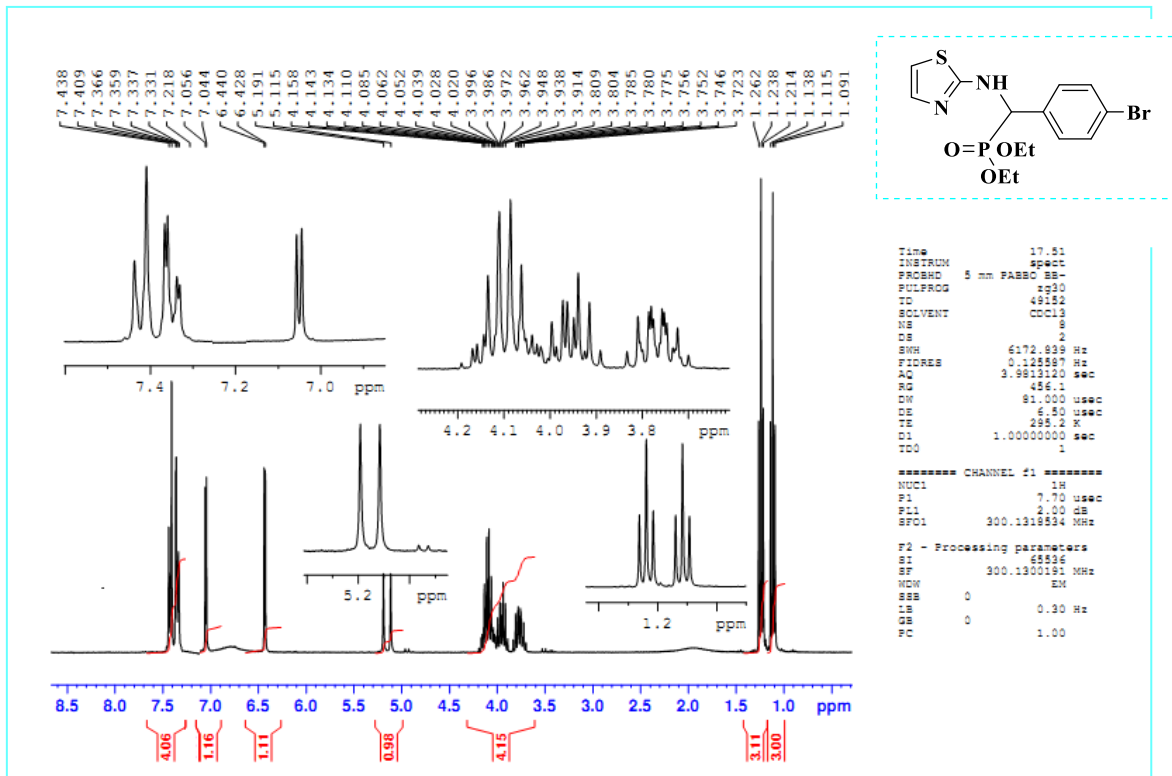


Figure 42. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **308**.

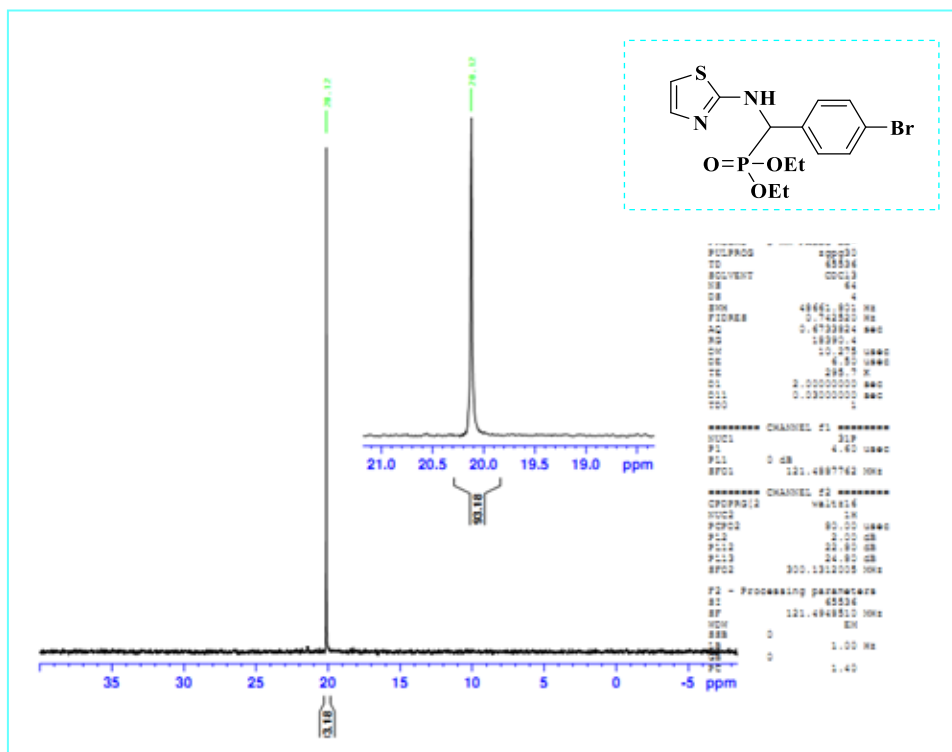


Figure 43. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **308**.

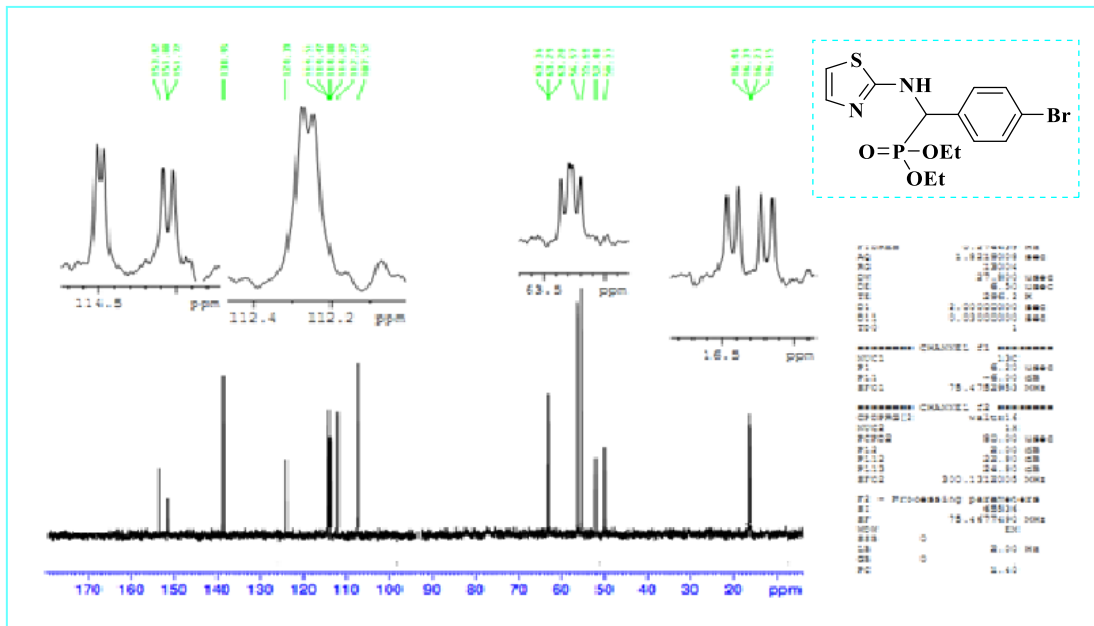


Figure 44. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **308**.

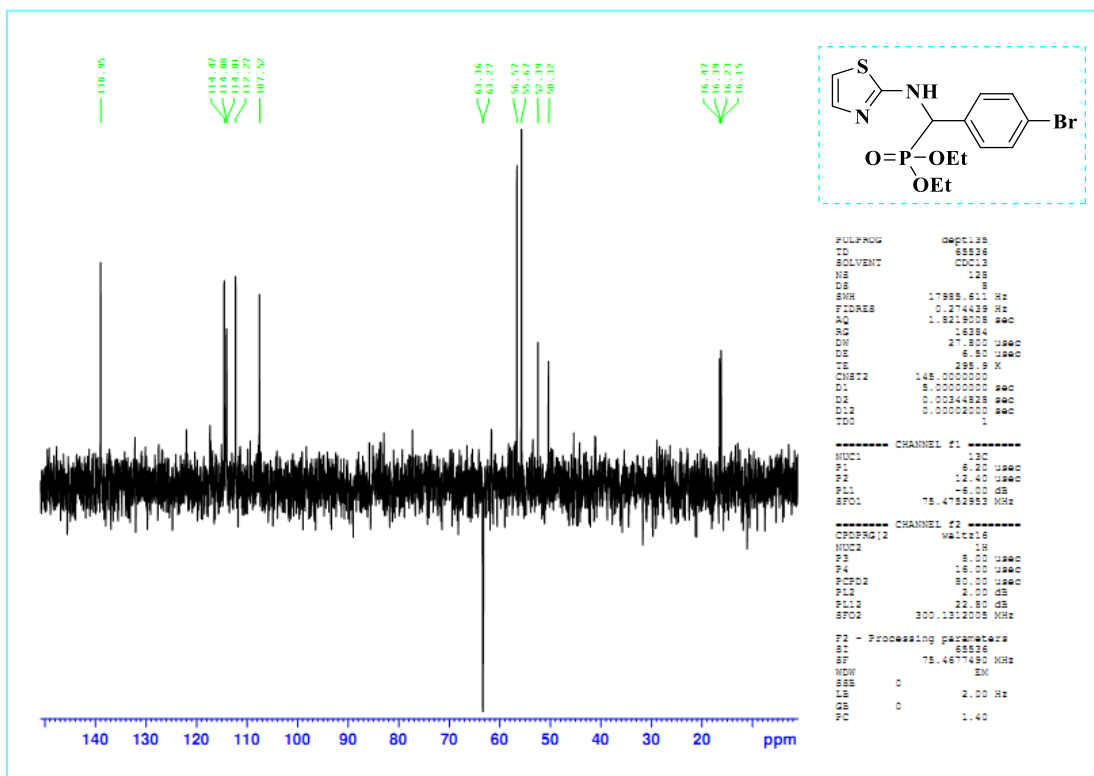


Figure 45. DEPT du composé **308**.

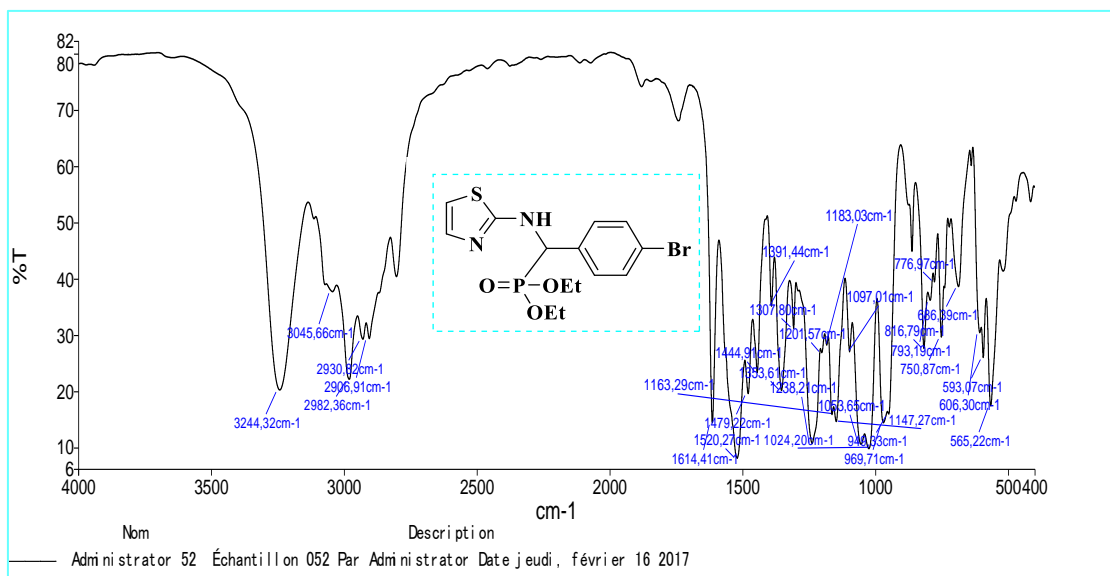


Figure 46. Spectre Infrarouge du composé **308**.

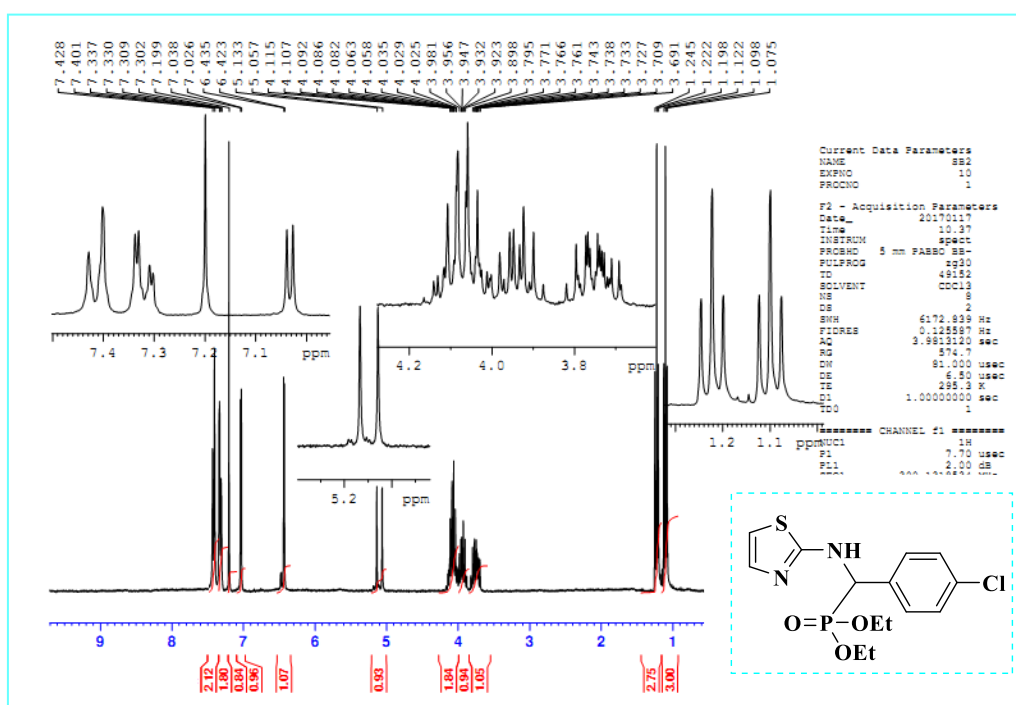


Figure 47. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **309**.

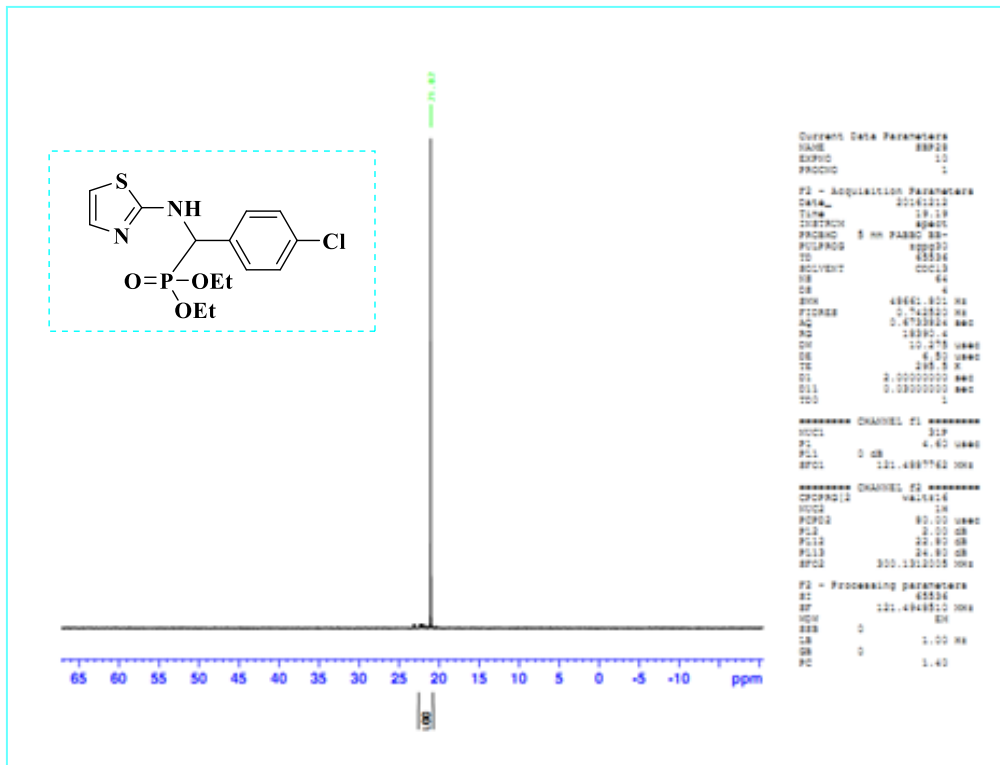


Figure 48. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **309**.

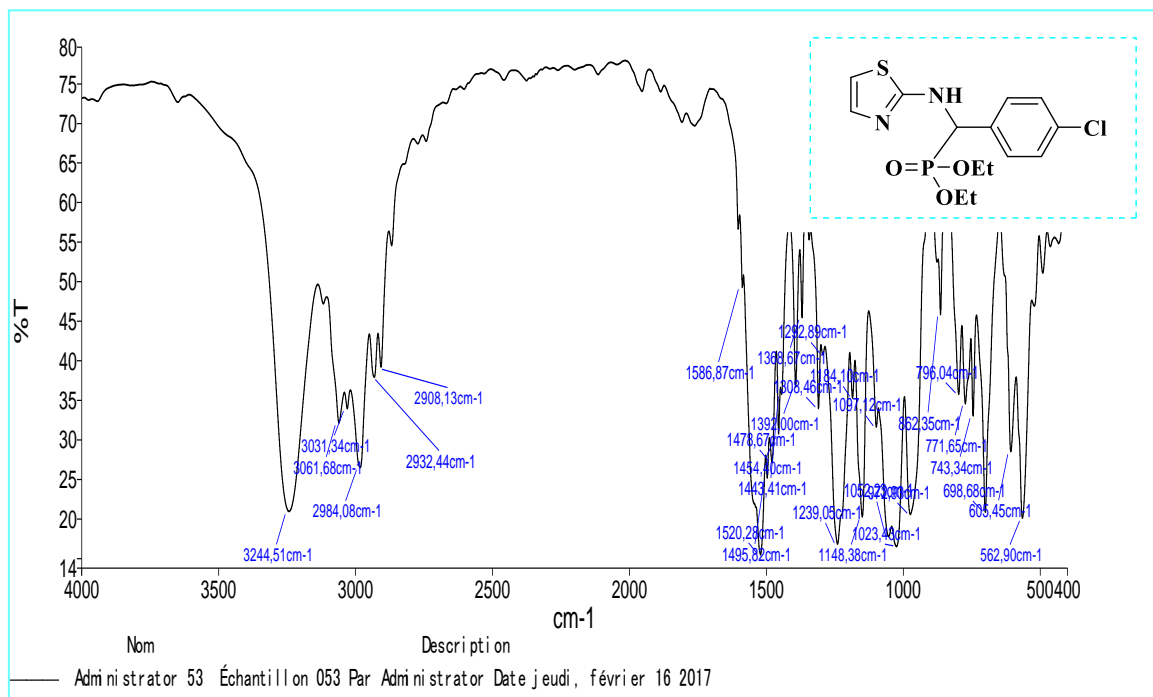


Figure 49. Spectre Infrarouge du composé **309**.

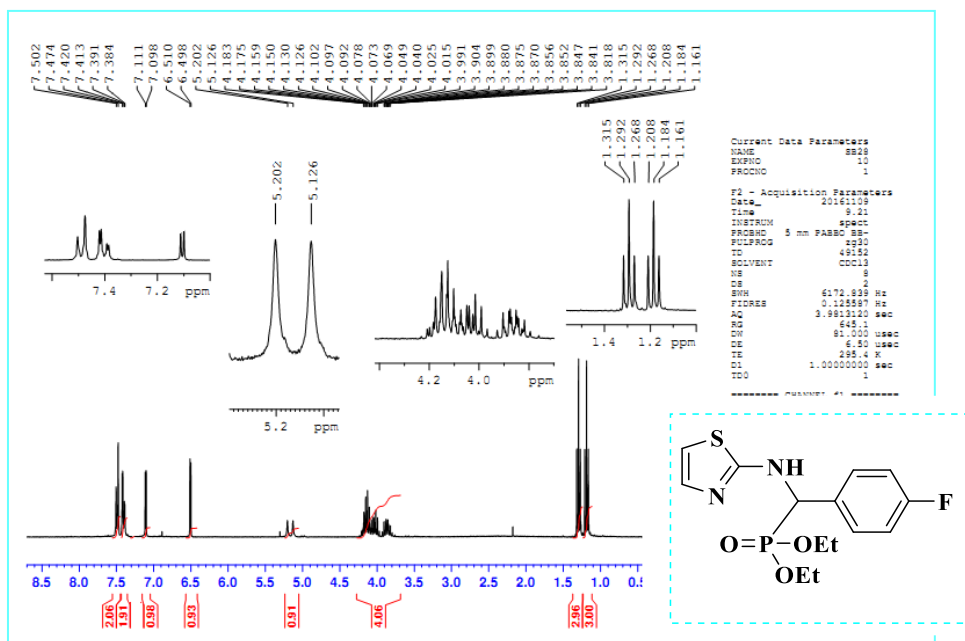


Figure 50. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **310**.

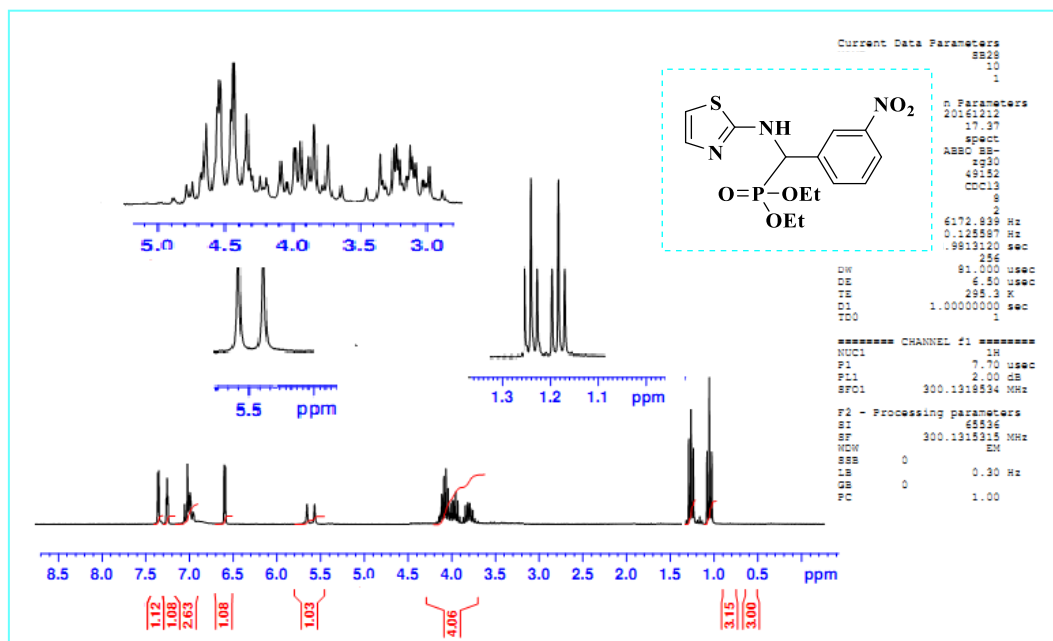


Figure 51. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **311**.



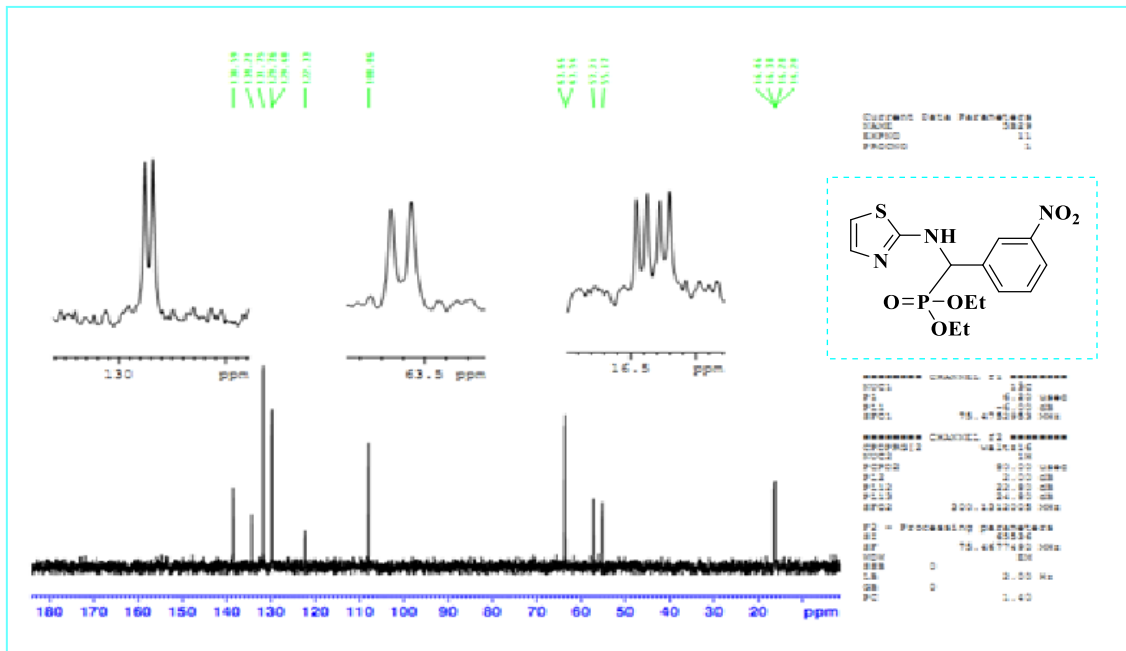


Figure 52. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **311**.

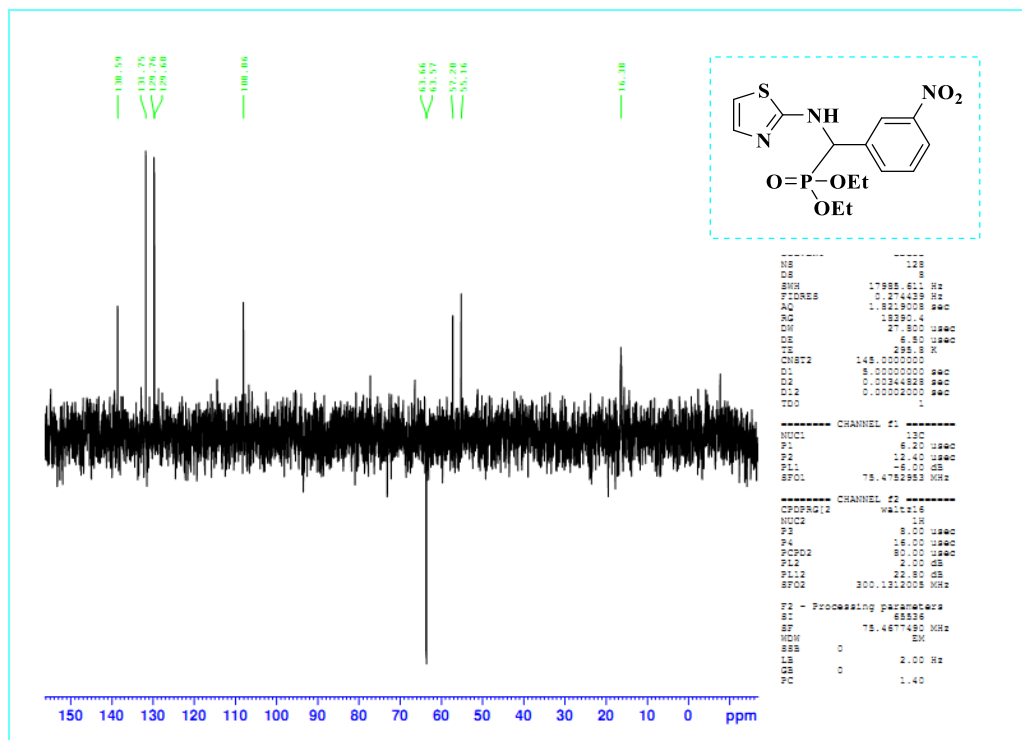


Figure 53. DEPT du composé **311**.

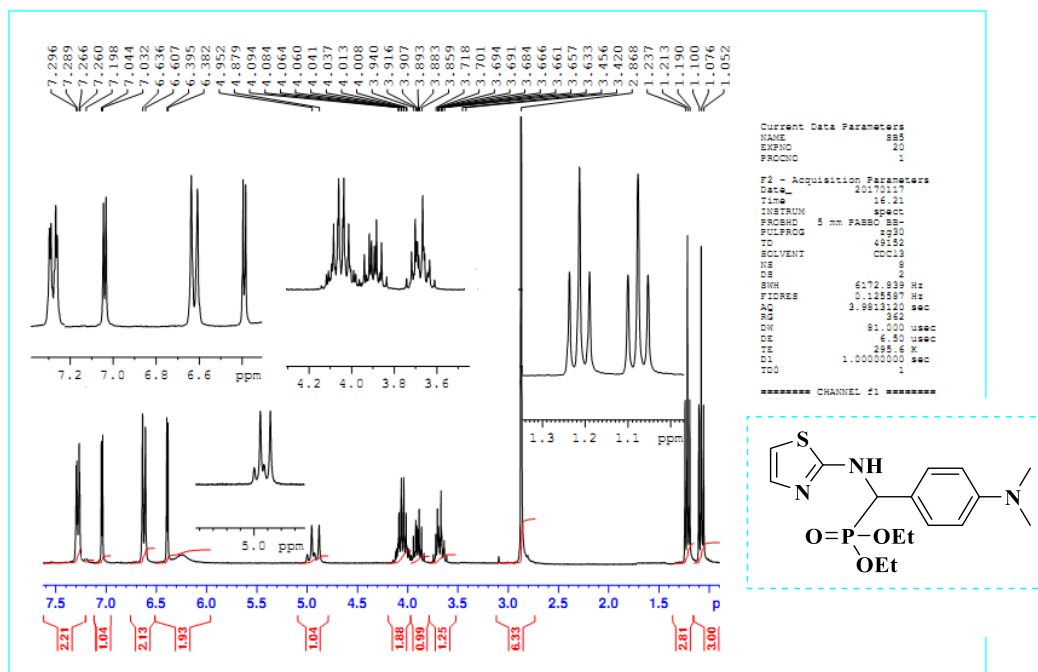


Figure 54. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **312**.

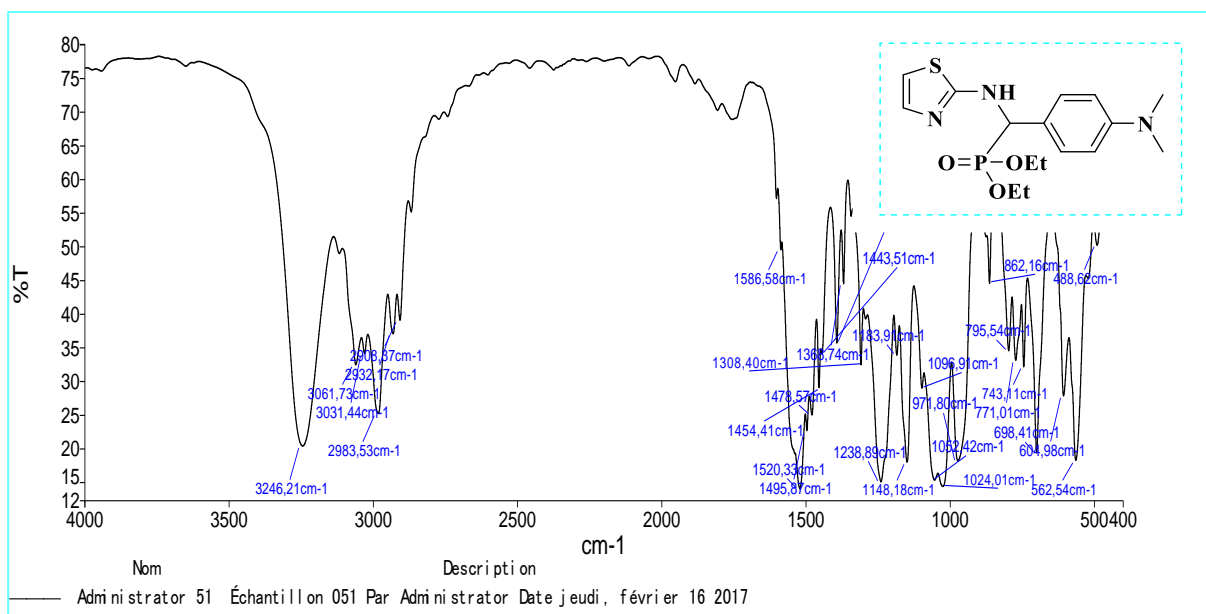


Figure 55. Spectre Infrarouge du composé **312**.

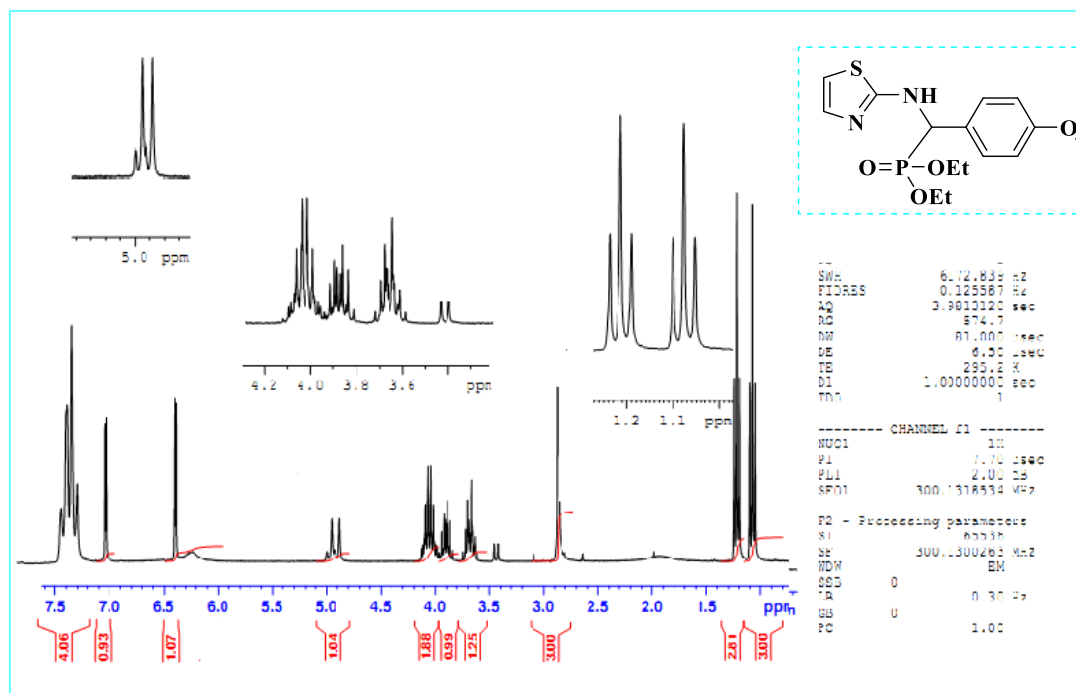


Figure 56. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **313**.

#### 1.4. Evaluation antibactérienne :

Certains microorganismes (bactéries) peuvent provoquer plusieurs maladies graves, afin de lutter contre ces éléments pathogènes, il est important de produire de nouveaux agents antibactériens. Un antibiotique est une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui a le pouvoir d'inhiber ou de détruire des bactéries sans perturber le fonctionnement des autres cellules.

Dans le cadre de lutte contre les maladies bactériennes plusieurs nouvelles molécules sont synthétisées pour contribuer à la lutte contre cette pathologie, l'activité antibactérienne de certains de ces produits a été évaluée *in vitro* vis-à-vis de différentes souches à Gram positif et à Gram négatif.

Ces bactéries sont connues pour être à l'origine de plusieurs maladies infectieuses urinaires. L'évaluation antibactérienne *in vitro* de quatre  $\alpha$ -aminophosphonates (**307**, **308**, **313**, **314**) a été réalisée au sein du laboratoire de Biochimie et Microbiologie Appliquées, Département de Biochimie, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar ANNABA. L'activité antibactérienne des composés testés est comparée avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime comme un médicament de référence standard.

**1.4.1. Matériel utilisé :**

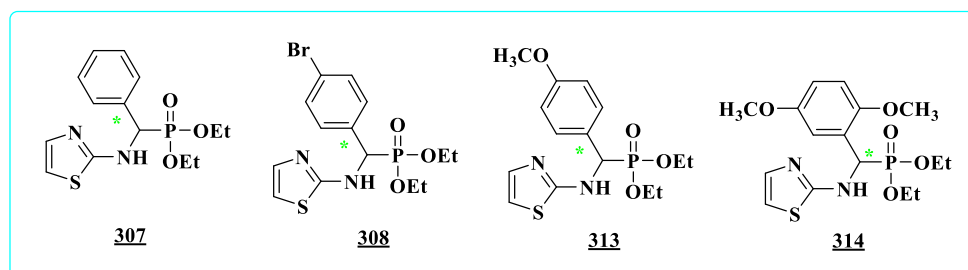
**1.4.1.1. Matériel biologique :**

**Souches bactériennes :** les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont fréquentes en pathologie humaine, elles sont isolées à partir des urines de patients atteints d'infections urinaires (**Tableau 6**).

Souches de référence	<i>Escherichia coli</i> (E.c. ATCC 25922)			<i>Staphylococcus aureus</i> (S.a. ATCC 25923)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P.s. ATCC 27853)		
Souches cliniques	<b>E.c. 9</b>	<b>E.c. 2</b>	<b>E.c. 3</b>	<b>S.a. 17</b>	<b>S.a. 4</b>	<b>S.a. 10</b>	<b>P.s. 219</b>	<b>P.s. 2</b>	<b>P.s. 3</b>

**Tableau 6.** Souches bactériennes utilisées pour l'évaluation antibactérienne.

**1.4.1.2. Matériel chimique :**



**Schéma 84.** Structures de molécules testées.

Deux techniques ont été utilisées :

- Technique de diffusion des disques sur milieu solide.
- Technique des dilutions sur milieu solide.

**1.4.2. Diamètres de la zone d'inhibition :**

La sensibilité aux  $\alpha$ -aminophosphonates a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques. Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration, différentes dilutions de molécules à tester ont été préparées dans l'acétone 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 et 0.5  $\mu\text{g/mL}$ .

❖ **Préparation de l'inoculum :**

A partir d'une culture pure de 18 heures sur milieu d'isolement, une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %) a été préparée, et son opacité doit être

équivalente à une densité optique de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. Pour les méthodes de diffusion en milieu solide, la suspension bactérienne est diluée au 1/100<sup>ème</sup>.

❖ **Ensemencement :** L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage.

-Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbibber.

-Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.

-Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.

-Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

❖ **Application des disques :**

Les disques sont préparés à partir du papier wattman N° 3, déposés avec une pince sur la gélose Muller Hinton à l'aide d'un distributeur ou d'une pince bactériologique stérile, (une fois appliquée le disque ne doit pas être déplacé).

Les concentrations sont déposées successivement en valeurs croissantes. 3 essais sont réalisés pour chaque couple souche/molécule.

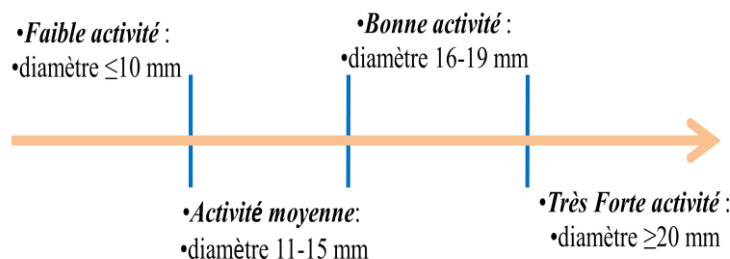
❖ **Incubation :** Incuber les boîtes à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

❖ **Lecture :** Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique :

-Mesurer avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition (ZI)

-Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante (R) à l'antibiotique.

**Remarque :** L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm. Elle est évaluée généralement comme suit (**Figure 57**) :



**Figure 57.** Evaluation de l'activité antibactérienne.

**1.4.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :**

La CMI est la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la croissance bactérienne après 18 à 24 heures de contact à 37°C.

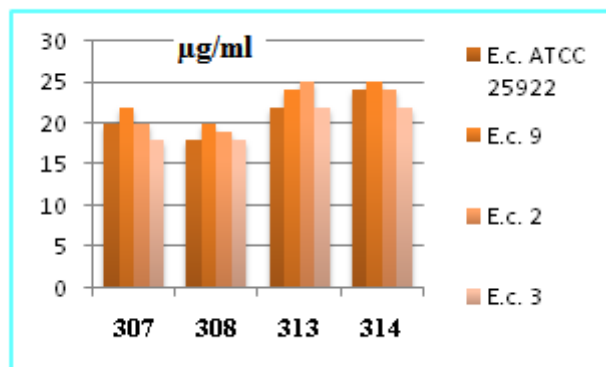
**❖ Protocole expérimental :**

- Mettre une série de 12 tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9 mL de bouillon nutritif.
- Préparer une suspension bactérienne d'une densité optique de 0.08 à 0.01 lue à 625 nm.
- Répartir 9 mL de ce milieuensemencé dans les différents tubes.
- Ajouter 1 mL de chaque dilution de l'antibiotique dans les différents tubes, le tube numéro « 1 » ne reçoit pas d'antibiotiques et sert de témoin.
- Après 24 h d'incubation à 37°C, la présence de trouble dans le tube témoin valide le test.
- La lecture se fait à l'œil nue et la CMI est la plus faible concentration à laquelle aucune croissance visuelle n'est décelée.

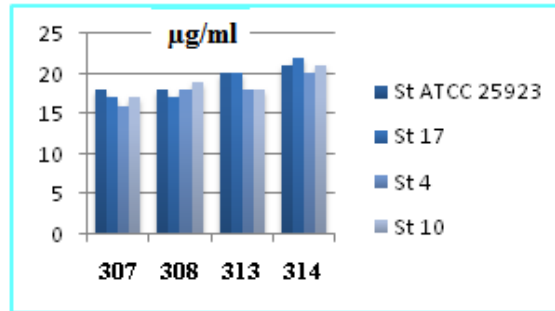
La CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

**1.4.4. Résultats et interprétation :**

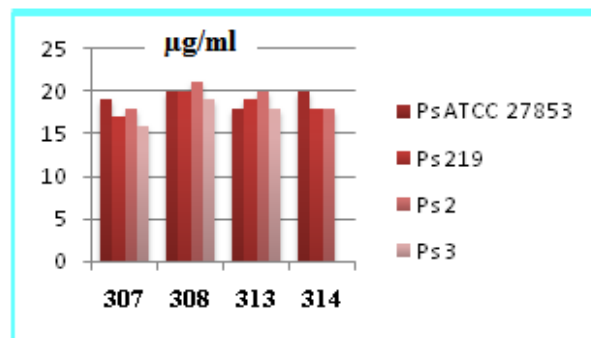
Après incubation à 37°C pendant 24h, les  $\alpha$ -aminophosphonates ont donné des zones d'inhibition autour des disques vis-à-vis de toutes les souches testées d'*E.coli*, *Ps.aeruginosa* (Gram négatif) et *S. aureus* (Gram positif) (**Figure 58, 59, 60**).



**Figure 58.** Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis la souche bactérienne *Escherichia coli* (E.c. ATCC 25922).



**Figure 59.** Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis la souche bactérienne *Staphylococcus aureus* (S.a. ATCC 25923).



**Figure 60.** Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis la souche bactérienne *Pseudomonas aeruginosa* (P.s. ATCC 27853).

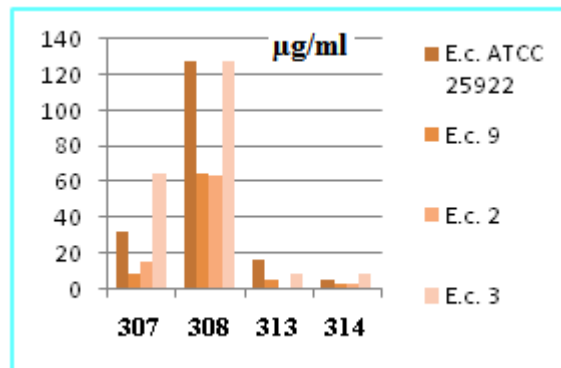
Les molécules testées montrent une activité antibactérienne vis-à-vis les trois souches bactériennes de référence avec des diamètres de zones d'inhibition compris entre 16-25 mm.

	(E.c. ATCC 25922)	(S.a. ATCC 25923)	(P.s. ATCC 27853)
<b>307</b>	<b>Très Forte activité</b> diamètre=20 mm	<b>Bonne activité</b> diamètre=18 mm	<b>Bonne activité</b> diamètre=19 mm
<b>308</b>	<b>Bonne activité</b> diamètre=18 mm	<b>Bonne activité</b> diamètre=18 mm	<b>Très Forte activité</b> diamètre=20 mm
<b>313</b>	<b>Très Forte activité</b> diamètre=22 mm	<b>Très Forte activité</b> diamètre=20 mm	<b>Bonne activité</b> diamètre=18 mm
<b>314</b>	<b>Très Forte activité</b> diamètre=24 mm	<b>Très Forte activité</b> diamètre=21 mm	<b>Très Forte activité</b> diamètre=20 mm

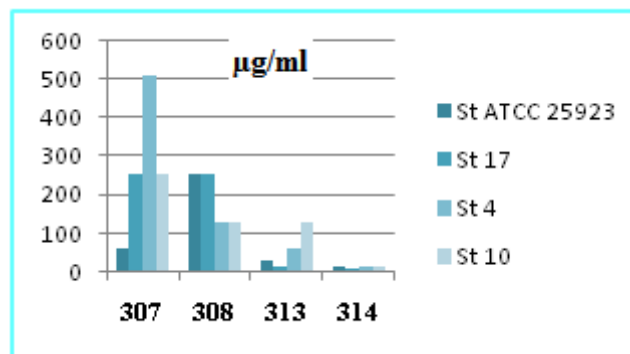
**Tableau 7.** Interprétation des résultats obtenus vis-à-vis les trois souches bactériennes.

*Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates*

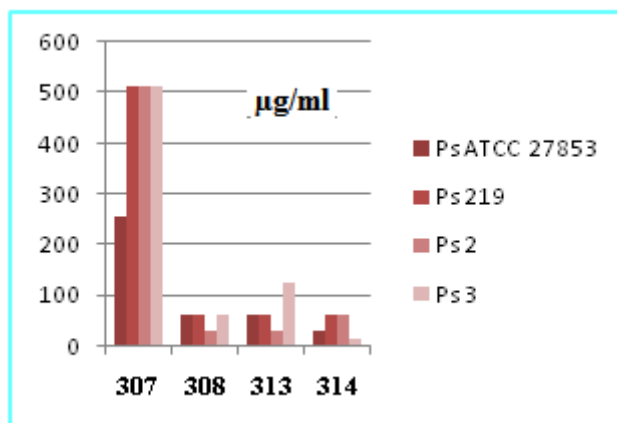
L'étude de la CMI a été réalisée par la méthode des dilutions en milieu solide vis-à-vis les trois souches bactériennes (Figure 61, 62, 63).



**Figure 61.** Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis *Escherichia coli* (E.c. ATCC 25922).



**Figure 62.** Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis *Staphylococcus aureus* (S.a. ATCC 25923).



**Figure 63.** Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis *Pseudomonas aeruginosa* (P.s. ATCC 27853).



Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

Les résultats montrent que les CMI des produits synthétisés variant entre 1 et 512  $\mu\text{g/mL}$  vis-à-vis des souches d'*E. coli* et de *P. aeruginosa* et de *S. aureus*. Les résultats sont représentés dans le Tableau.

Souches bactériennes	Diamètres des zones d'inhibition et CMI							
	<u>307</u>		<u>308</u>		<u>313</u>		<u>314</u>	
	Z.I.	CMI	Z.I.	CMI	Z.I.	CMI	Z.I.	CMI
<b>E.c. ATCC 25922</b>	20	32	18	128	22	16	24	4
E.c. 9	22	8	20	64	24	4	25	2
E.c. 2	20	16	19	64	25	1	24	3
E.c. 3	18	64	18	128	22	8	22	8
<b>St ATCC 25923</b>	18	64	18	256	20	32	21	16
St 17	17	256	17	256	20	16	22	8
St 4	16	512	18	128	18	64	20	16
St 10	17	256	19	128	18	128	21	16
<b>Ps ATCC 27853</b>	19	256	20	64	18	64	20	32
Ps 219	17	512	20	64	19	64	18	64
Ps 2	18	512	21	32	20	32	18	64
Ps 3	16	512	19	64	18	128	22	16

**Tableau 8.** Diamètre des zones d'inhibition (mm) et la concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g/mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

La meilleure activité a été enregistrée par la molécule **314** où la plus faible concentration d'inhibition est de 1  $\mu\text{g/mL}$  et le plus grand diamètre de la zone d'inhibition exhibée est de 25 mm vis-à-vis d'*E. coli* de référence. La présence de deux groupements électro-donneurs ( $\text{OCH}_3$ ) sur le cycle aromatique de l'aldéhyde, permet d'avoir la meilleure activité antibactérienne notamment vis-à-vis des bactéries à Gram négatif.

Le pouvoir antibactérien de la molécule **313** est également bon avec une plus faible concentration d'inhibition de 2  $\mu\text{g/mL}$  et un diamètre de la zone d'inhibition de 25 mm vis-à-vis d'*E. coli* de référence. Cela est probablement dû à la présence d'un groupement électro-donneur ( $\text{OCH}_3$ ) en position *para* du cycle aromatique.

### 1.5. Etude cristallographique d' $\alpha$ -aminophosphonates :

Un monocristal des composés (**312**, **314**) obtenu par recristallisation dans l'éther diéthylique, a été sélectionné pour l'analyse par diffraction des rayons X (**figure 61**). La collecte de données a été réalisée, à 295 (2) K, sur un détecteur de surface CCD à diffractomètre Brûker APEXII équipé d'un rayonnement de graphite Monochromatized  $\text{MoK}\alpha$

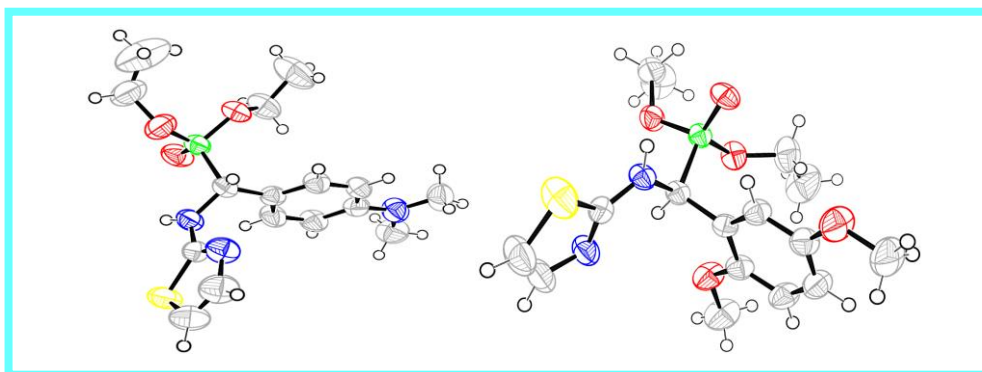
***Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates***

( $\lambda=0,71073\text{\AA}$ ). Le tableau résume les données cristallographiques et les détails expérimentaux pour l'analyse structurale. -squares sur la procédure F2 à partir de la suite logicielle WinGX utilisée pour préparer le matériel.

Tous les atomes de H ont été placés dans les positions calculées et contraints de chevaucher leurs atomes parents.

	<b>312</b>	<b>314</b>
Formule chimique	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P S	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P S
Masse moléculaire	369.41	386.39
Crystal habit, (couleur)	Prism, Colorless	Prism, Colorless
Système en Cristal	Triclinique	Monoclinique
Groupe d'espace	P -1, 2	P 2 <sub>1</sub> /c, 14
a (Å)	8.4280(1)	9.6134(2)
b (Å)	10.6728(2)	18.8131(4)
c (Å)	11.9051(2)	10.8634(2)
$\alpha$ (°)	89.557(1)	90
$\beta$ (°)	74.653(3)	99.240(1)
$\gamma$ (°)	70.171(1)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	967.47(3)	1939.24(7)
Z, Z'	2, 2	4, 4
Densité (g cm <sup>-3</sup> )	1.268	1.323
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )	0.268	0.277
F(000)	392	816
Taille du Cristal (mm) <sup>3</sup>	0.13×0.19×0.24	0.11×0.13×0.25
$\theta$ range for data collection (°)	2.77 - 35.37	2.40 - 26.37
Réflexions mesurées	30553	21172
Réflexions indépendants	8625	3926
R <sub>int</sub>	0.0265	0.0283
Réflexions avec $I \geq 2\sigma(I)$	5145	3225
Nombre de paramètres	221	230
Goodness-of-fit on $F^2$	1.034	1.049
Final R indices [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	0.0735	0.0442
R indices [all data]	R <sub>1</sub> =0.1121, wR <sub>2</sub> =0.2152	R <sub>1</sub> =0.0553, wR <sub>2</sub> =0.1272
Largest difference peak and hole (Å <sup>-3</sup> )	0.879, -0.403	0.383, -0.436
CCDC dépôt no.	CCDC 1548315	CCDC 1548314

**Tableau 9.** Données Crystallographiques (**312**, **314**).



**Figure 64.** ORTEP d' $\alpha$ -aminophosphonates.

### 1.6. Conclusion :

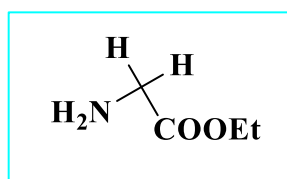
Dans la présente étude, nous avons décrit une approche efficace, rapide et pratique pour la synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates avec une fraction thiazole par une réaction à trois composants [2-aminothiazole, triéthylphosphite et divers aldéhydes aromatiques substitués] sans solvant à température ambiante.

Notre protocole présente certains avantages notamment les conditions réactionnelles douces, une certaine facilité de traitement, un temps de réaction court, une économie d'atome avec une possibilité de réutilisation du catalyseur utilisé sans perte significative de son activité.

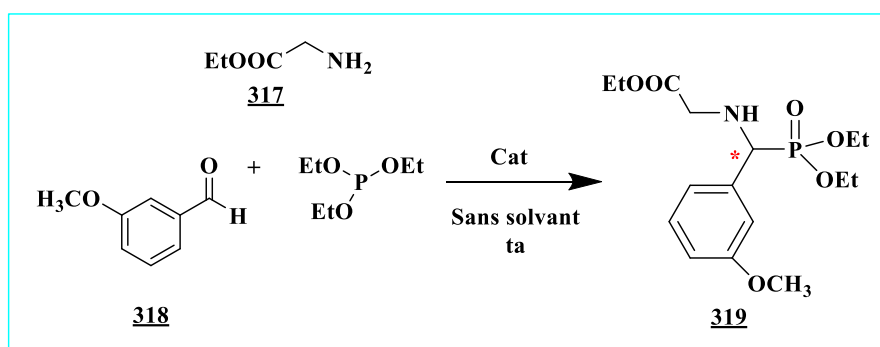
## 2. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir d'aminolesters :

### 2.1. Optimisation réactionnelle et procédure générale :

En vue de l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons choisi l'aminolester le plus simple (**glycine**) comme modèle afin d'éviter la formation d'un mélange complexe de diastéréoisomères (absence d'un carbone asymétrique contrairement aux autres aminolesters) ce qui risque de compliquer l'analyse des produits obtenus par la suite (**Schéma 85**).



**Figure 65.** Structure de Glycine.



**Schéma 85.** Réaction modèle pour l'optimisation réactionnelle.

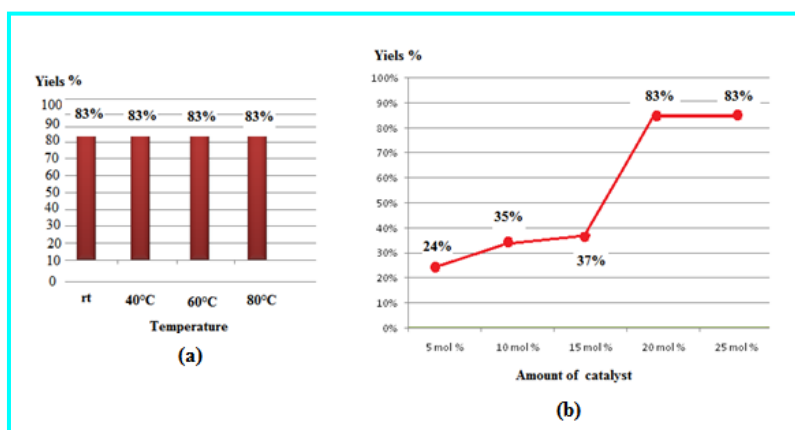
Afin de trouver les conditions optimale, notre étude s'est porté en premier lieu sur l'effet du solvant, un mélange d'aminolester glycine (**1 mmol**), de 3-méthoxybenzaldéhyde (**1 mmol**) et du triéthyle phosphite (**1.2 équivalent**) a été testé dans différents solvants tels que le chloroforme, dichlorométhane (DCM), toluène, tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile (ACN), l'eau (H<sub>2</sub>O) et sans solvant en présence de **HPA**.

Les résultats sont presque les mêmes (**Tableau 10**), nous avons donc choisi de poursuivre notre étude sans solvant.

Solvant	Catalyseur (20 mol %)	V (ml)	T (C°)	Rdt (%)
DCM	HPA	3	39	82
THF	HPA	3	60	80
Toluene	HPA	3	70	79
ACN	HPA	3	70	83
chloroform	HPA	3	60	82
H <sub>2</sub> O	HPA	3	90	77
Sans solvant	HPA	-	80	83

**Tableau 10.** Optimisation des conditions réactionnelles.

Dans une seconde étape d'optimisation, l'effet de la température (40C°-80C°) a été étudié, aucune différence significative n'était observée à des températures élevées au niveau des temps et de rendements réactionnelles (**Figure 66**). De même, l'effet de la quantité du catalyseur HPA a été testé (**Figure 66**). Aucun produit n'a été obtenu en l'absence de catalyseur après une période de 48 heures. Nous avons constaté qu'une quantité de 20% en moles du catalyseur était nécessaire pour obtenir le produit désiré.



**Figure 66.** Optimisation de la température et la quantité du catalyseur.

Pour souligner le rôle crucial de notre catalyseur (HPA), nous avons appliqué des irradiations ultrasoniques sur cette réaction à température ambiante et sans solvant. Après 80 minutes, le produit a été obtenu avec un rendement de 51%, comparé au rendement de 83% obtenu en présence de HPA (20%), ce qui confirme l'efficacité du catalyseur (**Schéma 86**).

Enfin, pour comprendre le rôle de H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>.14H<sub>2</sub>O, nous avons remplacé ce catalyseur par 20% en moles d'acide trifluoroacétique (TFA), caractérisé par une acidité élevée. Dans une même période, le produit attendu a été obtenu avec un rendement de 61% (**Schéma 86**).

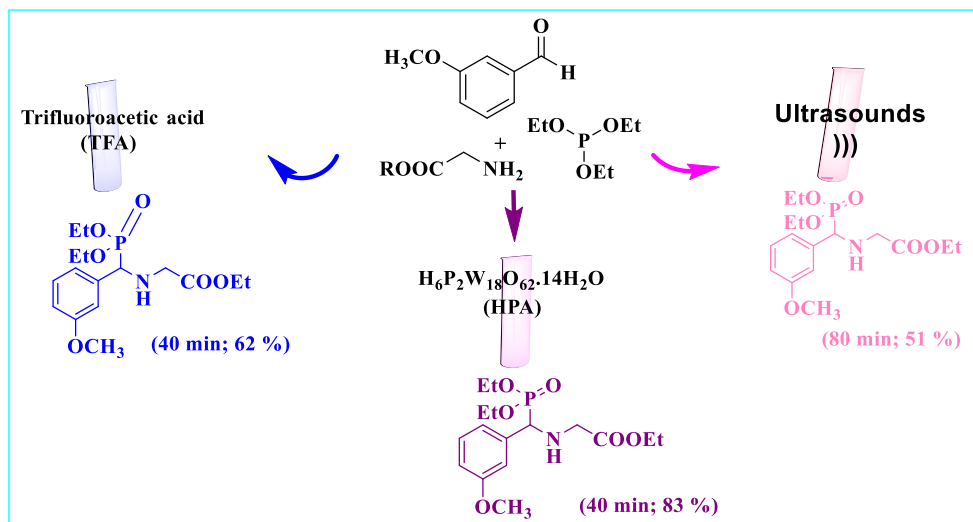


Schéma 86. Etude d'effet du catalyseur sur la réaction.

Disposant des conditions optimales, nous avons étudié cette réaction de condensation sur des aldéhydes aromatiques contenant des groupements attracteurs et donneurs d'électrons afin de préparer une série d' $\alpha$ -aminophosphonates dérivés d'ainoester de glycine (Schéma 87). Toutes les réactions ont été achevées en **40 minutes** avec de bons rendements à température ambiante, sans solvant catalysées par  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ .

Tout d'abord, le sel chlorhydrate des aminoesters (**1 mmol**) a été ajouté à **0,5 équivalent de  $K_2CO_3$**  dans **10 ml d'eau** pendant **3 min**. Le milieu réactionnel a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 15 ml) et les phases organiques ont été séchées avec du  $MgSO_4$  et évaporées sous pression réduite pour donner l'ainoester libre utilisé sans purification supplémentaire. Ensuite, un mélange d'**1 mmol** d'ainoester et **1 équivalent** d'aldéhyde aromatique a été préparé en présence de  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  (**20% en mole**) à température ambiante, pour obtenir l'imine correspondante. Ensuite, nous avons ajouté la triéthylphosphite (**1,2 équivalent**) au mélange pendant le temps approprié (tableau 7). La progression de la réaction a été contrôlée par CCM.

Après achèvement de la réaction, le catalyseur a été séparé par une simple filtration et lavé avec de l'acétate d'éthyle pour être réutilisé. Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40:60).

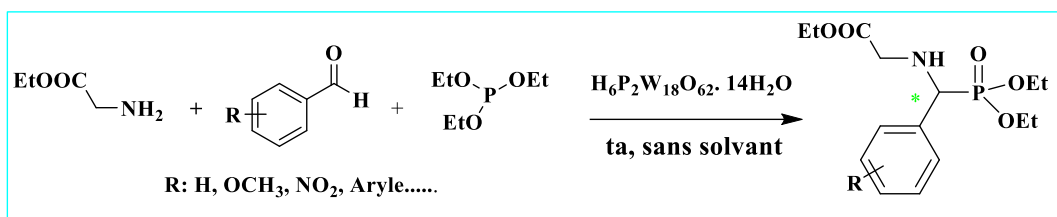
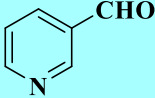
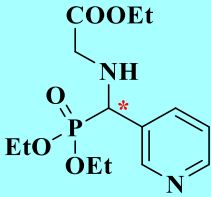
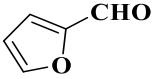
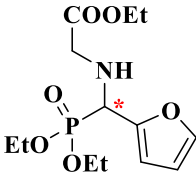


Schéma 87. Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates.

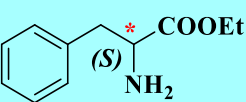
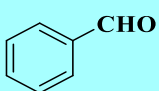
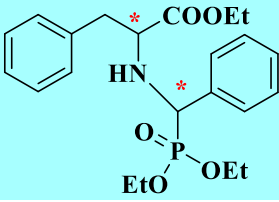
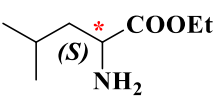
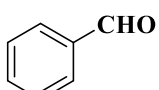
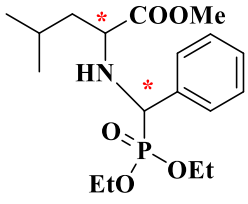
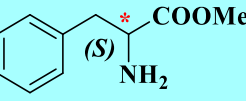
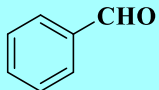
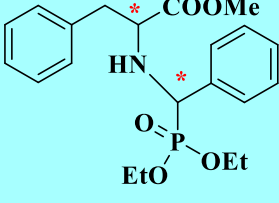
Produits	Aldéhydes	Structures	t (min)	Rdt (%)
<u>319</u>			40	83
<u>320</u>			40	81
<u>321</u>			40	86
<u>322</u>			40	64
<u>323</u>			43	71
<u>324</u>			35	75

<u>325</u>			<b>40</b>	<b>84</b>
<u>326</u>			<b>35</b>	<b>71</b>

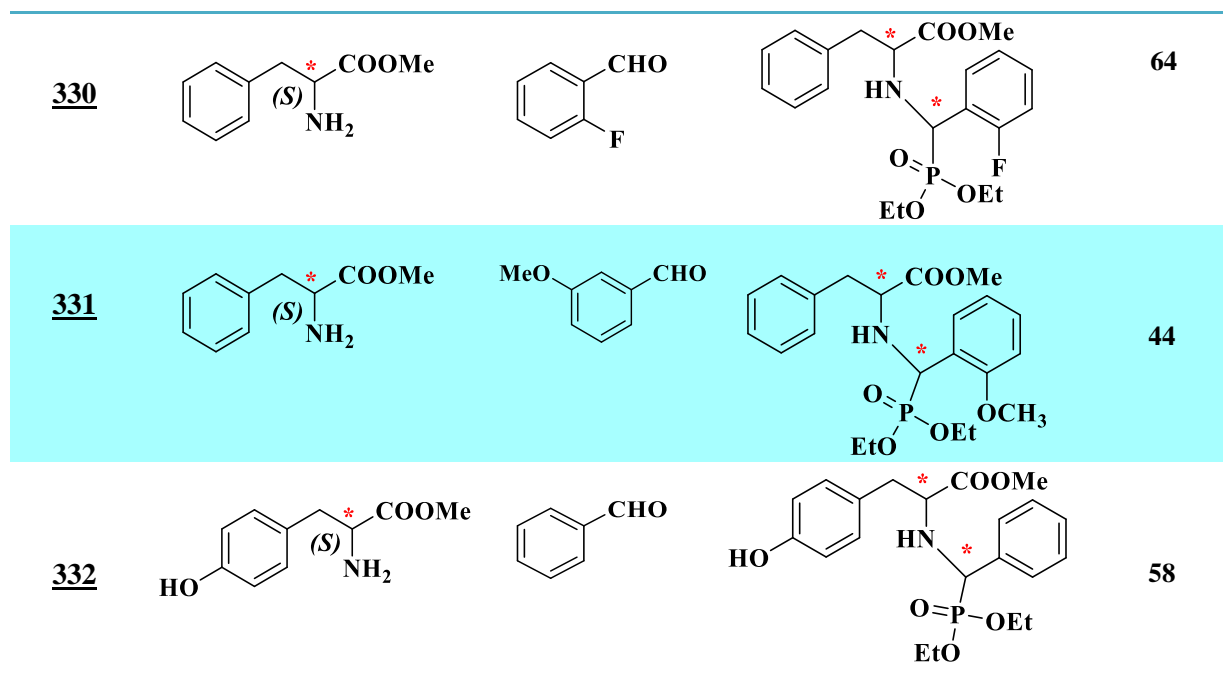
**Tableau 11.** Produits synthétisés avec la glycine.

D'après les résultats, les aldéhydes avec des groupes donneurs d'électrons tels que OMe (321; 86%) donnaient un rendement en produit supérieur à celui de groupes électro-attracteurs tels que NO<sub>2</sub> (323; 71%). D'autre part, nous avons observé que la position du substituant méta (*m*-OMe), para (*p*-OMe) et ortho (*O*-OMe) n'a aucun effet significatif sur le temps et le rendement.

Nous avons appliquée ces mêmes conditions réactionnelles (température ambiante, sans solvant en présence de HPA (20% moles) dans la même réaction sur d'autres aminoesters. Tous les réactifs ont été consommés jusqu'à un certain pourcentage et la réaction est arrêtée au bout de 40-45 minutes avec des bons rendements sous forme de mélanges de diastéréoisomères.

Produits	Aminoesters	Aldéhyde	Structures	Rdt (%)
<u>327</u>				<b>72</b>
<u>328</u>				<b>42</b>
<u>329</u>				<b>48</b>





**Tableau 12.** Synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates à partir d'ainoesters.

## 2.2. Caractérisation structurale :

Les structures des composés nouvellement synthétisés ont été élucidées par des données spectroscopiques telles que RMN ( $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ), IR.

**En IR**, nous avons confirmé les structures par l'apparition des bandes d'absorption dans les régions **3285-3256** et **1227-1220**  $\text{cm}^{-1}$  attribuées à des vibrations d'étirement **NH** et **P=O** respectivement.

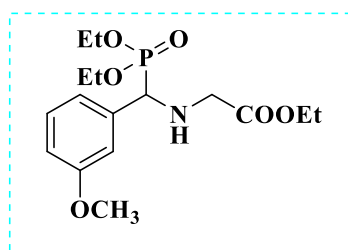
**En RMN  $^1\text{H}$** , le **PC\*H** résonne comme un doublet à  $\delta=5,19$  ppm avec environ  $J_{HH}$  **21 Hz** lorsque le radical est en position *Ortho* et à  $\delta=4,15$  ppm pour d'autres composés avec environ  $J_{HH}$  **16 Hz** en raison de son couplage avec **NH** proton. Nous avons également observé que les protons de l'aino-ester Glycine apparait sous forme de système AB à **3,40** et **3,24** ppm.

**En RMN  $^{13}\text{C}$** , le déplacement chimique pour **P-C\*H** est observé comme un doublet dans la région **51,75-60,11** ppm avec  $J_{CP}=\mathbf{152,8-156,3}$  Hz confirmant la formation de produits.

**En RMN  $^{31}\text{P}$** , les structures ont été confirmées par le signal vers **21.11-23.62** ppm qui confirme la présence d'atome de phosphore (**P**).

Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

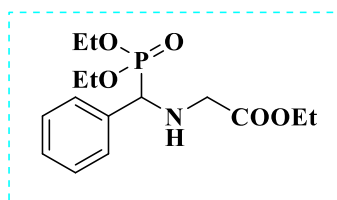
Ethyl *N*-[(diéthoxyphosphoryl)(3-méthoxyphényl)méthyl]glycinate :



Aspect huile  
 $R_{dt}$  83 %  
 $R_f$  0.56 (90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

- ❖ IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3229 (NH), 1240 (P=O), 796 (P-C aliphatic), 1730 (C-O).
- ❖ RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.27-7.22 (m, 1H, H-Ar), 7.00-6.99 (m, 2H, 2H-Ar), 6.86-6.81 (m, 1H, H-Ar), 4.15 (d,  $J_{H-P}$ =16.4 Hz, 1H, CH\*), 4.12 (q,  $J_{H-H}$ =7.1 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04-3.86 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (dd, AB system,  $J$ =0.6 et 17.4 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.24 (d, AB system,  $J$ =17.3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.27 (t,  $J$ =6.7 et 7.0 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29-1.18 (m, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- ❖ RMN <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =14.10 (s, CH<sub>3</sub>), 16.28 (d,  $J_{C-P}$ =7.2 Hz, CH<sub>3</sub>, POEt), 16.37 (d,  $J_{C-P}$ =6.0 Hz, CH<sub>3</sub>, POEt), 48.45 (d,  $J$ =16.9 Hz, CH<sub>2</sub>, Gly), 55.20 (s, OCH<sub>3</sub>), 60.06 (d,  $J_{C-P}$ =152.8 Hz, CH\*), 60.73 (s, OCH<sub>2</sub>, GlyOEt), 62.90 (d,  $J_{C-P}$ =6.9 Hz, 2CH<sub>2</sub>-PO), 113.90 (d,  $J$ =3.9 Hz, 2CH-Ar), 121.16 (d,  $J$ =6.2 Hz, CH-Ar), 129.40 (d,  $J$ =2.3 Hz, CH-Ar), 136.33 (d,  $J$ =5.4 Hz, C<sub>q</sub>-Ar), 159.69 (d,  $J$ =2.4 Hz, C<sub>q</sub>-OMe), 171.72 (CO).
- ❖ RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =22.69 ppm.

Ethyl *N*-[(diéthoxyphosphoryl)(phényl)méthyl]glycinate :



Aspect huile  
 $R_{dt}$  84 %  
 $R_f$  0.54 (90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

- ❖ IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3250 (NH), 1250 (P=O), 796 (P-C aliphatic), 1740 (C-O).
- ❖ RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.41-7.31 (m, 5H, 5H-Ar), 4.17 (d,  $J_{H-P}$ =17.3 Hz, 1H, CH\*), 4.13 (q,  $J_{H-H}$ =7.2 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09-3.89 (m, 4H,

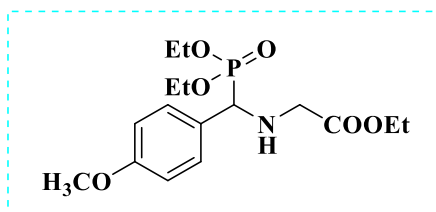
Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates

PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.40 (dd, AB system,  $J=0.7$  et 17.4 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.24 (d, AB system,  $J=17.3$  Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.26 (t,  $J=7.0$  et 6.4 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22-1.16 (m, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

❖ RMN <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=14.13$  (s, CH<sub>3</sub>, GlyOEt), 16.27 (d,  $J_{C-P}=5.8$  Hz, CH<sub>3</sub>, POEt), 16.38 (d,  $J_{C-P}=5.9$  Hz, CH<sub>3</sub>, POEt), 48.52 (d,  $J=16.8$  Hz, CH<sub>2</sub>, Gly), 60.11 (d,  $J_{C-P}=153.9$  Hz, CH\*), 60.75 (s, OCH<sub>2</sub>, GlyOEt), 62.90 (d,  $J_{C-P}=6.9$  Hz, 2 CH<sub>2</sub>-PO), 128.12 (d,  $J=3.0$  Hz, CH-Ar), 128.49 (d,  $J=2.4$  Hz, CH-Ar), 128.75 (d,  $J=6.0$  Hz, CH-Ar), 134.79 (C<sub>q</sub>-Ar), 171.75 (CO).

❖ RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=22.69$  ppm.

*Ethyl N-[(diethoxyphosphoryl) (4-methoxyphenyl) methyl]glycinate :*



Aspect huile  
 R<sub>dt</sub> 86 %  
 R<sub>f</sub> 0.50 (90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

❖ IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3229 (NH), 1240 (P=O), 796 (P-C aliphatic), 1730 (C-O).

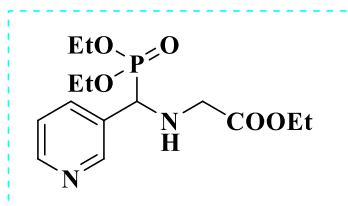
❖ RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=7.35$ -6.86 (m, 4H, 4H-Ar), 4.17 (d,  $J_{H-P}=16.4$  Hz, 1H, CH\*), 4.13 (q,  $J_{H-H}=7.1$  Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09-3.89 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.80 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.38 (dd, AB system,  $J=0.6$  et 17.9 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.23 (d, AB system,  $J=17.3$  Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.27 (t,  $J=7.0$  et 7.12 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24-1.17 (m, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

❖ RMN <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=14.12$  (s, CH<sub>3</sub>, GlyOEt), 16.31 (d,  $J_{C-P}=6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>, POEt), 16.39 (d,  $J_{C-P}=6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>, POEt), 48.33 (d,  $J=16.8$  Hz, CH<sub>2</sub>, Gly), 55.21 (s, OCH<sub>3</sub>), 59.81 (d,  $J_{C-P}=154.8$  Hz, CH\*), 60.72 (s, CH<sub>2</sub>, GlyOEt), 62.85 (d,  $J_{C-P}=6.7$  Hz, 2CH<sub>2</sub>-PO), 113.92 (d,  $J=2.1$  Hz, 2CH-Ar), 126.49 (d,  $J=5.7$  Hz, C<sub>q</sub>-Ar), 129.87 (d,  $J=6.1$  Hz, 2CH-Ar), 159.46 (d,  $J=2.9$  Hz, C<sub>q</sub>-OMe), 171.81 (CO).

❖ RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=23.13$  ppm.

*Synthèse et évaluation de l'activité antibactérienne d' $\alpha$ -aminophosphonates*

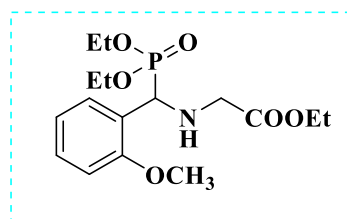
*Ethyl N-[(diéthoxyphosphoryl)(pyridin-3-yl)méthyl]glycinate :*



Aspect huile  
 $R_{dt}$  84 %  
 $R_f$  0.57 (90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

- ❖ IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3229 (NH), 1240 (P=O), 796 (P-C aliphatic), 1730 (C-O).
- ❖ RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ =8.59-7.26 (m, 4H, 4H-Ar), 4.21 (d,  $J_{H-P}$ =16.4 Hz, 1H, CH\*), 4.15 (q,  $J_{H-H}$ =7.1 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11-3.96 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.40 (dd, AB system,  $J$ =0.9 et 17.4 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.21 (d, AB system,  $J$ =17.4 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 1.27 (t,  $J$ = 7.3 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22-1.19 (m, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- ❖ RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ =22.69 ppm.

*Ethyl N-[(diéthoxyphosphoryl)(2-méthoxyphényl)méthyl]glycinate :*

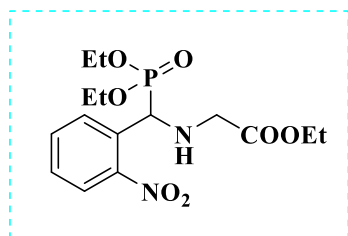


Aspect huile  
 $R_{dt}$  81 %  
 $R_f$  0.53(90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

- ❖ IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3229 (NH), 1240 (P=O), 796 (P-C aliphatic), 1730 (C-O).
- ❖ RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ =7.26-6.81 (m, 4H, 4H-Ar), 5.19 (d,  $J$ =20.1 Hz, 1H, CH\*), 4.11 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t,  $J$ =7.0 et 6.5 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t,  $J$ =7.1 et 7.1 Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.27 (t,  $J$ =7.0 et 7.0 Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)).
- ❖ RMN <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ =14.15 (s, CH<sub>3</sub>), 16.20 (d,  $J_{C-P}$ =5.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 16.39 (d,  $J_{C-P}$ =5.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 48.91(d,  $J$ =16.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 55.54 (s, OCH<sub>3</sub>), 51.75 (d,  $J_{C-P}$ =156.3 Hz, CH\*), 60.49 (d,  $J$ =20.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 62.70 (t,  $J_{C-P}$ =6.3 et 5.7 Hz, 2CH<sub>2</sub>-PO), 110.55 (d,  $J$ =1.5 Hz, CH-Ar), 120.85 (d,  $J$ =2.5 Hz, 2CH-Ar), 123.57 (d,  $J$ =2.2 Hz, C<sub>q</sub>-Ar), 128.97 (t,  $J$ =3.0 et 6 Hz, CH-Ar), 157.73 (d,  $J$ =7.1 Hz, C<sub>q</sub>-OMe), 171.70 (CO).

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=23.62$  ppm.

Ethyl *N*-[(diethoxyphosphoryl)(2-nitrophenyl)methyl]glycinate :



Aspect huile

$R_{dt}$  61 %

$R_f$  0.50 (90:10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ )

❖ IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3229 (NH), 1240 (P=O), 796 (P-C aliphatic), 1730 (C-O), 1055 (P-O).

❖ RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=7.86\text{-}7.52$  (m, 4H, 4H-Ar), 5.19 (d,  $J=21.8$  Hz, 1H, CH\*), 4.11 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.86 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32-1.21 (m, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 (t,  $J=7.0$  et 7.0 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

❖ RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=21.11$  ppm.

### 2.3. Mécanisme réactionnel proposé :

Cette réaction s'effectue par le même mécanisme expliqué précédemment, la grande capacité du catalyseur  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$  à échanger un proton enrichit la réactivité de l'aldéhyde (Schéma 88).

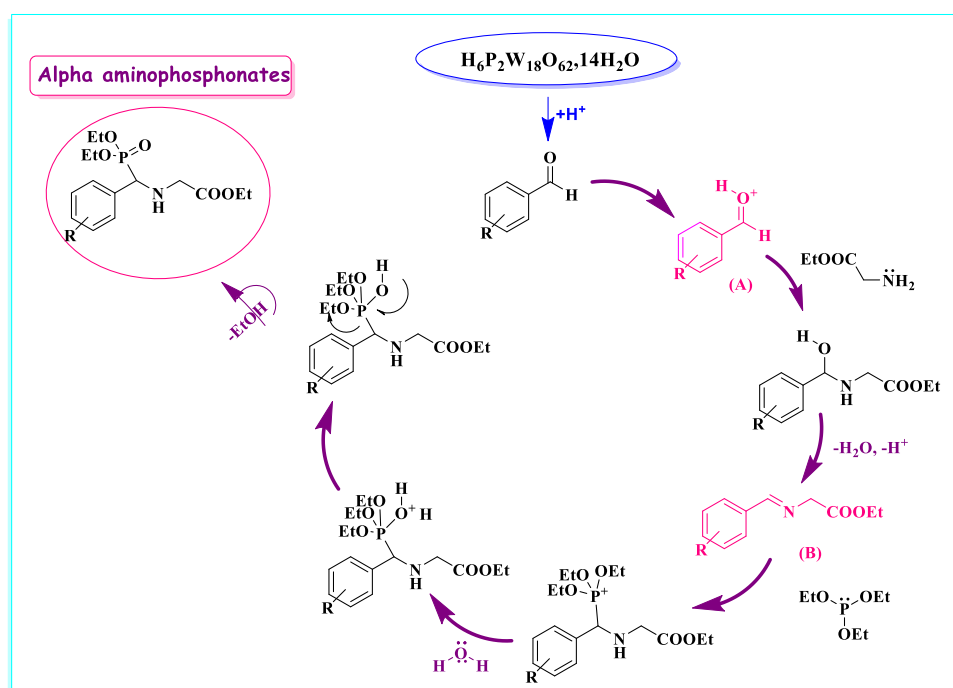


Schéma 88. Mécanisme réactionnel de synthèse d' $\alpha$ -aminophosphonates.

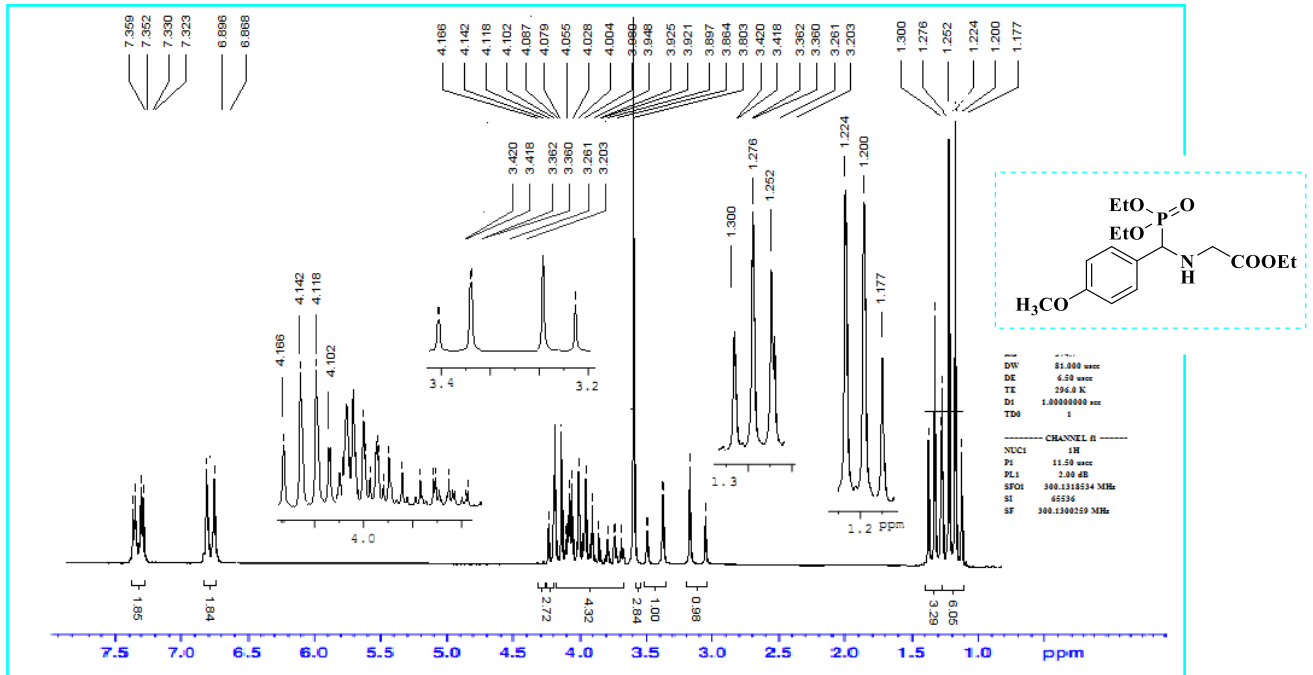


Figure 67. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **320**.

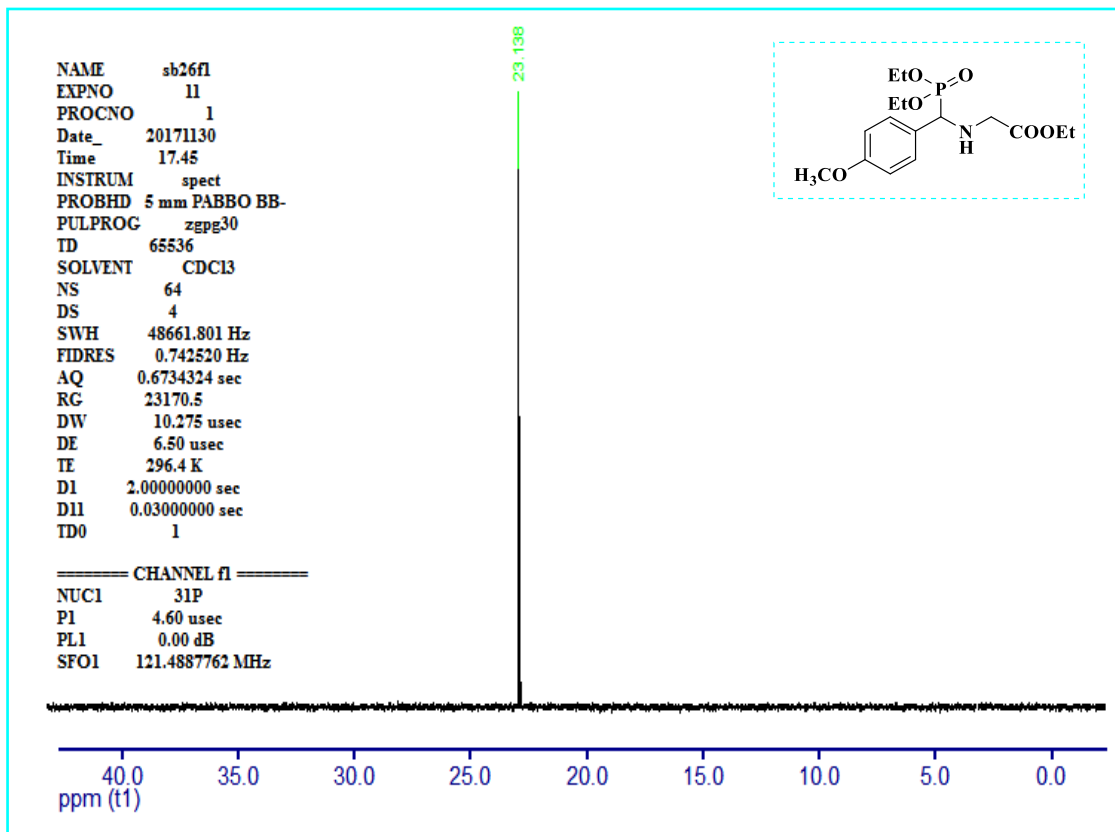


Figure 68. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **320**.

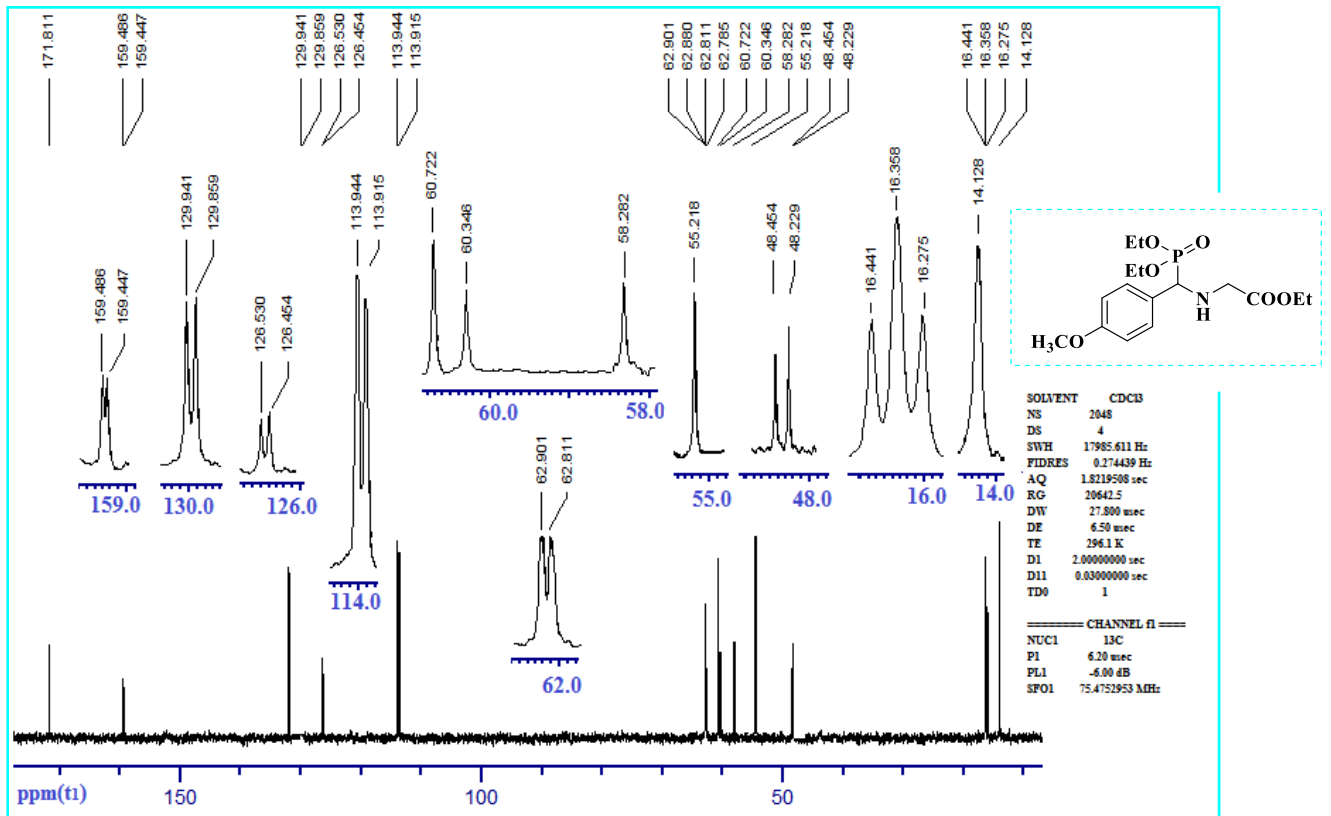


Figure 69. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **320**.

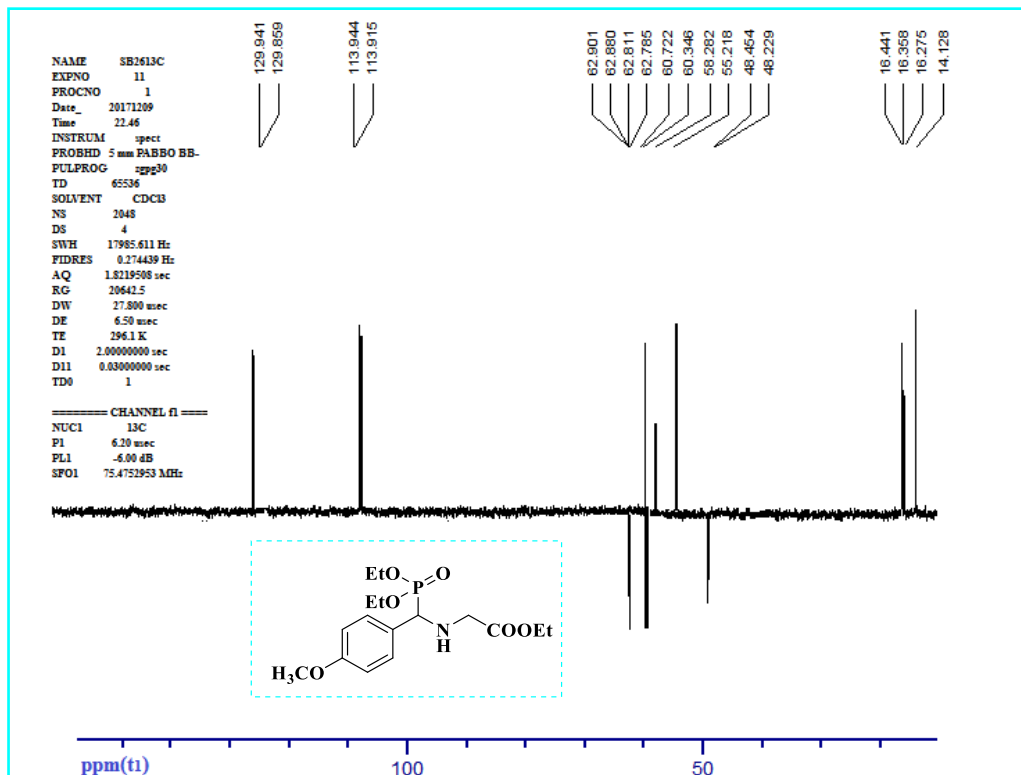


Figure 70. DEPT du composé **320**.

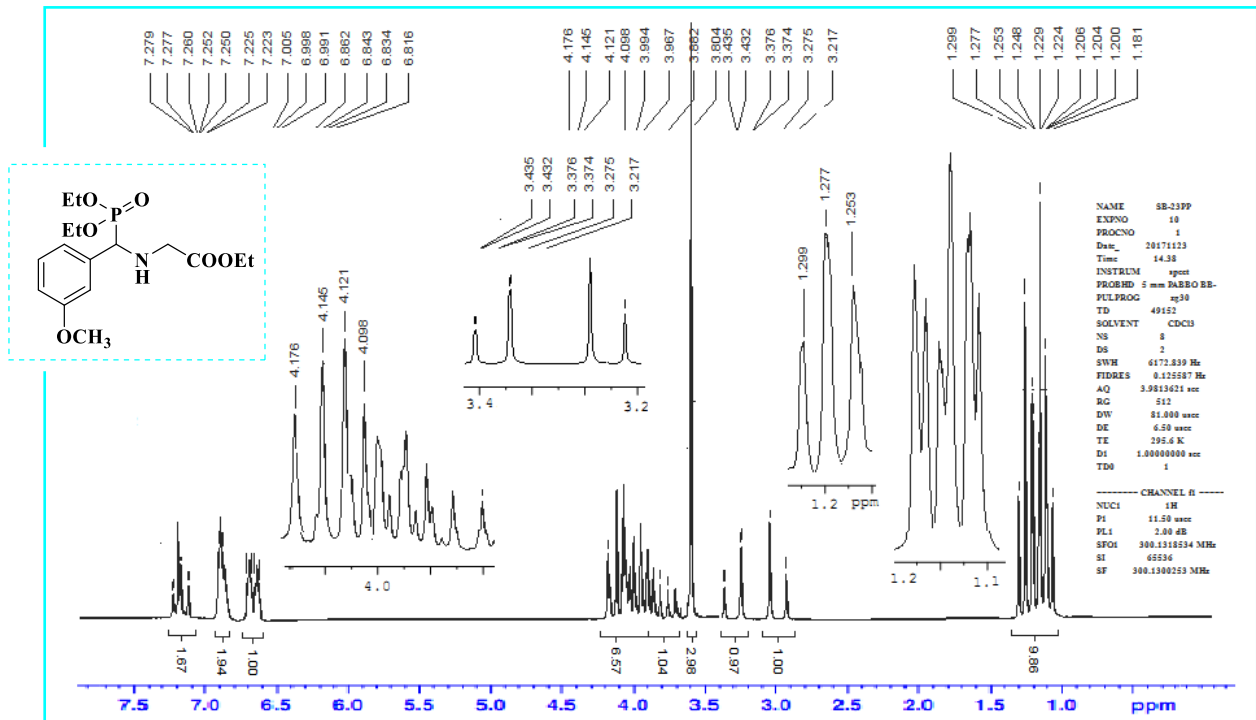


Figure 71. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **319**.

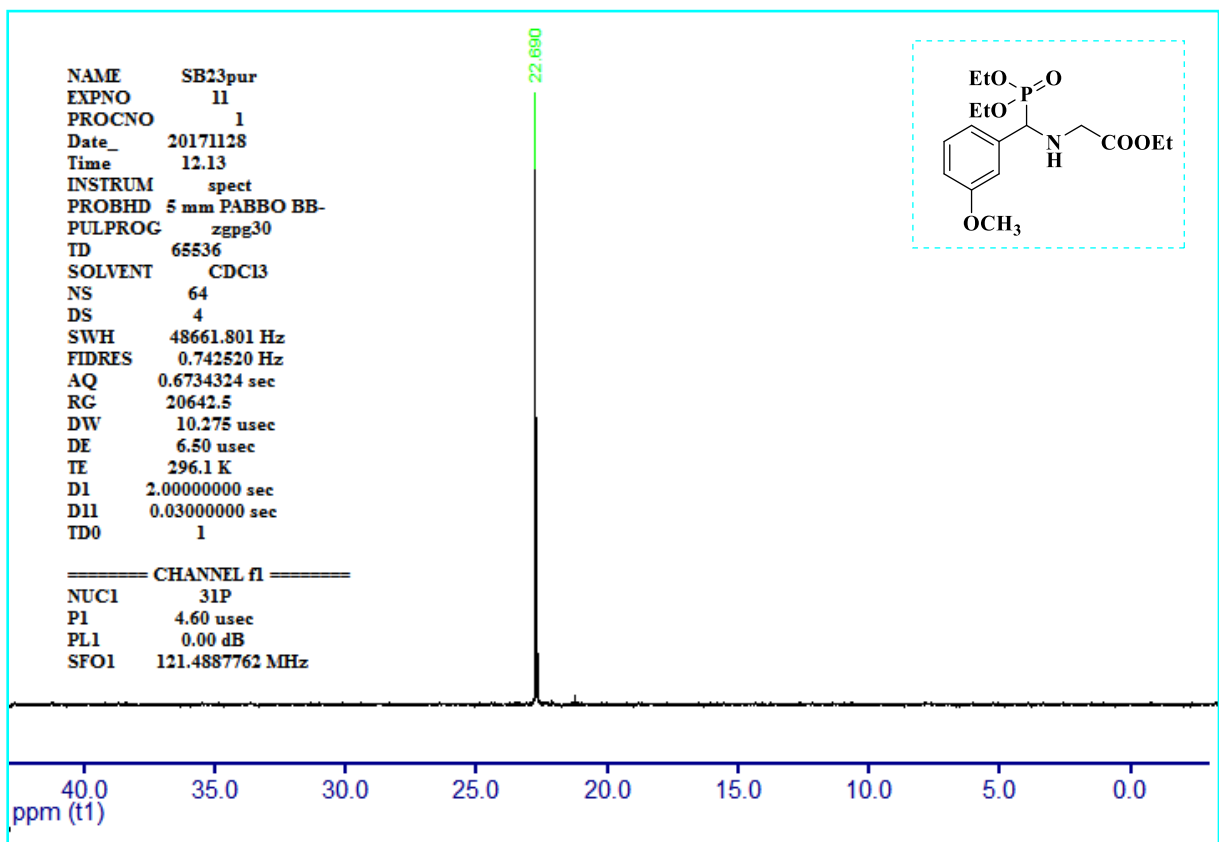


Figure 72. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **319**.



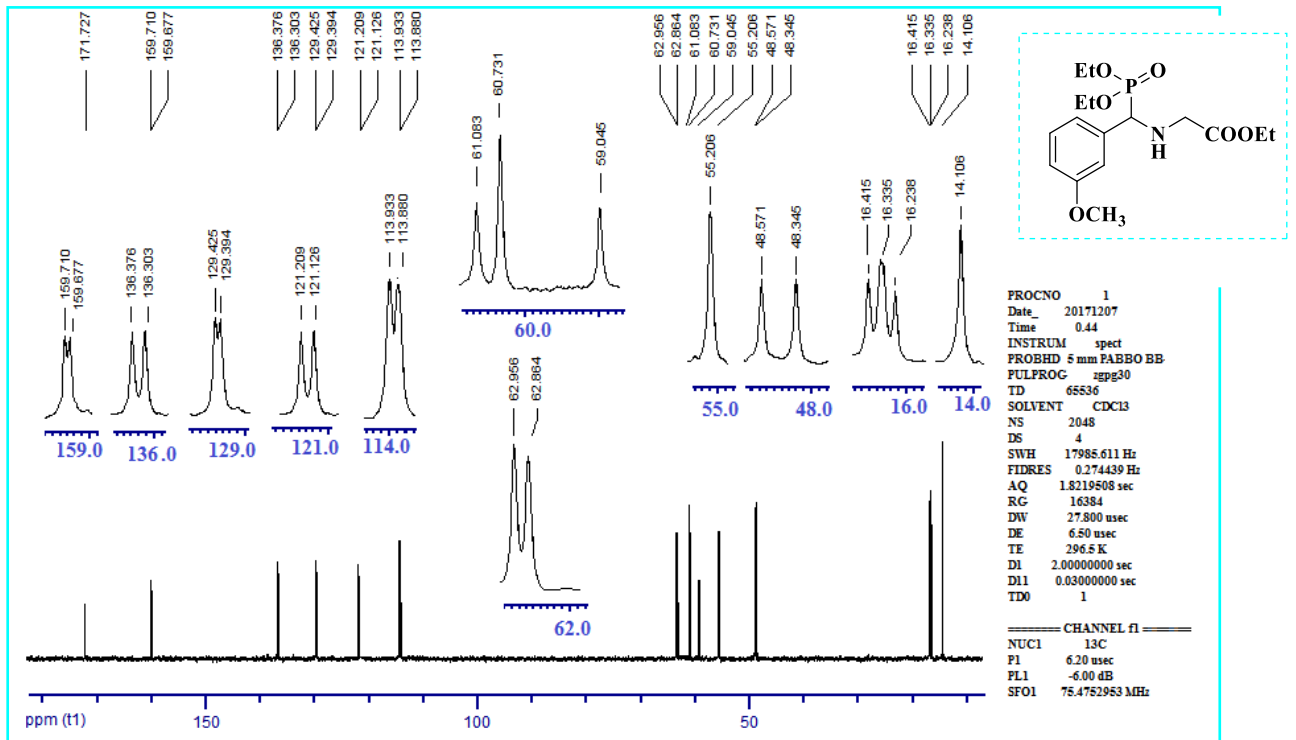


Figure 73. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **319**.

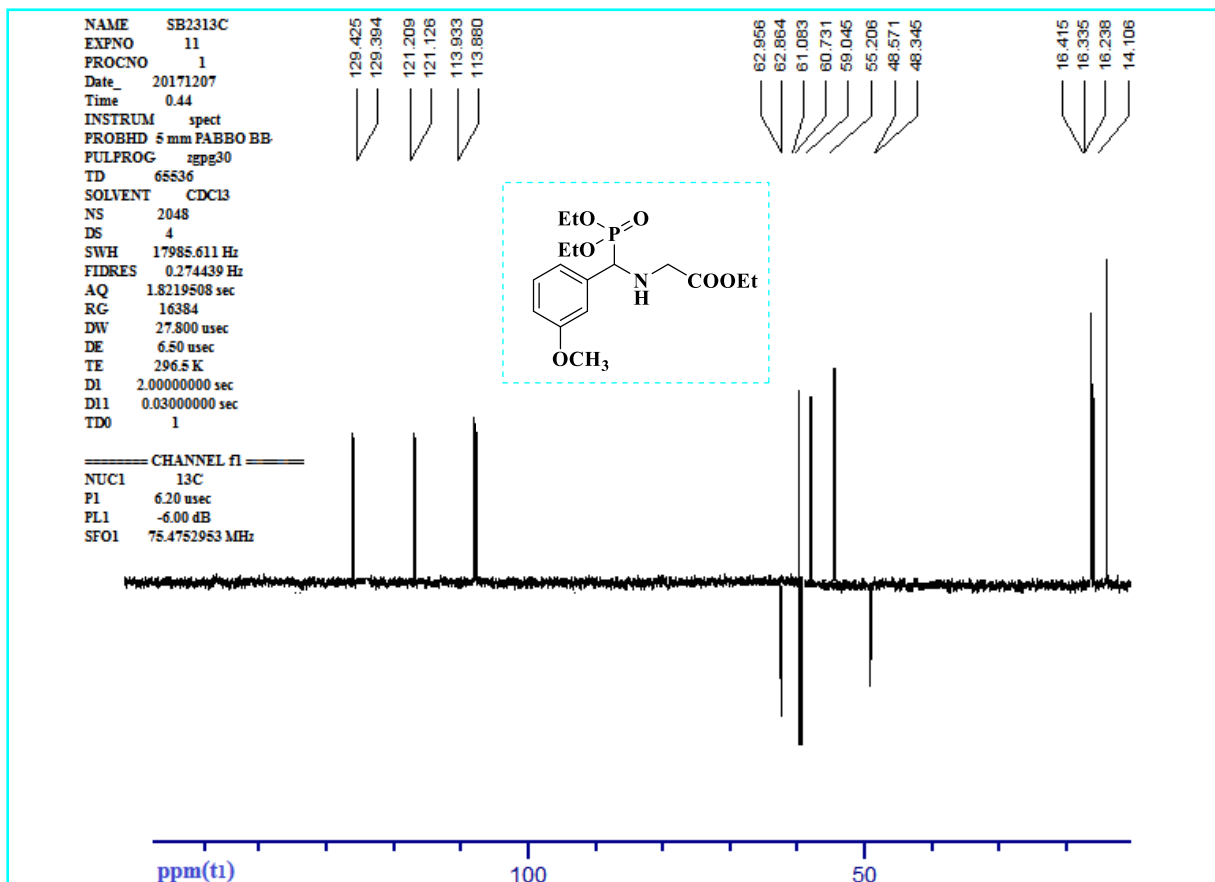


Figure 74. DEPT du composé **319**.

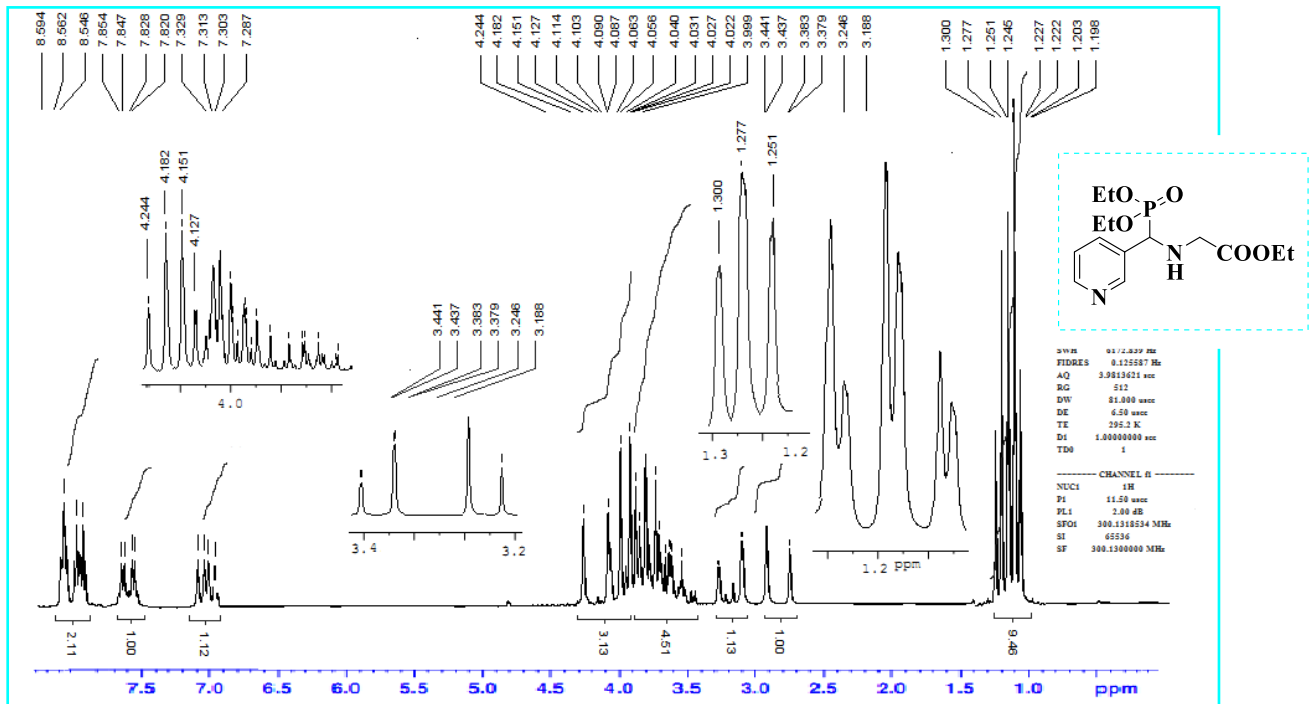


Figure 75. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 325.

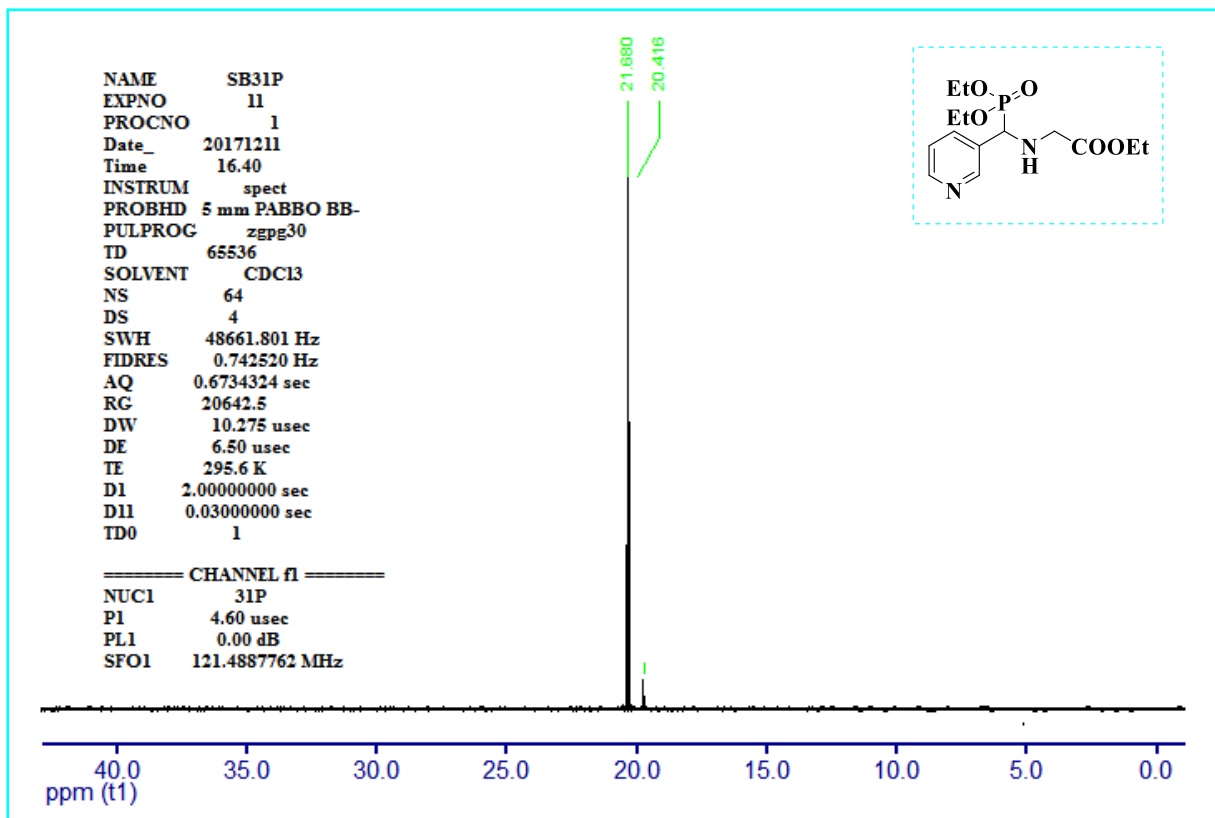


Figure 76. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 325.

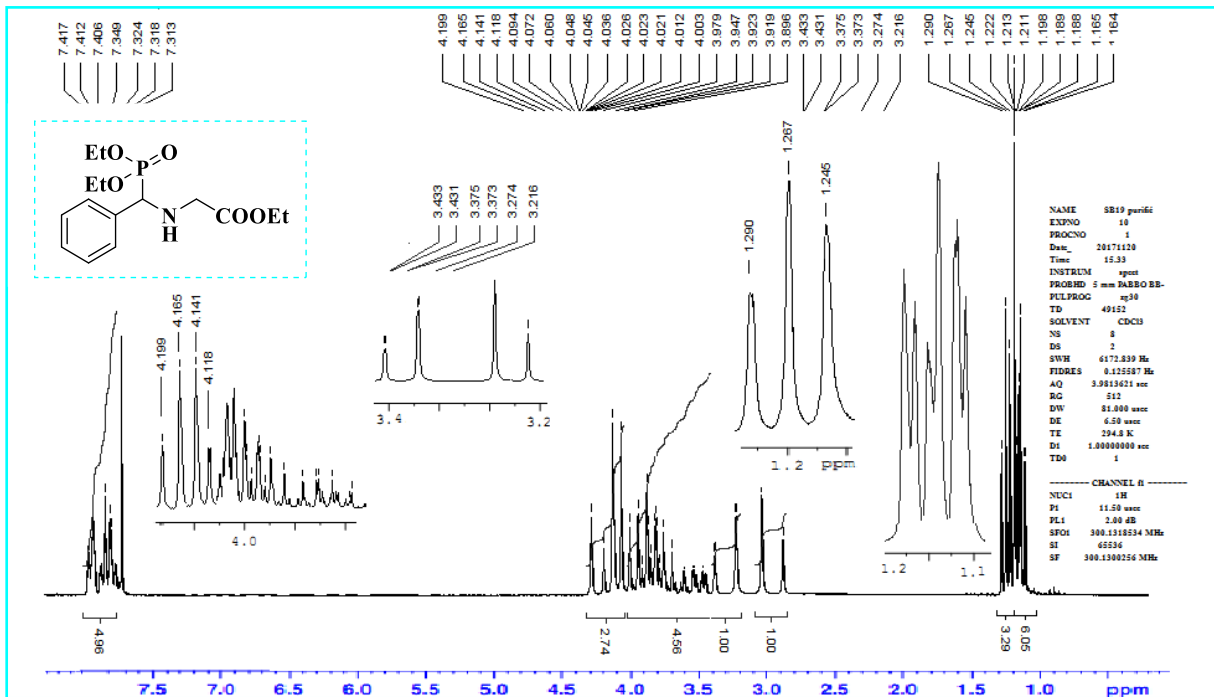


Figure 77. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **322**.

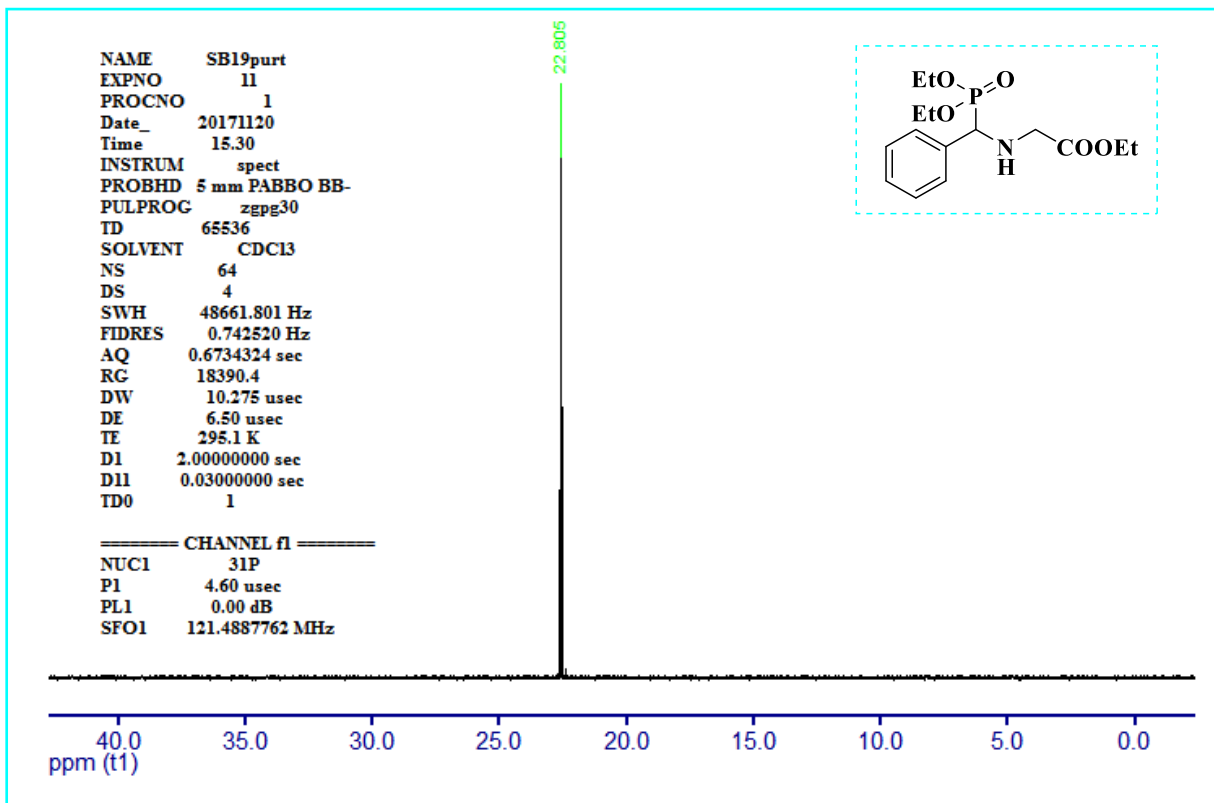


Figure 78. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **322**.

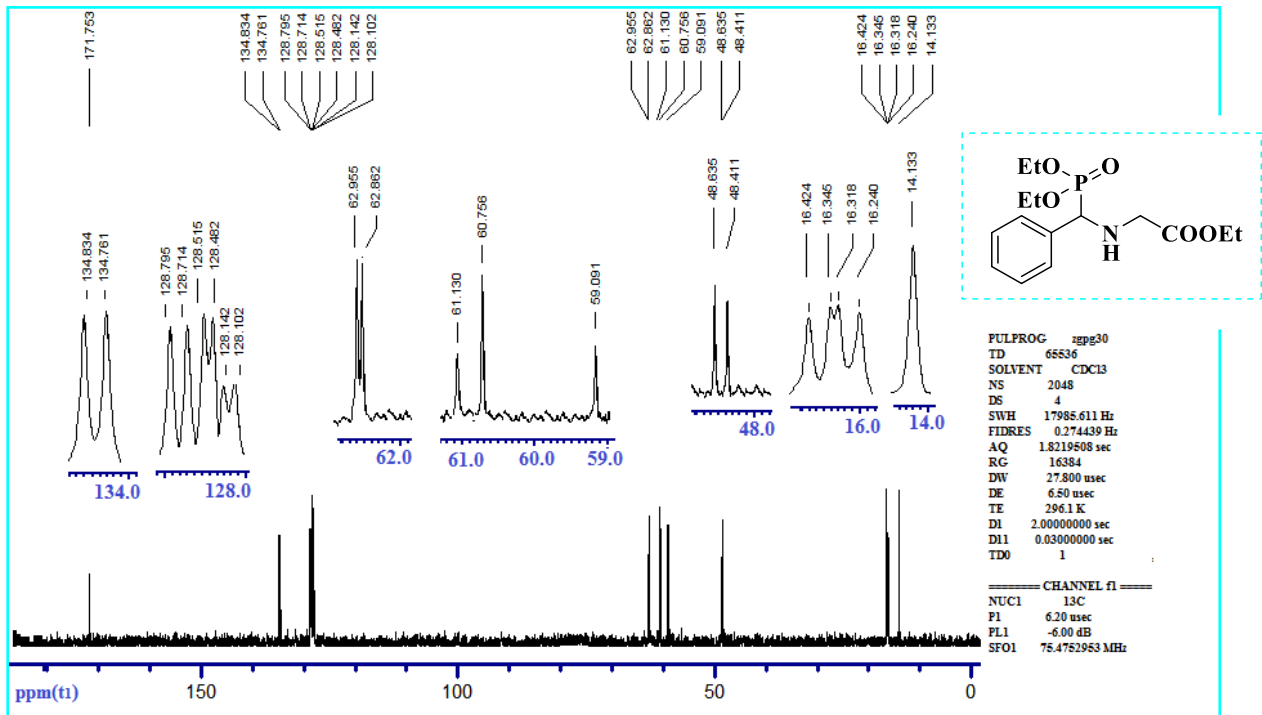


Figure 79. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 322.

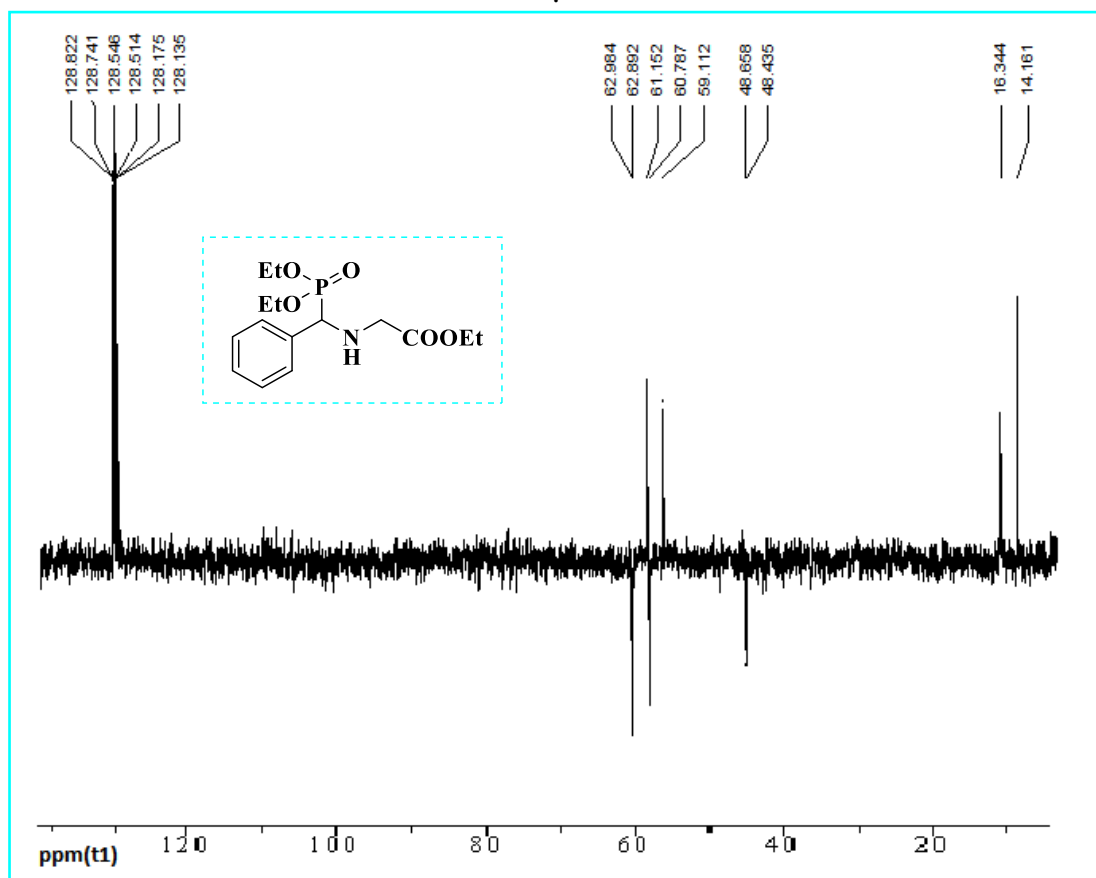


Figure 80. DEPT du composé 322.

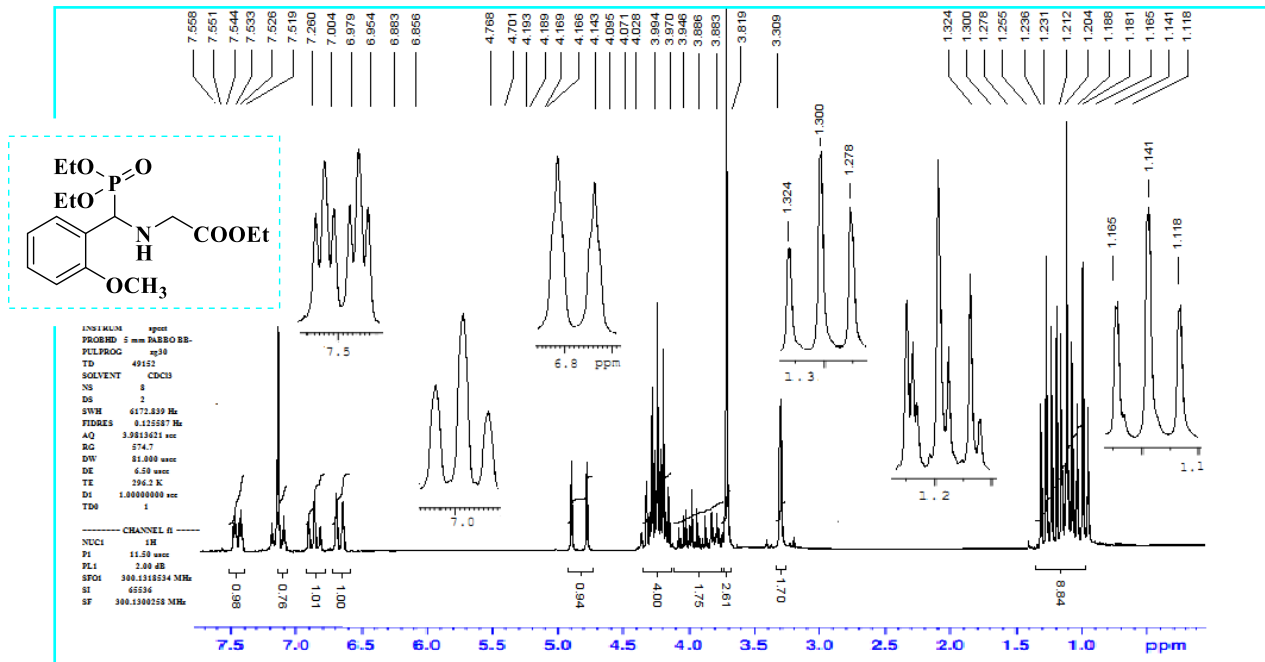


Figure 81. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **320**.

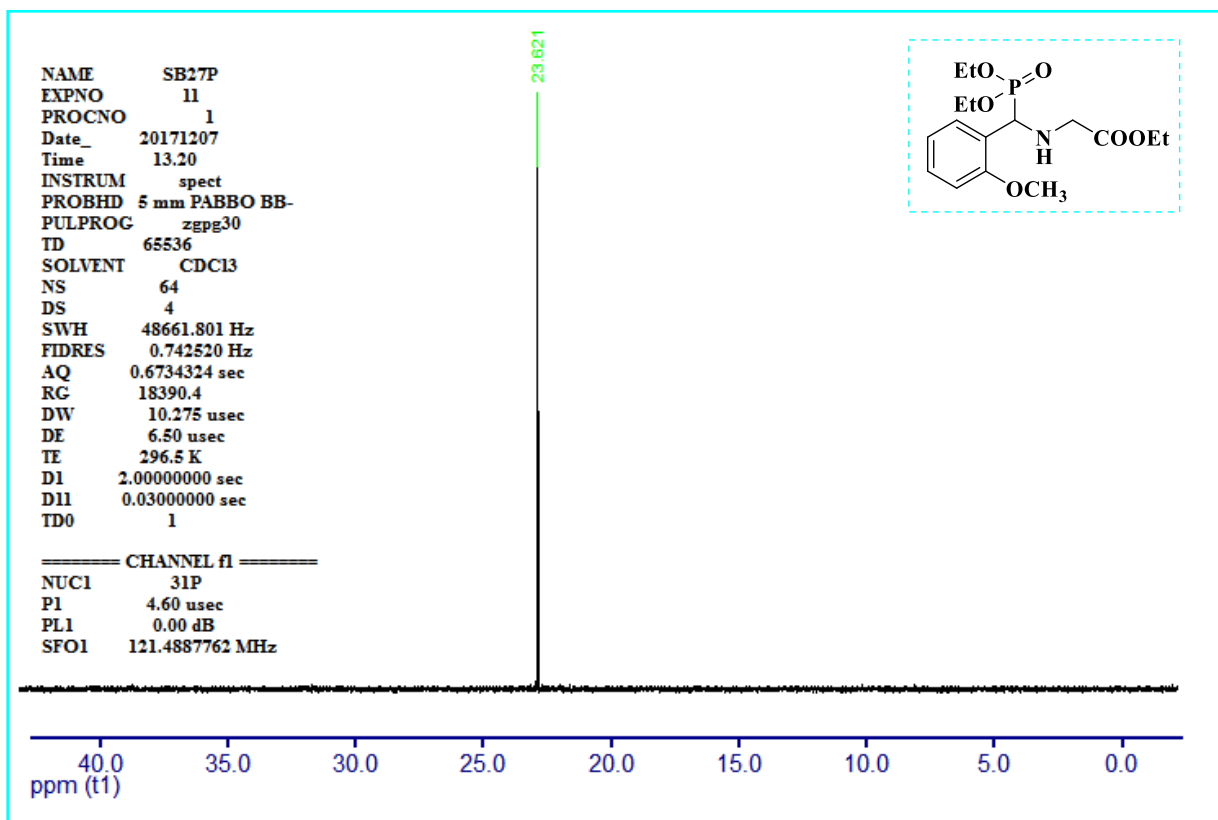


Figure 82. Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé **320**.

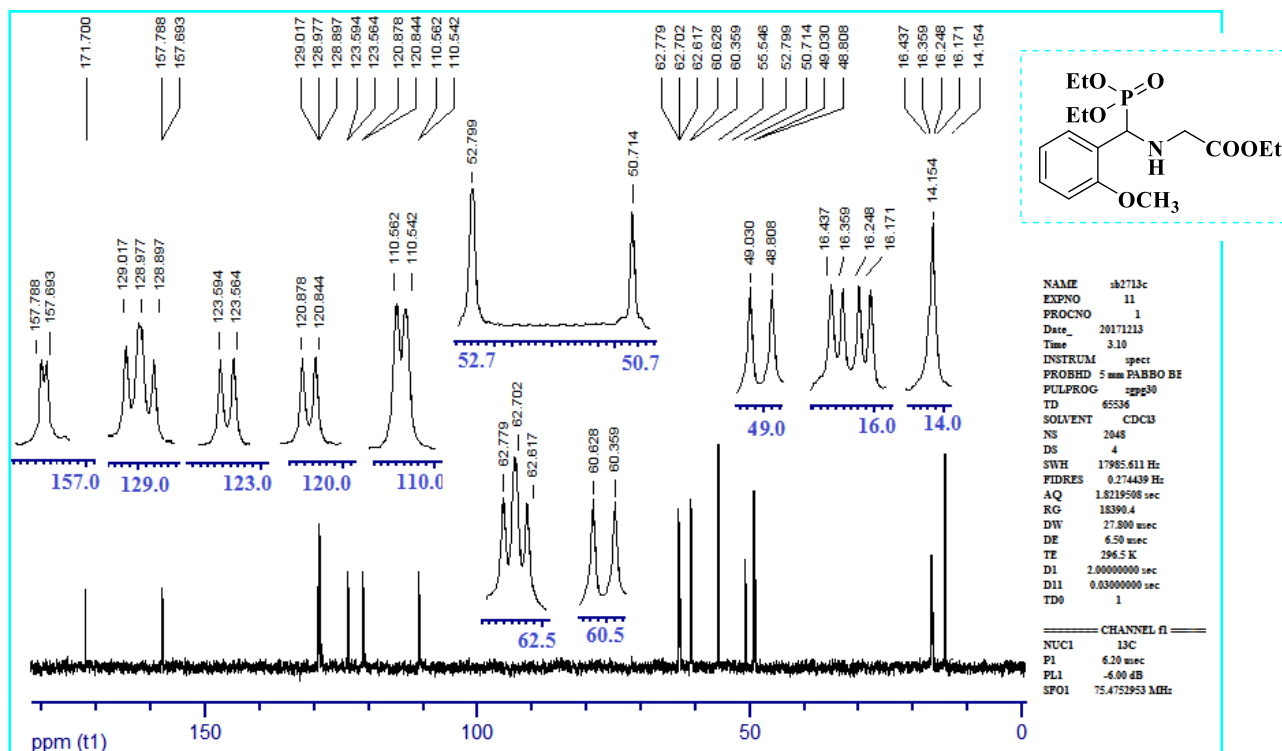


Figure 83. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 320.

#### 2.4. Conclusion :

Dans ce travail, nous avons développé un nouvelle méthode efficace et verte pour la synthèse de nouveaux  $\alpha$ -aminophosphonates via une réaction à trois composants à partir d'ainoestres, de divers aldéhydes aromatiques substitués et de triéthylephosphites à température ambiante et sans solvant catalysés par  $(\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}.14\text{H}_2\text{O})$  en tant que catalyseur écologique, efficace, disponible, respectueux de l'environnement, réutilisable et recyclable.

Les principaux avantages de ce protocole consistent en des rendements élevés, des temps courts, une procédure expérimentale simple, l'absence de solvants et l'utilisation des catalyseurs peu coûteux et respectueux de l'environnement.

## *CONCLUSION GENERALE*

## CONCLUSION

La chimie verte, parfois qualifiée de chimie durable ou renouvelable, est l'application des principes du développement durable au monde de la chimie. Il s'agit donc d'une chimie qui se soucie de l'équilibre économique, social et environnemental du milieu dans lequel elle s'exerce, actuellement elle est devenue un axe prioritaire, plusieurs travaux ont été réalisés et se font toujours dans le but de développer de nouvelles méthodes alternatives aux réactions classiques qui présentent plusieurs inconvénients sur notre santé et notre environnement.

L'application de principes de la chimie verte lors de la synthèse de nouvelles molécules ayant des activités biologiques présente un défi pour les chimistes organiciens, notamment en chimie des groupements protecteurs, ainsi que pour la synthèse des organophosphorés tel que les  $\alpha$ -aminophosphonates.

Dans cette thèse, nous avons appliqué certains de ces principes pour développer de nouvelles approches de synthèses vertes, efficaces et rapides.

Dans la première partie, nous avons rapporté une nouvelle méthode de protection de deux fonctions les plus utilisées en chimie organique pour la synthèse des molécules bioactives (**la fonction amines et hydroxyle**). Nous avons essayé d'appliquer les principes de la chimie verte suivants :

- ✓ Le cinquième principe « utilisation des solvants plus sécuritaires », la protection a été réalisée dans des conditions douces (sans solvant et à température ambiante).
- ✓ Le sixième principe « amélioration du rendement énergétique », assuré par l'application des ultrasons (technique d'activation verte).

Dans ce contexte, la protection a été réalisée sous **irradiations ultrasoniques** comme source d'activation verte et sans solvant, nous avons choisi d'effectuer la protection par un groupement protecteur qui peut être approprié à la fois aux plusieurs fonctions chimique, stable dans des conditions d'hydrogénolyse, facile à introduire, disponible et de faible coût. De plus peu de travaux ont été réalisés qui utilisent ce groupement protecteur dans des conditions douces ; il s'agit du **chlorure de benzoyle** (Bz).



## CONCLUSION

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons décrit une nouvelle méthode simple, efficace et verte pour la synthèse de nouvelles dérivés d'alpha-aminophosphonates, vue leurs propriétés biologiques très intéressantes décrites dans la littérature.

Dans cette approche, nous avons appliqué certains principes de la chimie verte :

- ✓ Le deuxième principe « économie d'atomes », par l'application des **réactions multi-composants**, des procédés au cours desquels un minimum de trois substrats sont combinés en une seule opération pour former un produit contenant une majorité des atomes de départ.
- ✓ Le cinquième principe « utilisation des solvants plus sécuritaires », la synthèse a été réalisée dans des conditions douces (sans solvant et à température ambiante).
- ✓ Le neuvième principe « **la catalyse** », la réaction a été catalysée par un type d'**hétéropolyanions** qui sont considérés comme des catalyseurs verts, pas chers, disponibles et recyclables.

Les structures des produits obtenus sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$  et IR). L'activité antibactérienne de ces produits a été testée et confirmée, les résultats ont été présentés dans la partie expérimentale.

Vu les satisfaisants résultats obtenus, nous proposons en perspective de :

- ❖ Etudier la déprotection des fonctions chimiques sous irradiations ultrasoniques et sous micro-ondes.
- ❖ Elargir le procédé à des réactions de protection d'autres fonctions chimiques et familles de composés à potentiel synthétique, comme les alcools et les hétérocycles.
- ❖ Le développement de nouvelles approches qui peuvent satisfaire à un maximum de principes de la chimie verte pour la synthèse des nouvelles molécules ayant des activités synthétiques, biologiques et pharmaceutiques.

*PUBLICATION*

## RESEARCH ARTICLE

**H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>·14H<sub>2</sub>O Catalyzed Synthesis, Spectral Characterization and X-ray Study of  $\alpha$ -Aminophosphonates Containing Aminothiazole Moiety**Sara Boughaba<sup>a</sup>, Sofiane Bouacida<sup>b</sup>, Zineb Aouf<sup>a</sup>, Ouahiba Bechiri<sup>c</sup> and Nour-Eddine Aouf<sup>a\*</sup>

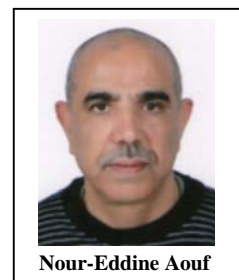
<sup>a</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar-Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria; <sup>b</sup>Department of Materials Science, Larbi Ben Mhidi University, Oum El Bouaghi, Algeria Unit of Search for Chemistry of the Environment and Molecular Structural, Constantine 1 University, Constantine, Algeria; <sup>c</sup>Laboratory of Environmental Engineering, Department of Process Engineering, Faculty of Engineering, Badji Mokhtar Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria

## ARTICLE HISTORY

Received: October 22, 2017  
Revised: March 06, 2018  
Accepted: March 06, 2018

DOI:  
10.2174/1385272822666180322121544

**Abstract:** An efficient and eco-friendly process has been developed for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates containing aminothiazole moiety via Kabachnik-Field reaction catalyzed by H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>·14H<sub>2</sub>O as reusable catalyst, by condensation of aromatic aldehydes, 2-aminothiazole and triethylphosphite under solvent-free conditions. All the newly synthesized compounds were systematically characterized by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>31</sup>P NMR analysis. The X-ray crystallographic data of compounds **3f** and **3j** were provided. Simplicity, inexpensive catalyst, milder, short reaction times and easy workup and purification of the final product are the main advantages of this method.



Nour-Eddine Aouf

**Keywords:** 2-aminothiazole,  $\alpha$ -aminophosphonates, one-pot reaction, H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>·14H<sub>2</sub>O catalyst, solvent-free, X-ray study.

## 1. INTRODUCTION

In the recent years, the  $\alpha$ -aminophosphonates have received considerable attention in organic and medicinal chemistry [1] because of their structural resemblance with  $\alpha$ -amino acids. Some of them have significant applications in agriculture and in medicine. They are used as peptide mimics [2], antitumor agents [3], potent enzyme inhibitors [4], antivirals [5], VIH protease inhibitors [6], anti-inflammatory [7], antibiotics [8] and pharmacological agents [9]. Also, they have potential fungicides [10], herbicides [11], anti-insecticidal [12] activities. As a result, a number of procedures have been developed for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates since the first by Kabachnik-Fields [13]. This transformation can be promoted by several acid catalysts such as molecular iodine [14], phenylphosphonic acid [15], xanthan sulfuric acid [16], SnCl<sub>2</sub> [17], TiO<sub>2</sub> [18], FeCl<sub>3</sub> [19], Amberlite-IR 120 [20], Yb (PFO)<sub>3</sub> [21], SiO<sub>2</sub>/AlCl<sub>3</sub> [22], InCl<sub>3</sub> [23], hypophosphorus acid [24], Heteropolyacids [25],  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>-PA [26], (PEG-SOH)<sub>3</sub> [27, 28] under green reaction conditions [29, 30]. Also, this transformation has been developed by microwave-assisted solvent-free and catalyst-free [31]. However, many of the reported methods for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates suffer from some disadvantages such as long reaction time; environmental pollution caused by utilization of organic solvents, expensive catalyst, and drastic reaction conditions.

In the past few years, heteropolyacids have received great attention as environmentally benign catalysts for organic synthetic processes, they possess unique physicochemical properties, such as super-acidity, high thermal and chemical stability, ability to accept and release electrons and high proton mobility, and the possibility of varying their acidity and oxidizing potential [32, 33].

In this contribution and in continuance of our attention toward developing novel biologically important organophosphorus compounds [34, 35], we investigated the heteropolyacid-catalyzed three-component reaction between 2-aminothiazole, aldehydes and triethylphosphite [36] under solvent-free conditions for the synthesis of various  $\alpha$ -aminophosphonates.

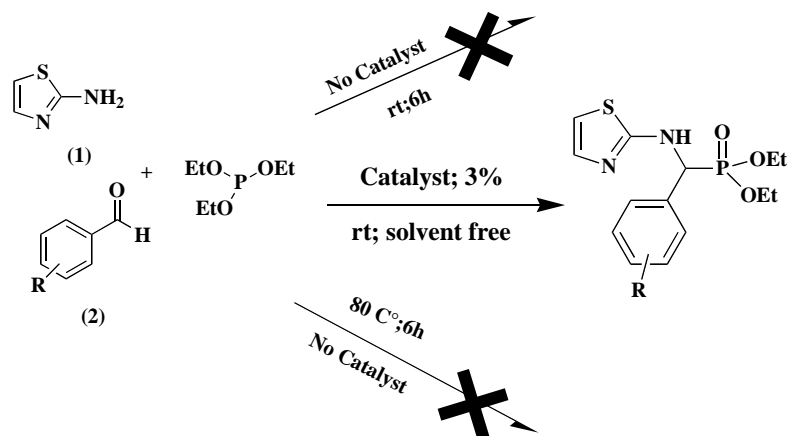
## 2. EXPERIMENTAL

## 2.1. General

The chemicals products were used without purification. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica Merck 60 F254 percolated aluminum plates. Melting points were determined in open capillary tubes on an electro-thermal apparatus and uncorrected. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-600 spectrometer. Microanalysis spectra were performed by elemental analyzer (Euro E.A. 3000-V3.0-single-2007). <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>31</sup>P NMR are recorded with a Brüker spectrometer at 300, 75 and 121 MHz, respectively using CDCl<sub>3</sub> as solvent. Chemical shifts are reported in  $\delta$  units (ppm) with tetramethylsilane (TMS) as a reference. All coupling constants (*J*) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet).

\*Address correspondence to this author at the Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar-Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria;  
E-mail: noureddineaouf@yahoo.fr, noureddine.aouf@univ-annaba.dz

Dedicated to the memory of Dr. Reda Ahmed Chaouch (1955-2017)

**Scheme 1.** Reaction without catalyst.**Table 1.** Optimization of reaction conditions of **3a** under solvent-free conditions at room temperature.

Catalyst (mol%)	Solvent	Temperature	Time (min)	Yield (%)
No catalyst	-	rt	360	-
No catalyst	-	80	360	-
No catalyst	THF	60	360	-
0.5%	-	rt	45	54
2%	-	rt	30	70
3%	-	rt	10	95
5%	-	rt	10	95

## 2.2. Catalyst Preparation

The saturated heteropolyanion  $K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 12H_2O$  is obtained by polycondensation of tungstate ions under acidic conditions medium. [37]. The acid form ( $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$ ) was prepared by extraction with ether in hydrochloric acid medium [38]. The  $^{31}P$ NMR shifts were measured for 10-3M solution of polyanion in  $D_2O$  solution and were referenced to  $H_3PO_4$  85%. The IR spectrum of acid Wells-Dawson compound  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  is characterized by the elongation bands of P-O at  $1090\text{ cm}^{-1}$  and W-O at 962, 914 and  $769\text{ cm}^{-1}$ , respectively. It is well known that phosphorus NMR is an appropriate and powerful way to check the purity of the product. Phosphorous NMR spectra of  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  revealed a virtually pure product with a single resonance peak at  $\delta = -12.44$  ppm.

## 2.3. General Procedure for the Synthesis of $\alpha$ -aminophosphonates Containing Aminothiazole Moiety

A mixture of 2-aminothiazole (0.10 g) and an aromatic aldehyde (1.00 eq) was stirred at room temperature in the presence of  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  (0.003 g) as catalyst under solvent-free conditions to obtain the corresponding imine. Then, triethylphosphite (1mmol) was added to the mixture. The reaction progress was indicated by TLC. After completion of the reaction, the catalyst was separated by a simple filtration and the compounds were crystallized in *n*-hexane and diethyl ether (50/50%).

## 3. RESULTS AND DISCUSSION

Firstly, in order to optimize conditions, the mixture of benzaldehyde (1mmol), 2-aminothiazole (1mmol) the reaction and triethylphosphite (1mmol) were carried out varying the amount of catalyst under solvent-free conditions at room temperature. The results showed that the use of 3 % resulted in the highest yield within 10 min (Table 1). No product was obtained when the reaction was carried out in the absence of catalysts at 60 °C in the presence of tetrahydrofuran as a solvent after a long time of 6h (Scheme 1).

Next, different solvents (chloroform, dichloromethane, toluene, tetrahydrofuran, ethyl acetate, water) were tested. The results show that the maximum yields were obtained under solvent free conditions (Table 2).

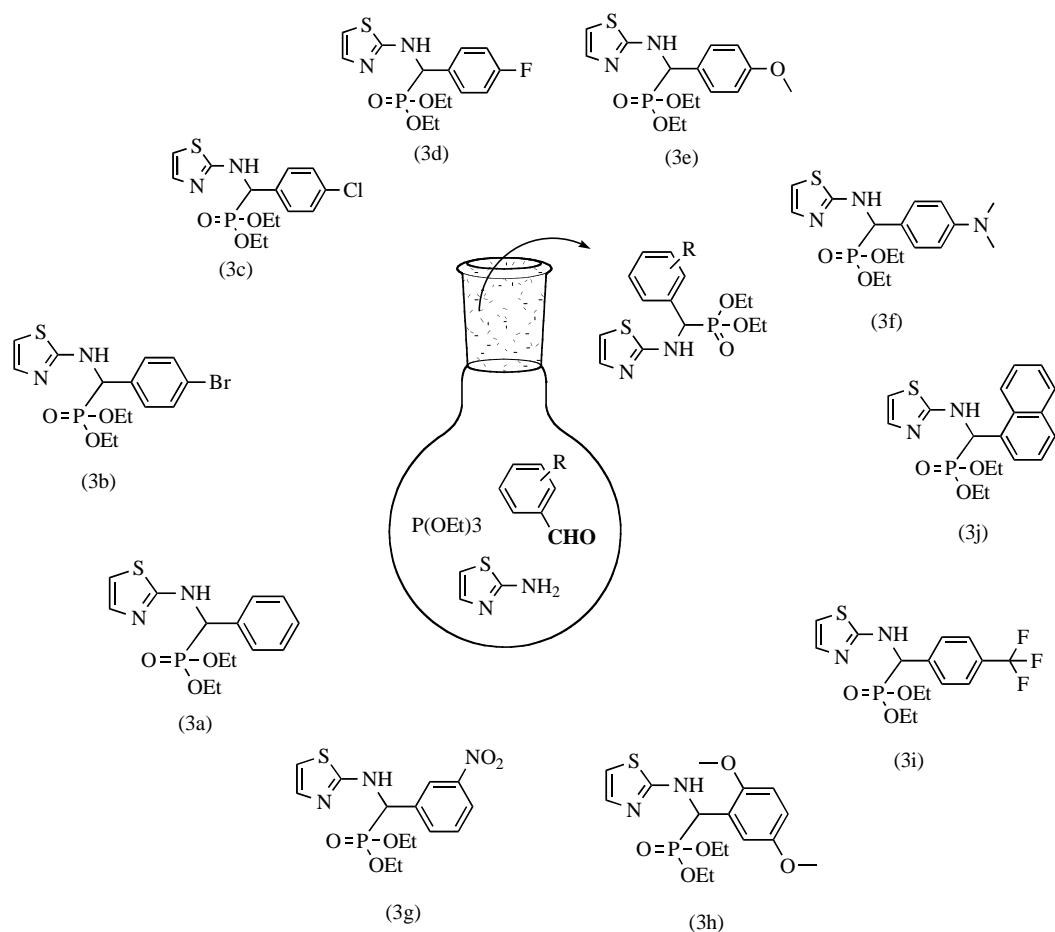
reaction proceeded efficiently in high yield at room temperature (Table 1).

To show the essential role of  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 14H_2O$  as catalyst, the same reaction was realized under ultrasound irradiation at room temperature and solvent-free conditions. After 20 to 30 min the product was obtained but in poor yields compared with catalyst reaction (**3a-3j**).

Finally, after establishing the optimum Kabachnik-Fields reaction conditions, we extended our study to various structurally aromatic aldehydes in order to synthesize a series of  $\alpha$ -aminophosphonates. All reactions were completed within 10 min in good

**Table 2.** Optimization of reaction conditions of 3a with different solvents at room temperature.

Solvent	V(ml)	T(min)	Yield (%)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	10	95
THF	1	10	95
Toluene	1	10	95
ACOEt	1	10	95
chloroform	1	10	95
H <sub>2</sub> O	1	10	95
Solvent-free	-	10	95

**Scheme 2.** One-pot synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates

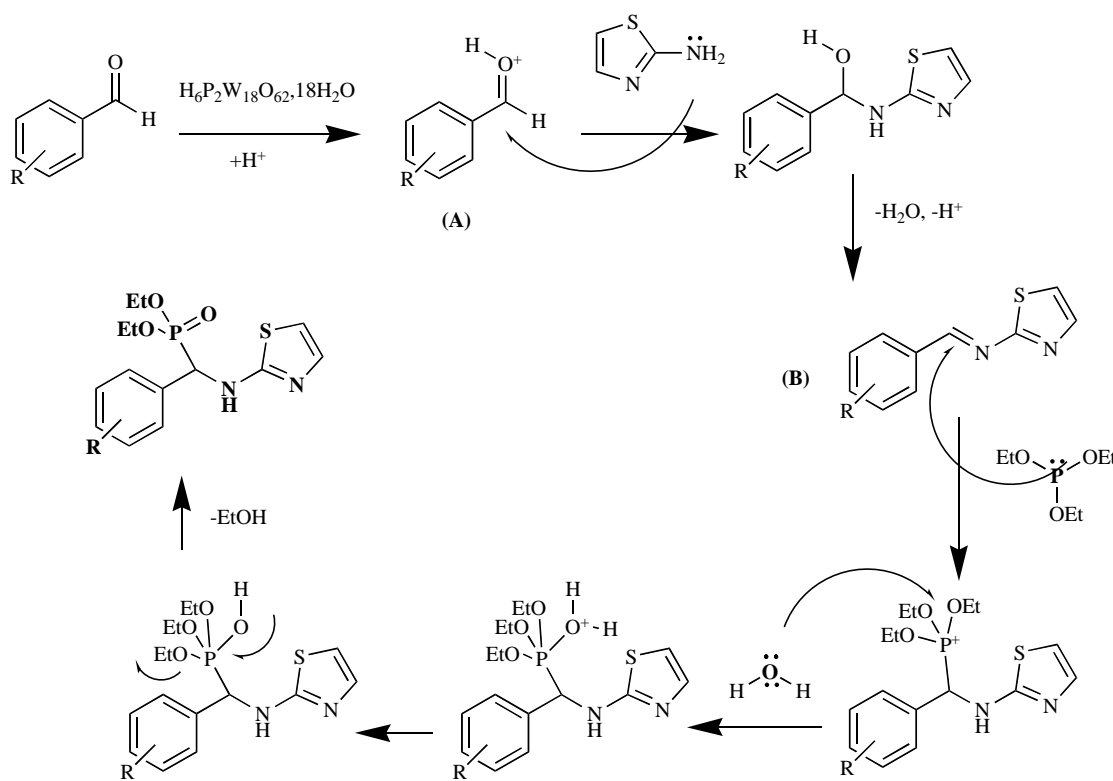
yields at room temperature, under solvent-free conditions with 3% of H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>·14H<sub>2</sub>O (Scheme 2).

The ultrasound-HPA comparative study shows that the method that uses HPA is more efficient in yield and reaction time.

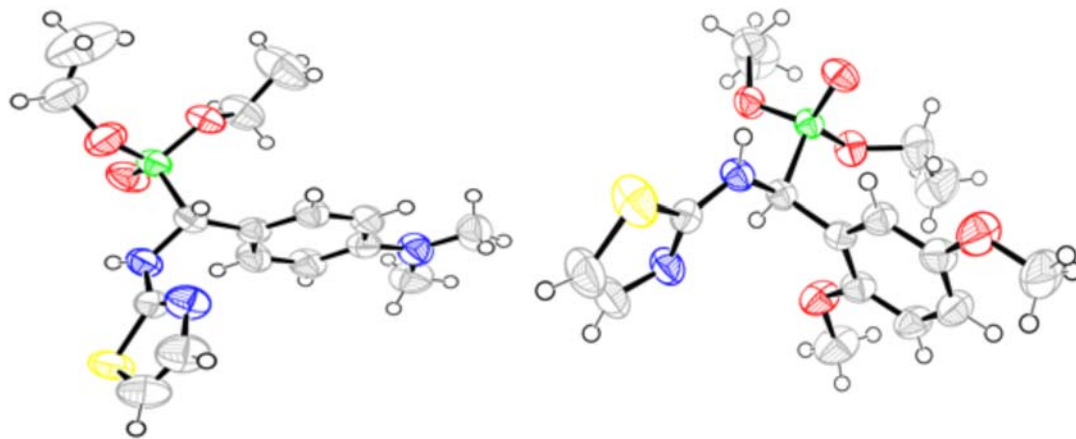
A probable mechanism for this reaction is given in (Scheme 3). The reaction is started with protonation of the aldehyde and formation of the benzylideneoxoniumcation (**A**) which is assured by the high capacity of the catalysts to exchange its proton, this step is flowed by the formation of activated imine (**B**). Next, the nucleophilic attack of triethylphosphite on the double bond of imine produces  $\alpha$ -aminophosphonate and EtOH. The catalyst H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>·14H<sub>2</sub>O is recyclable and could be reused with no considerable loss

of activity. It could be recuperated at the end of the reaction by simple filtration and could be used in another reaction.

The chemical structures of the final products are confirmed by spectral data (<sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) NMR, IR and X-ray analysis (Fig. 1). The results are presented in the experimental section. <sup>31</sup>P NMR signals of all the compounds were variegated between 19.94-21.29 ppm. In the <sup>1</sup>H NMR, the P-C\*H resonated as a doublet in the region  $\delta$ =5.1-5.3 ppm with *J*<sub>HP</sub>22Hz due to its coupling with P, <sup>13</sup>C NMR chemical shift for P-CH was observed in the region 53.1-53.7 ppm with *J*<sub>CP</sub> around 153 Hz which confirm the formation of  $\alpha$ -aminophosphonates (**3a-3j**), IR absorptions in the regions 3285-3256 and 1227-1220 cm<sup>-1</sup> were assigned to NH and P=O stretching vibrations respectively for the compounds.



**Scheme 3.** Mechanism proposal for synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates.



**Fig. (1).** The molecular geometry of compounds **3f** and **3h**.

Representative spectra for the compounds are presented in the Supplemental Materials.

A single crystal of the studied compounds (**3h** and **3f**) was selected for single crystal X-ray diffraction analysis. Data collection was performed, at 295(2) K, on a Brüker APEXII diffractometer, CCD area detector equipped with a graphite monochromatized MoK $\alpha$  radiation ( $\lambda=0.71073\text{\AA}$ ). The crystallographic data and experimental details for structural analysis are summarized in Table 3. The reported structures were solved by direct methods with SIR2002 [39] to locate all the non-H atoms which were refined an isotropically with SHELXL97 [40] using full-matrix least-squares on  $F^2$  procedure from within the WinGX [41] suite of software used to prepare material for publication. All the H atoms were placed in the calculated positions and constrained to ride on their parent atoms.

### 3.1. *O, O'*-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino (phenylmethyl)phosphonate (**3a**)

White crystals; 95 % yield; m.p. 158-160 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3259 (NH), 1238 (P=O), 794 (P-C<sub>aliphatic</sub>), 1056 (P-O);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.46\text{--}7.20$  (m, 5H, Ar-H), 7.04 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, N-CH), 6.41 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, S-CH), 5.11 (d,  $J=22.5$  Hz, 1H, CH\*), 4.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.93 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.22 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.05 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=167.0$  (C<sub>1</sub>), 138.0 (C<sub>2</sub>), 133.7 (C<sub>3</sub>), 131.6 (C<sub>4</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 119.0 (C<sub>6</sub>), 108.0 (C<sub>7</sub>), 63.5 (t,  $J_{C-P}=7.5$  Hz, C<sub>8</sub>), 56.4 (d,  $J_{C-P}=153$  Hz, C\*), 16.4 (d,  $J_{C-P}=5.0$  Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d,  $J_{C-P}=6.3$  Hz, C<sub>10</sub>) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=20.82$  ppm. Anal. Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS: C, 51.53; H, 5.59; N, 8.59. Found: C, 51.56; H, 5.81; N, 8.91.

**3.2. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl)amino-(4-bromophenylmethyl)phosphonate (3b)**

White crystals; 90 % yield; m.p.128-130 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3244 (NH), 1238 (P=O), 793 (P-C aliphatic), 1053 (P-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.43-7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.04 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, N-CH), 6.43 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.11 (d, *J*=22.8 Hz, 1H, CH\*), 4.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.77 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.11 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =153.0 (C<sub>1</sub>), 151.8 (C<sub>2</sub>), 138.9 (C<sub>3</sub>), 124.3 (C<sub>4</sub>), 114.0 (C<sub>5</sub>), 112.2 (C<sub>6</sub>), 107.5 (C<sub>7</sub>), 63.2 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 55.5 (d, *J*<sub>PC</sub>=151 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =20.12 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSBr: C, 41.49; H, 4.44; N, 6.91. Found: C, 41.66; H, 4.61; N, 7.16.

**3.3. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-chlorophenylmethyl)phosphonate (3c)**

White crystals; 91 % yield; m.p. 120-122°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3244 (NH), 1239 (P=O), 790 (P-C aliphatic), 1053 (P-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.42-7.19 (m, 4H, Ar-H), 7.03 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.43 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.10 (d, *J*=22.8 Hz, 1H, CH\*), 4.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.0 (C<sub>1</sub>), 138.0 (C<sub>2</sub>), 133.7 (C<sub>3</sub>), 131.6 (C<sub>4</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 121.8 (C<sub>6</sub>), 108.0 (C<sub>7</sub>), 63.5 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.7 Hz, C<sub>8</sub>), 56.0 (d, *J*<sub>PC</sub>=159 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.2 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.0 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =21.02 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSCl: C, 46.61; H, 4.99; N, 8.03. Found: C, 44.67; H, 5.11; N, 7.77.

**3.4. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-fluorophenylmethyl)phosphonate (3d)**

White crystals; 89 % yield; m.p. 120-122 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3244 (NH), 1238(P=O), 794 (P-C aliphatic), 1043(P-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.50-7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.15 (d, *J*=22.8 Hz, 1H, CH\*), 4.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 4.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.18 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.1 (C<sub>1</sub>), 150.8 (C<sub>2</sub>), 137.0 (C<sub>3</sub>), 120.1 (C<sub>4</sub>), 113.2 (C<sub>5</sub>), 112.2 (C<sub>6</sub>), 108.5 (C<sub>7</sub>), 63.2 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 55.5 (d, *J*<sub>PC</sub>=153 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =19.90 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSF: C, 48.84; H, 5.23; N, 8.14. Found: C, 48.91; H, 5.37; N, 8.38.

**3.5. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(3-Nitrophenylmethyl) phosphonate (3e)**

White crystals; 91 % yield; m.p.122-124 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3229 (NH), 1240 (P=O), 795 (P-C aliphatic), 1055 (P-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.46-7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.50 (d, *J*=22.8 Hz, 1H, CH\*), 4.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 4.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.20 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.2 (C<sub>1</sub>), 138.5 (C<sub>2</sub>), 134.2 (C<sub>3</sub>), 131.7 (C<sub>4</sub>), 129.7 (C<sub>5</sub>), 122.3 (C<sub>6</sub>), 108.8 (C<sub>7</sub>), 63.2 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 55.5 (d, *J*<sub>PC</sub>=153 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1.12 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS: C, 45.28; H, 4.85; N, 11.32. Found: C, 45.71; H, 4.67; N, 11.38.

**3.6. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4- dimethylamino-phenylmethyl)phosphonate (3f)**

White crystals; 80 % yield; m.p.122-124 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3246 (NH), 1238 (P=O), 1055 (P-O), 794 (P-C aliphatic); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.04 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.62 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, Ar-H), 6.38 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, S-CH), 4.89 (d, *J*=21.9 Hz, 1H, CH\*), 4.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 2.86 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.0 (C<sub>1</sub>), 137.7 (C<sub>6</sub>), 131.0 (C<sub>2</sub>), 130.6 (C<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>3</sub>), 128.3 (C<sub>4</sub>), 107.8 (C<sub>7</sub>), 63.6 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 56.1 (d, *J*<sub>PC</sub>=151 Hz, C\*), 41.3 (C<sub>11</sub>), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.3 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =19.94 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PS: C, 52.03; H, 6.50; N, 11.38. Found: C, 42.71; H, 6.67; N, 11.31.

**3.7. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4-methoxyphenylmethyl)phosphonate (3g)**

White crystals; 90 % yield; m.p. 104-106 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3229 (NH), 1240 (P=O), 1055 (P-O), 796 (P-C aliphatic); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.50-7.14 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.50 (d, *J*=21.8 Hz, 1H, CH\*), 4.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 4.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.18 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.0 (C<sub>1</sub>), 138.0 (C<sub>2</sub>), 133.0 (C<sub>3</sub>), 131.75 (C<sub>6</sub>), 128.7 (C<sub>4</sub>), 121.0 (C<sub>5</sub>), 107.8 (C<sub>7</sub>), 63.2 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 55.8 (C<sub>11</sub>), 55.5 (d, *J*<sub>PC</sub>=153 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =20.72 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PS: C, 50.56; H, 5.90; N, 7.86. Found: C, 50.71; H, 5.67; N, 7.31.

**3.8. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(2, 5- dimethoxyphen-ylmethyl)phosphonate (3h)**

White crystals; 90 % yield; m.p. 142-144 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3219 (NH), 1240 (P=O), 794 (P-C aliphatic), 1053 (P-O); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.44-7.10 (m, 3H, Ar-H), 7.08 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, N-CH), 6.50 (d, *J*=3.7 Hz, 1H, S-CH), 5.40 (d, *J*=22.6 Hz, 1H, CH\*), 4.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 4.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.83 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.0 (C<sub>1</sub>), 138.0 (C<sub>2</sub>), 131.0 (C<sub>3</sub>), 131.75 (C<sub>6</sub>), 127.7 (C<sub>4</sub>), 121.0 (C<sub>5</sub>), 108.8 (C<sub>7</sub>), 63.2 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 59.0 (C<sub>11</sub>), 55.5 (d, *J*<sub>PC</sub>=153 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =22.01 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PS C, 49.74; H, 5.96; N, 7.25. Found: C, 49.45; H, 5.75; N, 7.33.

**3.9. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(4- trifluoromethyl-phenylmethyl)phosphonate (3i)**

White crystals; 82 % yield; m.p. 134-136°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3229 (NH), 1239 (P=O), 1050 (P-O), 796 (P-C aliphatic); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.60-7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.04 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.44 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.27 (d, *J*=23.4 Hz, 1H, CH\*), 4.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.23 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.10 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.0 (C<sub>1</sub>), 138.0 (C<sub>2</sub>), 133.7 (C<sub>3</sub>), 131.6 (C<sub>6</sub>), 128.4 (C<sub>4</sub>), 128.3 (C<sub>5</sub>), 125.4 (C<sub>11</sub>), 108.0 (C<sub>7</sub>), 63.6 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 56.0 (d, *J*<sub>PC</sub>=151 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.1 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =19.94 ppm. Anal. Calcd. For

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSF<sub>3</sub>: C, 45.68; H, 4.57; N, 7.11. Found: C, 45.71; H, 4.68; N, 7.30.

### 3.10. O, O'-Diethyl- $\alpha$ -(thiazol-2-yl) amino-(naphthalen-2-yl-methyl)phosphonate (3j)

White crystals; 85 % yield; m.p. 148-150°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3269 (NH), 1240 (P=O), 1055 (P-O), 793 (P-C<sub>aliphatic</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.76-7.37 (m, 7H, Ar-H), 7.04 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, N-CH), 6.37 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, S-CH), 5.34 (d, *J*=21.6 Hz, 1H, CH\*), 4.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 3.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-PO), 1.23 (t, *J*=6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.03 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =168.5 (C<sub>1</sub>), 138.8 (C<sub>2</sub>), 133.1 (C<sub>3</sub>), 131.6 (C<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>4</sub>), 128.20 (C<sub>6</sub>), 127.3 (C<sub>11</sub>), 126.2 (C<sub>12</sub>), 125.7 (C<sub>13</sub>), 107.7 (C<sub>7</sub>), 63.5 (t, *J*<sub>C-P</sub>=7.5 Hz, C<sub>8</sub>), 56.9 (d, *J*<sub>PC</sub>=153 Hz, C\*), 16.4 (d, *J*<sub>C-P</sub>=5.0 Hz, C<sub>9</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>C-P</sub>=6.3 Hz, C<sub>10</sub>) ppm; <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =20.10 ppm. Anal. Calcd. For C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS C, 57.45; H, 5.58; N, 7.45. Found: C, 57.75; H, 5.65; N, 7.33.

## CONCLUSION

In the present study, we have described an efficient, fast and convenient approach for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates with thiazole moiety through the three-component reaction of 2-aminothiazole, triethylphosphite and various substituted aromatic aldehydes under solvent-free conditions at room temperature.

The main advantages of our protocol include the absence of solvent in the reaction, easy work-up, short reaction time, atom-economy and reusability of catalyst without significant loss of its activity.

## ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

Not applicable.

## HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

No Animals/Humans were used for studies that are base of this research.

## CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research. We also thank, Pr. Jacques Lebreton, Nantes University France for his help to identification for all analysis.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available on the publisher's web site along with the published article.

## REFERENCES

- [1] (a) Kukhar, V.P.; Hudson, H.R. *Aminophosphonic and Aminophosphonic Acids-Chemistry and Biological Activity*; John Wiley & Sons: Chichester,

- 2000; (b) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C.V. Synthetic methods for aza-heterocyclic phosphonates and their biological activity. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6177-6216; (c) Demmer, C.S.; Krosgaard-Larsen, N.; Bunch, L. Review on modern advances of chemical methods for the introduction of a phosphonic acid group. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7981-8006; (d) Podstawka-Proniewicz, E.; Pięta, E.; Zborowski, K.; Kudelski, A.; Boduszek, B.; Olszewski, T.K.; Kim, Y.; Proniewicz, L.M. Raman, surface-enhanced raman, and density functional theory characterization of (diphenylphosphoryl) (pyridin-2-, -3-, and -4-yl)methanol. *J. Phys. Chem. A.*, **2014**, *118*, 5614-5625; (e) Pięta, E.; Podstawka-Proniewicz, E.; Boduszek, B.; Olszewski, T.K.; Natic-Rak, M.; Kim, Y. Probing the Ag, Au, and Cu electrode/pyridine-alpha-hydroxymethyl biphenyl phosphine oxide isomer interface with SERS. *Appl. Surf. Sci.*, **2015**, *335*, 167-183; (f) Podstawka, E.; Kudelski, A.; Olszewski, T.K.; Boduszek, B. Surface-enhanced raman scattering studies on the interaction of phosphonate derivatives. *J. Phys. Chem. B.*, **2009**, *113*, 10035-10042; (g) Podstawka, E.; Olszewski, T.K.; Boduszek, B.; Proniewicz, L.M. Adsorbed states of phosphonate derivatives of N-heterocyclic aromatic compounds, imidazole, thiazole, and pyridine on colloidal silver: comparison with a silver electrode. *J. Phys. Chem. B.*, **2009**, *113*, 12013-12018.
- [2] Natheev, I.A. Synthesis, enzyme-substrate interaction, and herbicidal activity of phosphoryl analogues of glycine. *Eur. Org. Chem.*, **1988**, *9*, 861-867.
- [3] (a) Graig, J.; Person, D.E. Potential antimalarials. 7. Tribromomethylquinolines and positive halogen compounds. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 1221-1222; (b) Jin, L.H.; Song, B.A.; Zhang, G.P.; Xu, R.Q.; Zhang, S.M.; Gao, X.W.; Hu, D.Y.; Yang, S. Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and antitumor activity of N-(benzothiazole-2-yl)-1-(fluorophenyl)-O,O-dialkyl- $\alpha$ -aminophosphonates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 1537-1543.
- [4] DeLombaert, S.; Blanchard, L.; Tan, J.; Sakane, Y.; Berry, C.; Ghai, R.D. Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11.1. Discovery and optimization of potency. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 145-150.
- [5] Snoeck, R.; Holy, A.; Dewolf-Peeters, C.; Van Den Oord, J.; De Clercq, E.; Andrei, G. Antivaccinia activities of acyclic nucleoside phosphonate derivatives in epithelial cells and organotypic cultures. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, *46*, 3356-3361.
- [6] (a) Kafarski, P.; Lejczak, B. Biological activity of aminophosphonic acids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1991**, *63*, 193-215; (b) Hirschmann, R.; Smith, A.B.; Taylor, C.M.; Benkovic, P.A.; Taylor, S.D.; Yager, K.M.; Sprengler, P.A.; Benkovic, S. Peptide synthesis catalyzed by an antibody containing a binding site for variable amino acids. *Science*, **1994**, *265*, 234-237; (c) Smith, W.W.; Bartlett, P.A. Macrocyclic inhibitors of penicillopepsin. 3. Design, synthesis, and evaluation of an inhibitor bridged between P<sub>2</sub> and P<sub>1</sub>'. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4622-4628; (d) Patel, D.V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D.E.; Free, C.A.; Rogers, W.L.; Smith, S.A.; DeForrest, J.M.; Oehl, R.S.; Petrillo, E.W. Alpha-hydroxyphosphinyl-based inhibitors of human renin. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4557-4569.
- [7] Ma, J.A.; Dantanarayana, A.P.; Zinke, P.W.; McLaughlin, M.A.; Sharif, N.A. 1-(S)-2-Aminopropyl-1H-indazol-6-ol: A potent peripherally acting 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist with ocular hypotensive activity. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 318-328.
- [8] Allen, J.G.; Atherton, F.R.; Hall, M.J.; Hassall, C.H.; Holmes, S.W.; Lambert, R.W.; Nisbet, L.J.; Ringrose, P.S. Phosphonopeptides, a new class of synthetic antibacterial agents. *Nature*, **1978**, *272*, 56-58.
- [9] Atherton, F.R.; Hassall, C.H.; Lambert, R.W. Synthesis and structure-activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl)phosphonic acid and (aminomethyl)phosphonic acid. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 29-40.
- [10] Yang, S.; Gao, X.W.; Diao, C.L.; Song, B.A.; Jin, L.H.; Xu, G.F.; Zhang, G.P.; Wang, W.; Hu, D. Y.; Xue, W.; Zhou, X.; Lu, P. Synthesis and antifungal activity of novel chiral  $\alpha$ -aminophosphonates containing fluorine moiety. *Chin. J. Chem.*, **2006**, *24*, 1581-1588.
- [11] Yager, K.M.; Taylor, C.M.; Smith, A.B. Asymmetric synthesis of alpha aminophosphonates via diastereoselective addition of lithium diethyl phosphite to chelating imines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9377-9378.
- [12] Emsley, J.; Hall, D. *The Chemistry of Phosphorus*; Harper & Row: London, **1976**.
- [13] (a) Kabachnik, M.I.; Medved, T. Certain derivatives of aminomethylphosphonic acid. *Izv. Akad. Nauk. SSSR.*, **1953**, *6*, 1126-1128; (b) Eidus, I.A. Semi-contact hydration and dehydration condensation in the mechanism of isosynthesis. *Izv. Akad. Nauk. SSSR.*, **1953**, 1024-1034; (c) Fields, E.K. The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1528; (d) Olszewski, T.K. Environmentally benign syntheses of alpha-substituted phosphonates: Preparation of alpha-amino- and alpha-hydroxyphosphonates in water, in ionic liquids, and under solvent-free conditions. *Synthesis-Stuttgart*, **2014**, *46*, 403-429; (e) Palacios, F.; Olszewski, T.K.; Vicario, J. Diastereoselective hydrophosphonylation of imines using (R,R)-TADDOL phosphite. asymmetric synthesis of alpha-aminophosphonic acid derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4255-4258; (f) Boduszek, B.; Olszewski, T.; Goldman, W.; Konieczna, M. Aminophosphonic acids in a pyridine series: Cleavage of pyridine-2- and pyridine-4-methyl(amino)phosphonic acids in acidic solutions. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2006**, *181*, 787-795; (g) Olszewski, T.K.; Boduszek, B. Application of bis(trimethylsilyl) phosphonite in the efficient preparation of new heterocyclic alpha-aminomethyl-H-phosphonic acids. *Synthesis-*



- Stuttgart, **2011**, 42(23), 437-442; (h) Boduszek, B.; Olszewski, T.K. Application of tris(trimethylsilyl) phosphite as a convenient phosphorus nucleophile in the direct synthesis of tetrasubstituted alpha-aminophosphonic acids from ketimines. *Arxivoc*, **2017**, (2), 173-179; (i) Olszewski, T.K.; Majewski, M. Highly diastereoselective addition of chiral H-phosphonate to tert-butylsulfinyl aldimines: A convenient approach to (R)-alpha-aminophosphonic. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 846-852; (j) Olszewski, T.K.; Boduszek, B.; Sobek, S.; Kozłowski, H. Synthesis of thiazoleaminophosphine oxides, aminophosphonic and aminophosphinic acids and Cu(II) binding abilities of thiazoleaminophosphonic acids. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2183-2189; (k) Olszewski, T.K.; Boduszek, B. Synthesis of new thiazole-2,4, and 5-yl-(amino)methylphosphonates and phosphinates: Unprecedented cleavage of thiazole-2 derivatives under acidic conditions. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8661-8666; (l) Boduszek, B.; Olszewski, T.K.; Golde-man, W.; Grzegolec, K.; Blaziejewska, P. Preparation of new imidazol-2-yl-(amino)methylphosphonates, phosphinates and phosphine oxides and their unexpected cleavage under acidic conditions. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1223-1229.
- [14] Sobhani, S.; Vafaei, A. Molecular iodine: An efficient catalyst for the one-pot synthesis of primary 1-aminophosphonates. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2010**, 7, 227-236.
- [15] Bedolla-Medrano, M.; Hernández-Fernández, E.; Ordóñez, M. Phenylphosphonic acid as efficient and recyclable catalyst in the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates under solvent-free conditions. *Synlett*, **2014**, 25, 1145-1149.
- [16] Sun, G.Y.; Hou, J.T.; Dou, J.J.; Lu, J.; Hou, Y.J.; Xue, T.; Zhang, Z.H. Xanthan sulfuric acid as an efficient biodegradable and recyclable catalyst for the one-pot synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2010**, 57, 1315-1320.
- [17] Gallardo-Macias, R.; Nakayama, K. Tin(II) compounds as catalysts for the Kabachnik-Fields reaction under solvent-free conditions: Facile synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates. *Synthesis*, **2010**, 1, 57-62.
- [18] Hosseini-Sarvari, M. TiO<sub>2</sub> as a new and reusable catalyst for one-pot three-component syntheses of  $\alpha$ -aminophosphonates in solvent-free conditions. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5459-5466.
- [19] Rezaei, Z.; Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Ghaderi, A.; Jafari, M.R.; Zare, H.R. Design and one-pot synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates and bis( $\alpha$ -aminophosphonates) by iron(III) chloride and cytotoxic activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4266-4275.
- [20] Bhattacharya, A.K.; Rana, K.C. Amberlite-IR 120 catalyzed three-component synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates in one-pot. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2598-2601.
- [21] Tang, J.; Wang, L.; Wang, W.; Zhang, L.; Wu, S.; Mao, D. A facile synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates catalyzed by ytterbium perfluorooctanoate under solvent-free conditions. *J. Fluor. Chem.*, **2011**, 132, 102-106.
- [22] Boroujeni, K.P.; Shirazi, A.N. Silica gel and polystyrene supported aluminum chloride as heterogeneous catalysts for the preparation of  $\alpha$ -aminophosphonates. *Heteroatom. Chem.*, **2010**, 21, 418-422.
- [23] Ranu, B.C.; Hajra, A.; Jana, U. General procedure for the synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates from aldehydes and ketones using indium(III) chloride as a catalyst. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1141-1143.
- [24] Kaboudin, B.; Jafari, E. One-pot synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonic acids using 50% hypophosphorous acid under microwave irradiation. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2008**, 5, S97-S102.
- [25] Akbar, H.; Hoseini, H.; Mehrdad, P. A new one-pot synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates catalyzed by H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>. *Catal. Commun.*, **2007**, 8, 1224-1226.
- [26] Sobhani, S.; Falatoni, Z.M.; Honarmand, M. Synthesis of phosphoric acid supported on magnetic core-shell nanoparticles: A novel recyclable heterogeneous catalyst for Kabachnik-Fields reaction in water. *RSC. Adv.*, **2014**, 4, 15797-15806.
- [27] Xicun, W.; Zhengjun, Q.; Fang, W.; Mangang, W.; Zhang, Z.; Zheng, L. PEG-SO<sub>3</sub>H as catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via biginelli reaction under microwave and solvent-free conditions. *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 451-456.
- [28] Shou, R.S.; Qiu, Y.W.; Yan, D.; Xiao, L.L.; Ming, Z.C. Synthesis of bis(indolyl)methanes using recyclable PEG-supported sulfonic acid as catalyst. *Catal. Lett.*, **2009**, 128, 418-422.
- [29] Keglevich, G.; Bálint, E. The Kabachnik-Fields reaction: Mechanism and synthetic use. *Molecules*, **2012**, 17, 12821-12835.
- [30] Kafarski, P.; Gorniak, M.; Andrsiak, I. Kabachnik-Fields reaction under green conditions acritical overview. *Curr. Green. Chem.*, **2015**, 2, 218-222.
- [31] (a) Mu, X.J.; Lei, M.Y.; Zou, J.P.; Wei Zhang, W. Microwave-assisted solvent-free and catalyst-free Kabachnik-Fields reactions for  $\alpha$ -aminophosphonates. *Tetrahedron. Lett.*, **2006**, 47(7), 1125-1127; (b) Keglevich, G.; Szekrenyi, A. Eco-friendly accomplishment of the extended Kabachnik-Fields reaction; a solvent- and catalyst-free microwave-assisted synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates and  $\alpha$ -aminophosphine oxides. *Lett. Org. Chem.*, **2008**, 5, 616-622; (c) Bálint, E.; Takács, J.; Drahos, L.; Juranović, A.; Kočevar, M.; Keglevich, G.  $\alpha$ -Aminophosphonates and  $\alpha$ -aminophosphine oxides by the microwave-assisted Kabachnik-Fields reactions of 3-amino-6-methyl-2H-pyran-2-ones. *Heteroatom. Chem.*, **2013**, 24, 221-225; (d) Balint, E.; Tajti, A.; Kalocsai, D.; Matravolgyi, B.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Keglevich, G. Synthesis and utilization of optically active  $\alpha$ -aminophosphonate derivatives by Kabachnik-Fields reaction. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 5659-5667.
- [32] Allameh, S.; Heravi, M.M.; Hashemi, M.M. Synthesis of 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-onederivatives using heteropolyacids as green, heterogeneous and recyclable catalysts. *Chin. Chem. Lett.*, **2011**, 22, 131.
- [33] Mizuno, N.; Misono, M. Heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 199.
- [34] Bouzina, A.; Aouf, N.E.; Berredjem, M. Ultrasound assisted green synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates under solvent-free conditions. *Res. Chem. Inter-med.*, **2016**, 42, 5993-6002.
- [35] Belhani, B.; Berredjem, M.; Aouf, N.E.; LeBorgne, M.; Bouaziz, Z.; LeBreton, J. A one-pot three-component synthesis of novel a sulfamidophosphonates under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions. *RSC. Adv.*, **2015**, 5, 39324.
- [36] Prokofeva, A.F.; Aleshnikova, T.V.; Negrebetskii, V.V.; Grapov, A.F.; Melnikov, N.N. Phosphonoalkylated 2-aminothiazoles. *Zh. Obshchei. Khim.*, **1984**, 54(3), 525-530.
- [37] Pope, M.T. *Heteropoly and Isopoly oxometalates*; Springer: New York, **1983**.
- [38] Ciabrin, J.P.; Contant, R.; Fruchart, M. Heteropolyblues: Relationship between metal-oxygen-metal bridges and reduction behaviour of octadeca(molybdotungsto)diphosphate anions. *Polyhedron*, **1983**, 2, 1229-1233.
- [39] Burla, M.C.; Caliendo, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G.L.; De Caro L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR2004: An improved tool for crystal structure determination and refinement. *J. Appl. Cryst.*, **2005**, 38, 381-388.
- [40] Sheldrick, G.M. A short history of SHELX. *Acta. Cryst.*, **2008**, A64, 112-122.
- [41] Farrugia, L.J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Cryst.*, **2012**, 45, 849-854.

DISCLAIMER: The above article has been published in Epub (ahead of print) on the basis of the materials provided by the author. The Editorial Department reserves the right to make minor modifications for further improvement of the manuscript.