



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الشاذلي بن جديد - الطارف
Université Chadli Bendjedid – El Tarf
كلية العلوم و التكنولوجيا
Faculté des Sciences et de la Technologie
قسم الكيمياء
Département de Chimie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Spécialité: Chimie Analytique

Thème

**Synthèse et caractérisation spectroscopique de nouveaux
hétérocycles phosphorés**

Présenté par:

FRIKI Zineb

Devant le Jury :

Dr. SELAIMIA Ouassila	MCB	Univ Chadli Bendjedid El Tarf	Présidente
Dr. BOUHAREB Fouzia	MCA	Univ Chadli Bendjedid El Tarf	Rapporteur
Dr. FERDJANI Salim	MCB	Univ Chadli Bendjedid El Tarf	Examinateur

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

Merci avant tout au **DIEU ALLAH**, le clément, le miséricordieux, le plus puissant.... de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation de Master et pouvoir réalisés ce travail de recherche.

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de mémoire, **Dr. BOUCHAREB Fouzia** qui a bien voulu accepter de diriger ce travail avec ses précieux conseils, ses encouragements et qui avait manifesté un intérêt particulier pour le mener à terme.

Je remercie vivement **Dr. SELAIMIA Ouassila** pour avoir accepté d'évaluer notre travail et de présider le jury de cette soutenance.

Je tiens également à remercier vivement **Dr. FERDJANI Salim** pour m'avoir accordé un peu de son temps précieux en acceptant d'examiner ce travail.

Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

À mon père

À ma mère

À mon fiancé et sa famille

À mes sœurs

À mon frère

À mes amis

À mes cousins et cousines

À toute ma famille

Résumé

Vu l'importance des hétérocycles en chimie organique, du fait de leur réactivité d'un part et de leur présence dans un grand nombre de molécule d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet ils jouent un rôle important dans le domaine pharmaceutique et qui ont un intérêt biologiquement fort et intéressant en médecine.

Les composés organophosphorés sont très intéressants dans le domaine biologique ; thérapeutique et agricole.

Pour cela nous choisissons dans ce travail la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant le motif phosphoryle, en faisant réagir le dichlorophénylphosphonique avec une amine primaire pour préparer le bis-phosphonamide, puis la cyclisation intermoléculaire de ce dernier en utilisant le dibromoéthane.

L'ensemble des produits préparés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopies d'analyse : IR ; RMN ^1H ^{13}C et ^{31}P .

Mots clés: dichlorophénylphosphonique, cyclisation intermoléculaire, phosphonamide, hétérocycles phosphorylés à cinq chainons .

ملخص

نظرا لأهمية الحلقات غير المتجانسة في الكيمياء العضوية وذلك بسبب تفاعلاتها من جهة وتواجدها في عدد كبير من الجزيئات ذات مصدر طبيعي واصطناعي من جهة أخرى. فهي تلعب دور مهم وفعال في المجال الصيدلي وكذا المجال الطبي الناتج من نشاطها البيولوجي الكبير تعتبر مركبات الفسفور العضوي مثيرة جدًا للاهتمام في المجال البيولوجي؛ العلاجي والزراعي

لهذا اخترنا في هذا العمل تخليق مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة مكونة من حلقة خماسية تحتوي على وحدة الفوسفوريل، عن طريق تفاعل حمض ثنائي كلورو فينيل فوسفونيك مع أمين أولي لتحضير ثنائي فوسفوناميد ، ثم التدوير الحلقي لهذا الأخير باستخدام ثنائي برومو إيثان.

جميع المركبات المتحصل عليها تم التأكد من بنيتها بواسطة طرق التحليل الطيفية المتعددة: الرنين النووي المغناطيسي لكل من (^1H , ^{31}P , C) والاشعة تحت الحمراء (IR).

الكلمات المفتاحية: حمض ثنائي كلورو فينيل فوسفونيك ، التدوير الحلقي ، فسفوناميد ، الحلقات غير متجانسة مكونة من حلقة خماسية.

Abstract

Allows the importance of heterocycles in organic chemistry due to their reactivity of a share and their presence in a large number of molecules of natural and synthetic origin on the other hand. Indeed, they play an important role in the pharmaceutical field and which have a biologically very interesting interest in medicine.

Organophosphorus compounds are very interesting in the biological field; therapeutic and agricultural.

For this, we choose in this work the synthesis of new five-membered heterocyclic compounds containing the phosphoryl unit, by reacting of the phenylphosphonic dichloride with a primary amine to prepare the bis-phosphonamide, then the intermolecular cyclization of the latter using dibromoethane.

All of the products prepared were characterized by infrared IR spectroscopy, ^{13}C and ^{31}P ^1H NMR.

Key words: phenylphosphonicdichloride, intermolecular cyclization, phosphonamide, five-membered phosphorylated heterocycles.

La liste d'abréviations

Unités

°C	Degré Celsius
éq	Nombre d'équivalents grammes
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
ml	Millilitre
mol	Mole
cm	Centimètre
C	Concentration

Solvants, réactifs et Substituants

THF	Tétrahydrofurane
DMF	Diméthyl formamide
Et ₃ N	Triéthylamine
AcOEt	Acétate d'éthyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DCM	Dichlorométhane
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
DPCP	Dichloro Phényl Phosphonique
Bu	Butyle
t-Bu	Tertiobutyle
Bn	Benzyle
Me	Méthyle
Ph	Phényle
i-Pr	Isopropyle
i-Bu	Isobutyle

D'autres abréviations

<i>coll</i>	Collaborateur
CCM	Chromatographie sur couche mince
<i>J</i>	Constante de couplage
IR	Infrarouge
ppm	Partie par million
TMS	Tétraméthylsilane
Rdt	Rendement
<i>R_f</i>	Rapport frontal
<i>Réf</i>	Référence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
F°	Température de fusion
UV	Ultraviolet
RX	Rayonnement X

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Hétérocycles organophosphorés à intérêt biologique.	03
02	Structure chimique de diazaphospholidine.	03
03	Spectre de RMN 1H du composé (20a).	19
04	Spectre de RMN 13C du composé (20a).	20
05	Spectre de HSQC du composé (20a).	21
06	Spectre d'IR 1H du composé (20a).	22
07	Spectre de RMN 1H du composé (20b).	23
08	Spectre de RMN 31P du composé (20b).	24
09	Spectre d'IR du composé (20b).	25
10	Spectre de RMN 1H du composé (22b).	27
11	Spectre de RMN 31P du composé (22b).	28
12	Spectre d'IR du composé (22b).	29
13	Essais de synthèse des hétérocycles phosphorés à cinq chaînons.	35

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
01	Schéma Synoptique.	04
02	Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir d'aminoalcools N-Boc.	12
03	Synthèse des diazaphospholidines à partir de diamines.	13
04	Synthèse des diazaphospholidines à partir de diamides.	13
05	Réactivité d'oxazaphospholidin-2-one dans les réactions asymétriques.	14
06	Réaction des diazaphospholidines avec les métaux de transition.	15
07	Synthèse des Bis- phosphoramidates.	17
08	Synthèse des hétérocycles à cinq chaînons.	26

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.	09
II	Caractéristiques physico-chimiques des phosphonamides (20a–b).	18
III	Caractéristiques physico-chimiques des produits cyclisés (20a-b).	26

SOMMAIRE

Remerciement	I
Dédicace	II
Résumé	III
Abstract.....	IV
ملخص	V
Liste d'abréviation.....	VI
Liste des figures	VII
Liste des schémas	VIII
Liste des tableaux	IX
Sommaire	X

CHAPITRE I

Aperçu bibliographique sur les hétérocycles

I.1.INTRODUCTION.....	2
I.2.HISTORIQUE ET QUELQUES DATES IMPORTANTES.....	6
I.3.DEFINITION D'UN HETEROCYCLE.....	7
I.4.CLASSIFICATION DES HETEROCYCLES	8
I.5.NOMENCLATURE DES HETEROCYCLES	9
I.5.1.Composés monohétérocycliques.....	9
CONCLUSION	10

CHAPITRE II

Mise au point bibliographique sur les hétérocycles phosphorés à cinq chaînons

II.1.METHODE D'ACCES AUX HETEROCYCLES PHOSPHORES.....	12
II.1.1. à partir d'aminoalcools dérivés d'acides aminés protégés.....	12
II.1.2. A partir de diamines.....	12
II.1.3. A partir de diamides.....	13
II.2. LA REACTIVITES DE HETEROCYCLES PHOSPHORES.....	14
II.2. 1.Réactivité d'oxazaphospholidin-2-one dans les réactions asymétriques.....	14
II.2.2.Formation des complexes avec les métaux de transition.....	14
CONCLUSION	15

CHAPITRE III

Synthèse des hétérocycles phosphorés à cinq chaînons

III.1. SYNTHÈSE DE HÉTÉROCYCLES PHOSPHORÉS À CINQ CHAÎNONS.....	17
III.1.1. Synthèse des bis-phosphonamides.....	17
III.1.1.1. analyse spectrale.....	18
III.1.2. La cyclisation intermoléculaire de bis-phosphonamides.....	26
III.1.2.1. analyse spectrale.....	30
CONCLUSION.....	30

CHAPITRE IV

Partie expérimentale

IV.1. CONDITIONS GÉNÉRALES	32
IV.1.1. Chromatographie sur couche mince.....	32
IV.1.2. Résonance magnétique RMN.....	32
IV.1.3. Spectroscopie infrarouge.....	32
IV.1.4. Point de fusion.....	33
IV.2. PRÉPARATION DE BIS- PHOSPHONAMIDES.....	33
IV.3. PRÉPARATION DES HÉTÉROCYCLES PHOSPHORÉS À CINQ CHAÎNONS.....	34
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	39

Introduction Générale

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques. Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leur activité biologique et leur application dans divers domaines. Les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques tels que les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandues dans les produits pharmaceutiques, les herbicides et les colorants¹.

Par ailleurs, les composés organophosphorés sont de plus en plus présents dans la chimie organique moderne en raison de leur utilisation dans des domaines variés tels que les domaines biologique², thérapeutique³ et agricole⁴. Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique.

Les liaisons phosphore-carbone, phosphore-azote, ou phosphore-oxygène occupent une place prépondérante dans le domaine de la synthèse, due à leur présence dans de nombreuses biomolécules responsable de l'information génétique chez les êtres vivants.

Les hétérocycles organophosphorés dotés d'un groupement (P=O) sont plus documentés, de nombreuses molécules ayant des activités biologiques assez variées ont été rapportées, certaines ont une activité antibiotique⁵ (**1**), anticancéreuse⁶ (**2**), et d'autres peuvent être employées comme insecticide⁷ (**3**) (*Figure 1*).

¹ *Nomenclature des composés hétérocycliques et leurs différentes méthode de synthèse*, M.Zaoui, l'Algérie, **2017/2018**, p1, 41pages.

² (a) H. Akbas, A. Okumus, Z. Kiliç, T. Hökelek, Y. Süzen, L. Y. Koç, L. Açık, Z. B. Çelik, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 70, 294; (b) Z. J. Mudryk, P. Perlinski, J. Antonowicz, D. Robak, *Mar. Pollut. Bull.* **2015**, 101, 566.

³ (a) A. Cupisti, K. K. Zadeh, *Seminars in Nephrology*. **2013**, 33, 180; (b) M. Dabrzalska, M. Zablocka, S. Mignani, J. P. Majoral, B. K. Maculewicz, *Int. J. Pharm.* **2015**, 492, 266.

⁴ M. Eddleston, N. A. Buckley, P. Eyer, A. H. Dawson, *The Lancet*. **2008**, 371, 597.

⁵ T.E.-S. Ali, *Euro. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4539.

⁶ E. O. J. Bull, M. S. R. Naidu. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, 162, 231.

⁷ F. C. Eugenia, M. Laichici, F. C. Gheorghe, D. Vlascici, *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, 71, 1031.

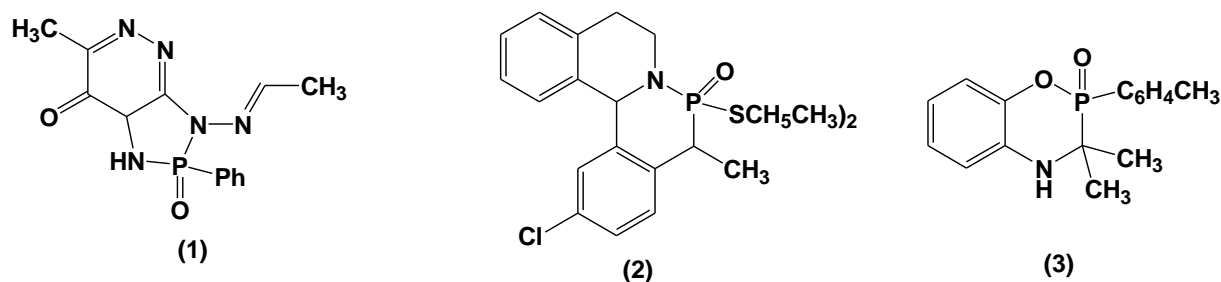


Figure 01. Hétérocycles organophosphorés à intérêt biologique.

Les 1, 3, 2-diazaphospholidines sont une classe de phosphines N-hétérocycliques qui comportent un groupement N-P-N ponté par un fragment C_2H_4 , formant ainsi un cycle à cinq membres (*Figure 02*).⁸ Les deux sous-unités azotées d'un diazaphospholidine offrent l'opportunité d'un grand nombre d'analogues structurellement diversifiés et, par conséquent, un large spectre de propriétés et de formes peut être personnalisé.⁹ Les dérivés sont souvent substitués par des groupes alkyle, aryle ou halogène en position phosphore (notée position 2), ce qui leur permet de servir à la fois de ligands et / ou de précurseurs en chimie organométallique.¹⁰ Ces composés se retrouvent dans un grand nombre de produits pharmaceutiques et représentent un groupe très important de médicaments,¹¹ en tant que molécules précurseurs pour la synthèse de produits pharmaceutiques ciblant les immunosuppresseurs et les médicaments de chimiothérapie.¹²

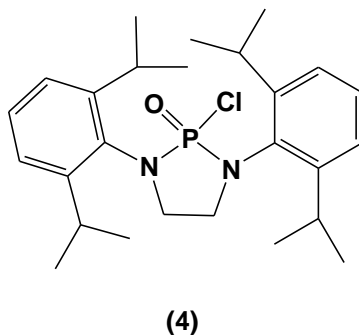


Figure 0 2. Structure chimique de diazaphospholidine.

⁸ J. Alex Veinot, D. Arthur Hendsbee, D. Jason, Masuda, *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun.* **2017** May 1,73(Pt 5),735.

⁹ S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, D. M. Coe, L. T. Wong, S. B. D. Winter, J. Y. Choi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1958.

¹⁰ D. Gudat, *Recent Developments in the Chemistry of N-Heterocyclic Phosphines*, edited by R. K. Bansal, pp. 63–102. **2010** Berlin: Springer.

¹¹ P. Champe, *Pharmacology*, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, The United Kingdom, **1999**.

¹² K. Gholivand, F. Z. Mojahed, *Anorg. Allg. Chem.* **2005**, *631*, 1912.

Dans ce contexte, et en raison de l'activité biologique de ces molécules, nous rapportons ici une méthode simple et efficace pour la synthèse des hétérocycles phosphorés à cinq chaînons par la cyclisation intermoléculaire des précurseurs correspondants contenant diamines.

Le travail présenté dans ce mémoire se divise en quatre chapitres détaillés avec une conclusion générale.

- Le premier chapitre est consacré à un aperçu bibliographique sur les hétérocycles, leur classification, ainsi que leur nomenclature.
- Une mise au point bibliographique sur les hétérocycles phosphorés à cinq chaînons et leurs méthodes d'accès fera l'objectif du deuxième chapitre.
- Notre contribution sera abordée au troisième chapitre, elle regroupe les différentes synthèses des hétérocycles phosphorés à cinq chaînons réalisées, ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques.
- Dans le quatrième chapitre seront rassemblés les protocoles expérimentaux.

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

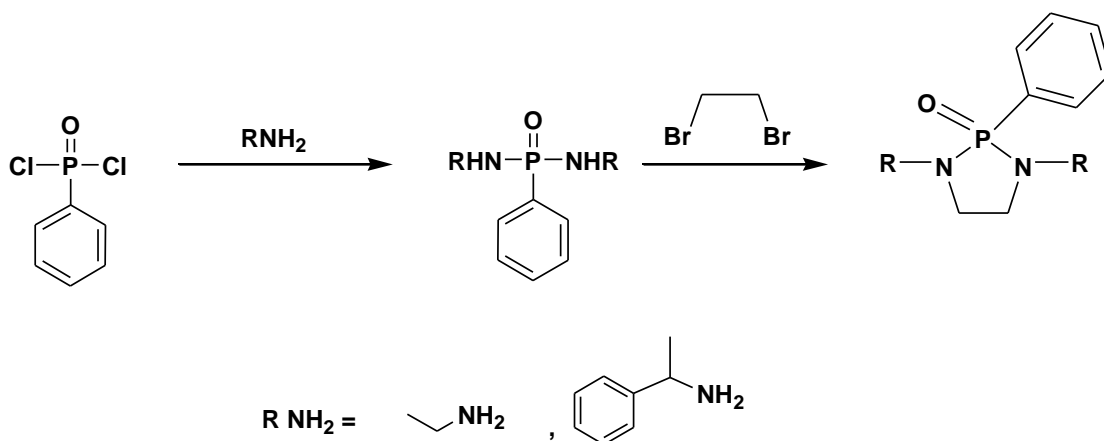


Schéma 01. Schéma Synoptique.

Chapitre I
Généralités sur les hétérocycles

I.1.INTRODUCTION

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone (hétéroatomes). Ils occupent une place chaque jour plus importante dans la chimie organique. Ces molécules réunissent en effet dans une même structure les caractères remarquables des composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques, et ceux non moins intéressants des groupements fonctionnels construits autour des hétéroatomes¹.

I.2.HISTORIQUE ET QUELQUES DATES IMPORTANTES

1776 : découverte de l'acide urique par Scheel

1833 : extraction du pyrrole et de la quinoléine du goudron de houille

1851 : Anderson découvre la pyridine

1863–1864 : Baeyer synthétise les uréides (purines) par action de diacides sur l'urée

1869–1870 : structures de la pyridine et de la quinoléine par Koerner et Dewar

1877 : Ramsey réalise la synthèse de la pyridine à partir d'acétylène et d'acide cyanhydrique

1879 : Koenigs synthétise la quinoléine à partir d'allylaniline (10 ans après élucidation de sa structure, 46 ans après son extraction)

1880 : synthèse de la quinoléine par Skraup

1880 : synthèse de l'indigo par Baeyer

1881 : synthèse de la quinoléine par Doebner-Miller

1882 : Limpricht isole le furanne

1882 : synthèse de la pyridine par Hantzsch (31 ans après sa découverte)

1882 : synthèse de la quinoléine par Friedländer

1882 : découverte du thiophène dans le goudron de houille par Meyer

1883–1888 : structure de la papavérine par Goldschmied

1884–1886 : synthèse du «pyrrole de Knorr» (53 ans après son extraction)

1885 : Baeyer développe la théorie des «tensions de valence» de fermeture des cycles

1886 : synthèse du premier alcaloïde (coniine) par Ladenburg

1886 : synthèse de l'indole et de la quinoléine par Fischer

1890 : synthèse du pyrrole par Hantzsch

¹ <https://www.universalis.fr/encyclopedie/heterocycles/>

- 1893 : synthèse de l'isoquinoléine par Bischler et Napieralski
- 1897 : synthèse des purines par Fischer (caféine et théobromine)
- 1897 : synthèse de l'indole par Reissert
- 1900 : synthèse des flavones par Kostanecki
- 1904 : synthèse des purines par Traube
- 1909 : synthèse de la papavérine par Pictet et Gams (21 ans après l'élucidation de sa structure)
- 1912 : découverte par Funk de la thiamine
- 1913 : synthèse des barbituriques (le véronal) par Hörlein
- 1915 : synthèse de la riboflavine ou vitamine B2
- 1917 : synthèse de la tropinone par Robinson
- 1935 : synthèse de la riboflavine par Karrer
- 1936–1937 : synthèses de la thiamine par Todd et Bergel (25 ans après sa découverte)
- 1936–1940 : développement de la synthèse d'antibiotiques β -lactamiques
- 1939 : synthèse de la pyridoxine par Harris et Folkers
- 1940 : la biotine est isolée du foie par Vignaud, la même substance est isolée des oeufs par Kölg
- 1946 : structure et synthèse de l'acide folique par Angier
- 1947 : synthèse de la biotine par Baker (7 ans après l'élucidation de sa structure)
- 1948 : la vitamine B12 est isolée par Folkers d'une part, et par Smith d'autre part.
- 1960 : synthèse partielle de la vitamine B12 par Friedrich (12 ans après son isolation)
- 1971 : synthèse de l'acide cobyrique par Woodward (synthèse totale de la vitamine B12, 23 ans après son isolation)

I.3.DEFINITION D'UN HETEROCYCLE

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène.

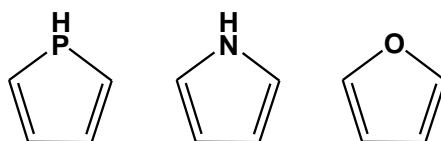
D'un point de vue chimique, la plupart des composés hétérocycliques ont comportés un système conjugué ou aromatique, qui a été l'origine de leurs stabilités².

On distingue 2 familles des hétérocycles :

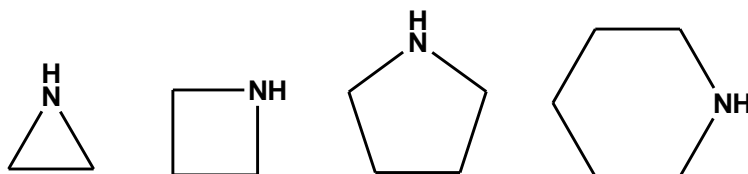
- Hétérocycles saturés : Les hétérocycles saturés ne comportent que des liaisons simples.
- Hétérocycles aromatiques : qui possèdent une alternance formelle de liaisons simples et doubles, et respectent la règle de Hückel.

I.4.CLASSIFICATION DES HETEROCYCLES

- ❖ *en fonction de la nature de l'hétéroatome* : la nature de l'hétérocycle diffère selon l'hétéroatome constituant le cycle.



- ❖ *en fonction de la taille du cycle* : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents.

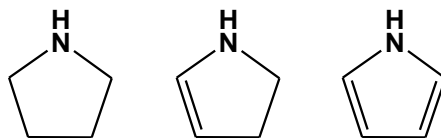


- ❖ *en fonction de l'insaturation de celui-ci* : la nature et la réactivité des hétérocycles saturés, les hétérocycles éthyléniques (partiellement saturés) et les hétérocycles aromatiques (insaturés) sont différents.^{3,4}

² H. abdelmadjid, Synthèse des hétérocycles azotés à cinq chaînons dérivés de l'acide sorbique et détermination de leurs activités biologiques, *l'algérie*, 2013, P4.

³ R. Bounhas, Approche qualitative de la relation structure activité dans des dérivés bioactives de 1, 2, 3-triazine (Doctoral dissertation).2014.

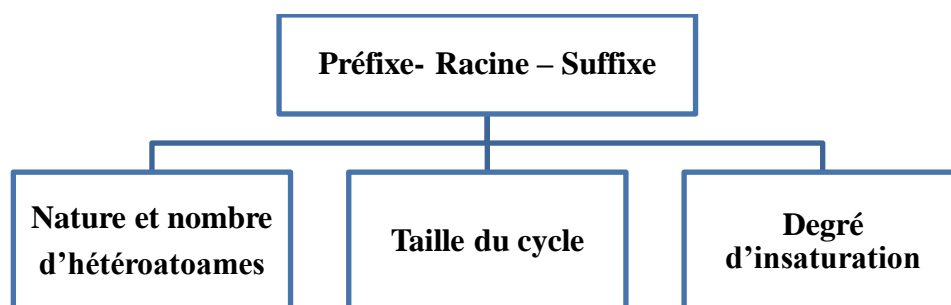
⁴ http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Lyon_Walchshofer_NomenclatureCarboHeterocycles/2009_Lyon_Walchshofer_NomenclatureCarboHeterocyclesCours.pdf



I.5. NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES

I.5.1. Composés monohétérocycliques

Le nom systématique d'un hétérocycle :



À chaque hétéroatome est attribué un préfixe. Ces préfixes sont ordonnés selon une convention pour la dénomination d'un hétérocycle.

- Nature : O : ox(a) S : thi(a) N : az(a) P : phosph(a)
- Nombre : di, tri, tétra, penta, hexa, hepta, octa, nona....

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle : un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés⁵.

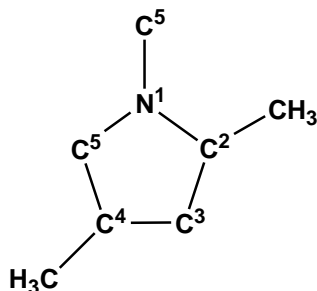
Tableau I. Suffixes par grandeur de cycle et degré de saturation.

Taille du cycle	Insaturé maximum	Saturé (N)
3 sommets	Irène	irane (iridine)
4 sommets	Eté	étane (étidine)
5 sommets	Ole	olane (olidine)

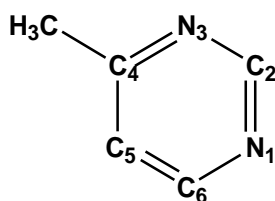
⁵ http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Lyon_Walchshofer_NomenclatureCarboHeterocycles/2009_Lyon_Walchshofer_NomenclatureCarboHeterocyclesCours.pdf

6 sommets	Ine	Ane
7 sommets	Epine	Epane

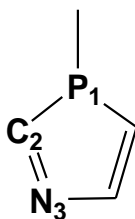
- **Un seul hétéroatome** : 1 pour cet atome, puis plus petit somme d'indices pour substituants.



- **Plusieurs hétéroatomes** : Règle des plus petits indices pour tous les hétéroatomes, puis pour les substituants



Si hétéroatome de nature différente : plus petit indice pour P puis -C= puis =N –



CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons présenté une mise au point bibliographique sur les hétérocycles, leur classification, ainsi que leur nomenclature.

Chapitre II

*Mise au point bibliographique sur les hétérocycles
phosphorés à cinq chaînons*

II.1.METHODE D'ACCES AUX HETEROCYCLES PHOSPHORES

Les hétérocycles phosphorés constituent une part importante en synthèse organique, nous rapportons ici une étude sur les différentes voies de synthèse permettant l'accès à ces composés

II.1.1. à partir d'aminoalcools dérivés d'acides aminés protégés

Des nouveaux hétérocycles phosphorés à cinq chaînons (6) et (7) ont été synthétisés à partir d'aminoalcools dérivés d'acides aminés protégés par le groupement benzyle (5), par l'addition du dichlorophénylphosphonique et de la pyridine dans le toluène anhydre à basse température (*Schéma 02*).

Une étude cristallographique par diffraction de RX menée sur les hétérocycles attendus a démontré la formation de deux diastéréoisomères séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice¹.

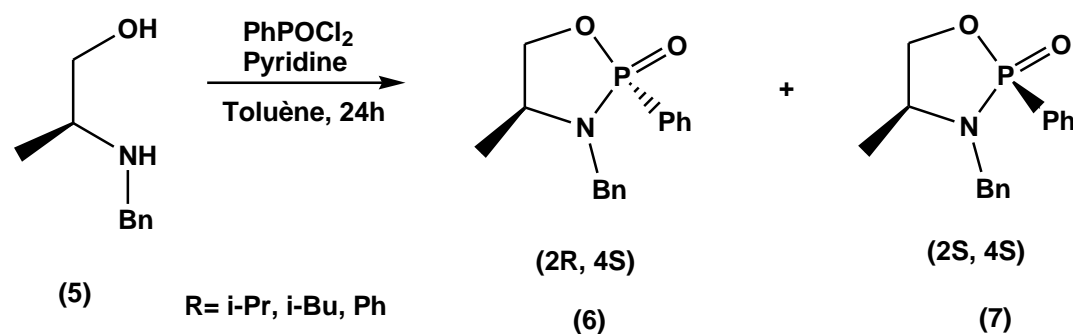


Schéma 02. Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir d'aminoalcools *N*-Boc.

II.1.2. A partir de diamines

Une méthode simple de préparation des diazaphospholidines (9a-b) a été décrite par Heather Tye et *coll*² ; cette méthode se fait en une seule étape par la condensation de

¹ Z. Hattab, C. Barbey, M. Monteil, P. Retailleau, N-E. Aouf, M. Lecouvey, N. Dupont, *J. Mol. Struct.* **2010**, 973, 144.

² H. Tye, C. Eldred, M. Wills, *Tetrahedron lett.* **2002**, 43, 155.

II.2. LA REACTIVITES DE HETEROCYCLES PHOSPHORES

II.2. 1. Réactivité d'oxazaphospholidin-2-one dans les réactions asymétriques

Les oxazaphospholidin-2-ones synthétisés par Pirat *et coll*⁴ ont été ensuite soumis sous des conditions basiques de réaction d'acylation suivie d'alkylation pour tester leur réactivité en synthèse asymétrique (*Schéma 05*).

Les auteurs ont réussi à mettre au point une alkylation diastéréosélective pour la synthèse des β-ketophosphonamidates α, α'-disubstitués avec des bons rendements à partir d'oxazaphospholidin-2-ones.

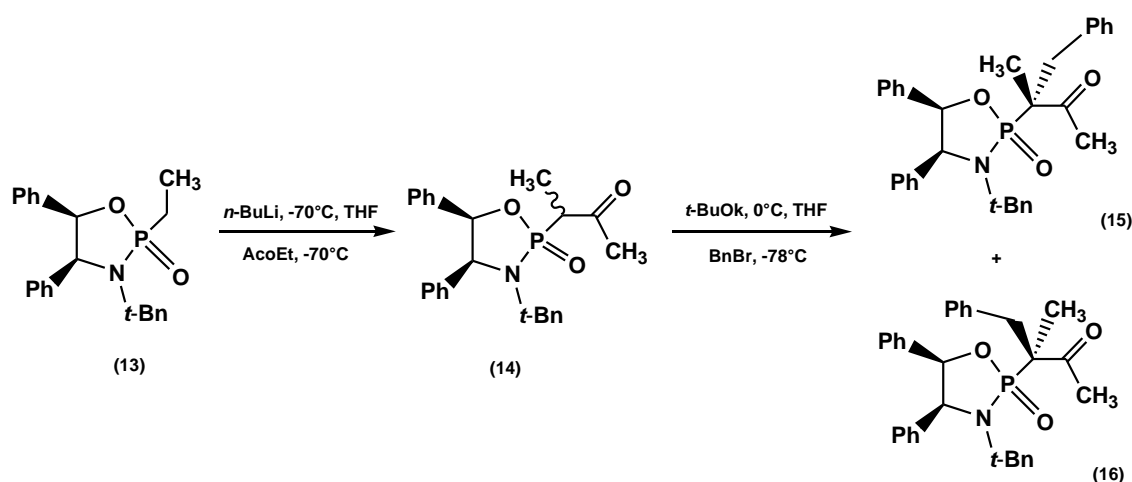


Schéma 05. Réactivité d'oxazaphospholidin-2-one dans les réactions asymétriques.

II.3.1. Formation des complexes avec les métaux de transition

Les hétérocycles organophosphorés chiraux tels que les diazaphospholidines sont très appliqués en catalyse asymétrique sous forme de ligands capables de faire une combinaison avec les métaux de transition. Les ligands contenant la liaison P-N sont très importants à cause de différentes propriétés électroniques de l'atome de phosphore et de l'azote⁵ (*Schéma 06*).

⁴ J-L. Pirat, X. Marat, L. Clarion, A. Van der Lee, J-P. Vors, H-J. Cristau, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2626.

⁵ G. Delapierre, M. Achard, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4025.

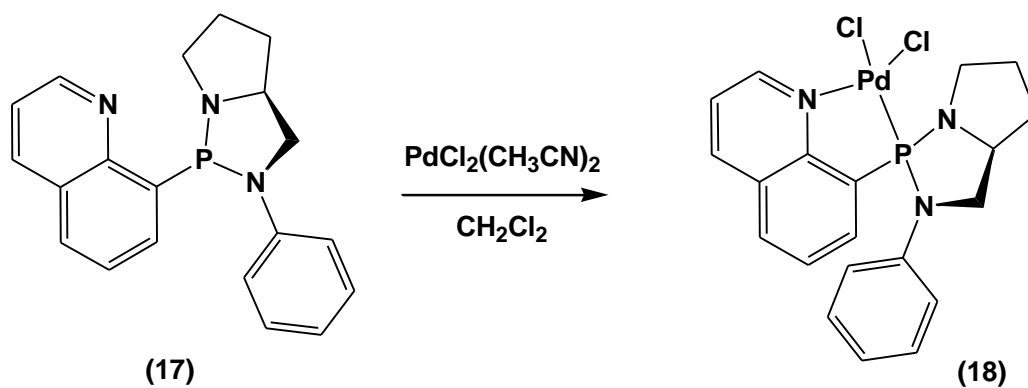


Schéma 06. Réaction des diazaphospholidines avec les métaux de transition.

CONCLUSION

Ce chapitre consacré à une mise au point bibliographique sur les hétérocycles phosphorés à cinq chaînons, dans un premier temps, nous avons mis l'accent à ces composés ; en exposant les conditions de quelques méthodes de synthèse à partir de divers composés et réactifs. Quelques applications de ces hétérocycles montrant leur réactivité dans différentes réactions chimiques ont été aussi développées.

Chapitre III

Synthèse des hétérocycles phosphorés à cinq chaînons

Dans le but d'élargir le potentiel synthétique des hétérocycles phosphorés et de démontrer leurs activités et leurs réactivités en synthèse organique, nous souhaitons appliquer une méthode efficace pour synthétiser deux hétérocyclique à cinq chaînon, en utilisant les phosphonamides correspondants comme substrats de départ.

Une étude détaillée sur les voies de synthèse, les caractéristiques et les propriétés physico-chimique ainsi que l'analyse spectrale de différentes molécules préparées sera présentée dans ce chapitre.

III.1.SYNTHESE DE HETEROCYCLES PHOSPHORES A CINQ CHAINONS

III.1.1.Synthèse de bis-phosphonamides

Les phosphonamides (20a–b) (*schéma 07*), ont été préparés dans une voie de synthèse¹ en une seule étape, à partir de l'amine correspondante avec du dichlorophénylphosphonique (19) dans l'acétonitrile comme solvant en l'absence de tout catalyseur après 12 h, la réaction a été achevée et les composés phosphorylés ont été récupérés avec de bon rendement après recristallisation dans l'hexane (*Tableau II*).

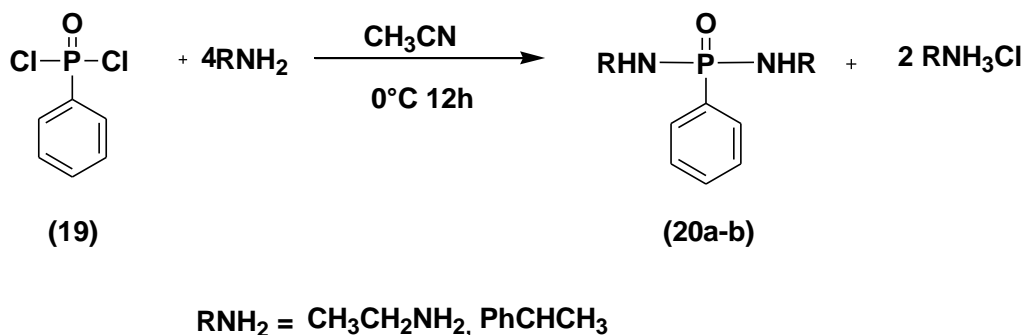
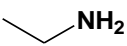
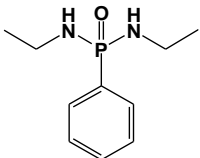
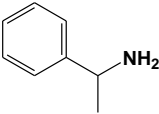
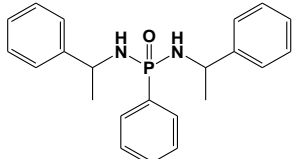


Schéma 07. Synthèse de Bis- phosphoramidates.

¹ F. Bouchareb, S. Hessainia, M. Berredjem, H. Benbouzid, H. Djebbar, N. E. Aouf, *American Journal of Organic Chemistry*. **2012**, 2, 14.

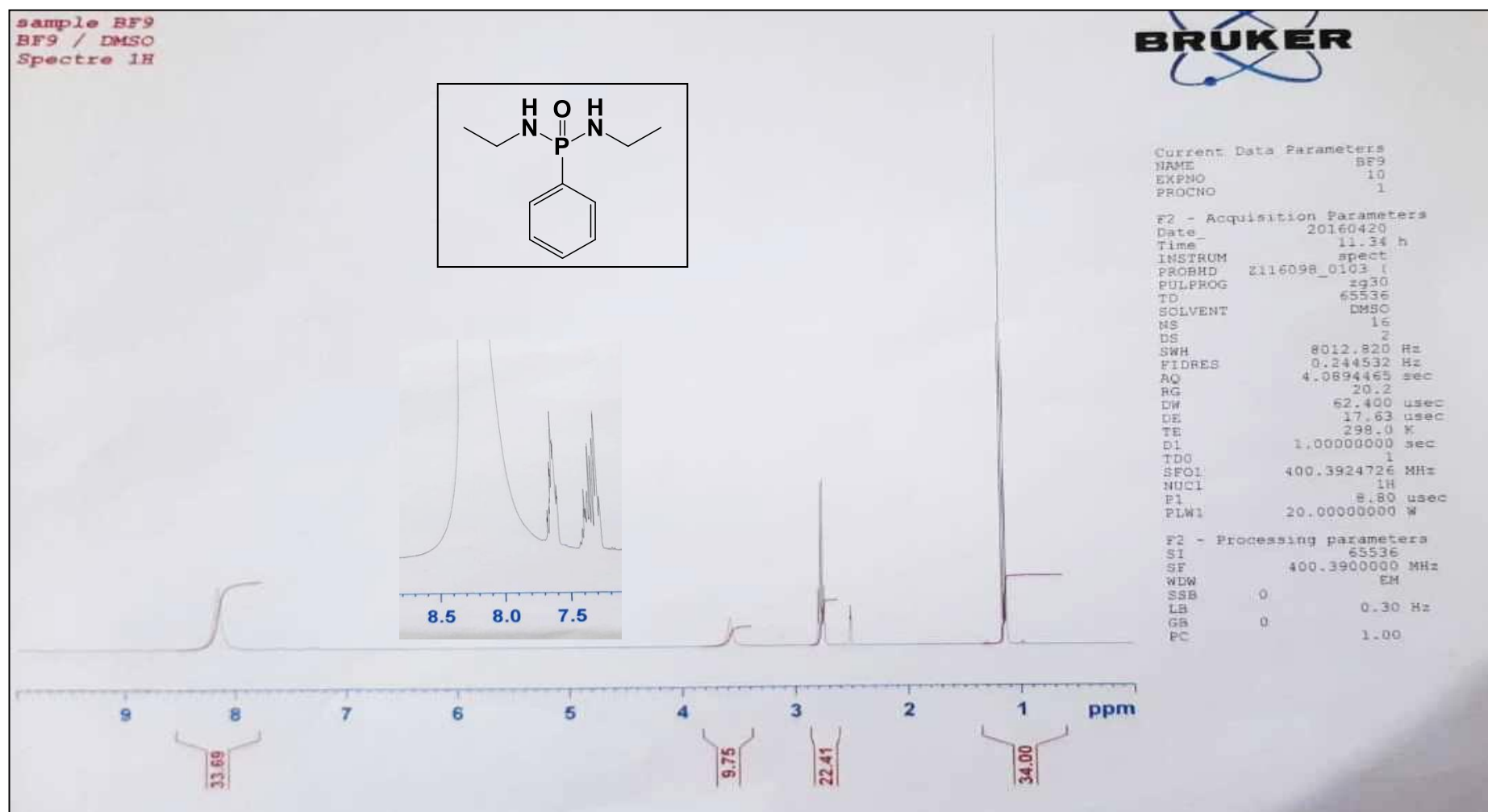
Tableau II. Caractéristiques physico-chimiques de phosphonamides (20a–b).

Réf	Substrat	Produit	Rdt %	R _f CH ₂ Cl ₂ /MeOH (9/1)	F°C	Formule Brute M g/mol
20a			95	0.65	107-109	C ₁₀ H ₁₇ N ₂ OP 212
20b			94	0.63	164-167	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ OP 364

III.1.1.1.analyse spectrale

Les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN, et IR.

- Le spectre de RMN ¹H dans révèle l'existence d'un signal correspondant au groupement (NH) entre 2.75-3.60 ppm sous forme d'un singulet, le phényl porté par le phosphore apparaît entre 7.00 et 7.75 ppm sous forme de multiplet.
- Un signale sous forme un singulet vers 16 ppm en RMN ³¹P.
- La spectroscopie infrarouge confirme la présence de trois fonctions : amine NH, C=C_{Ar} et P=O par trois bandes caractéristiques entre 3209- 3435 cm⁻¹ ; 1450-1512 cm⁻¹ et 1191-1200 cm⁻¹ respectivement,
- Un spectre COSY du composé (20a) a été enregistré afin d'identifier les corrélations possibles, où on peut observer des pics croisés très bien définis entre les protons de la chaîne latérale, aussi entre le NH et entre le CH de cycle aromatique.

Figure 03. Spectre de RMN ^1H du composé (20a).

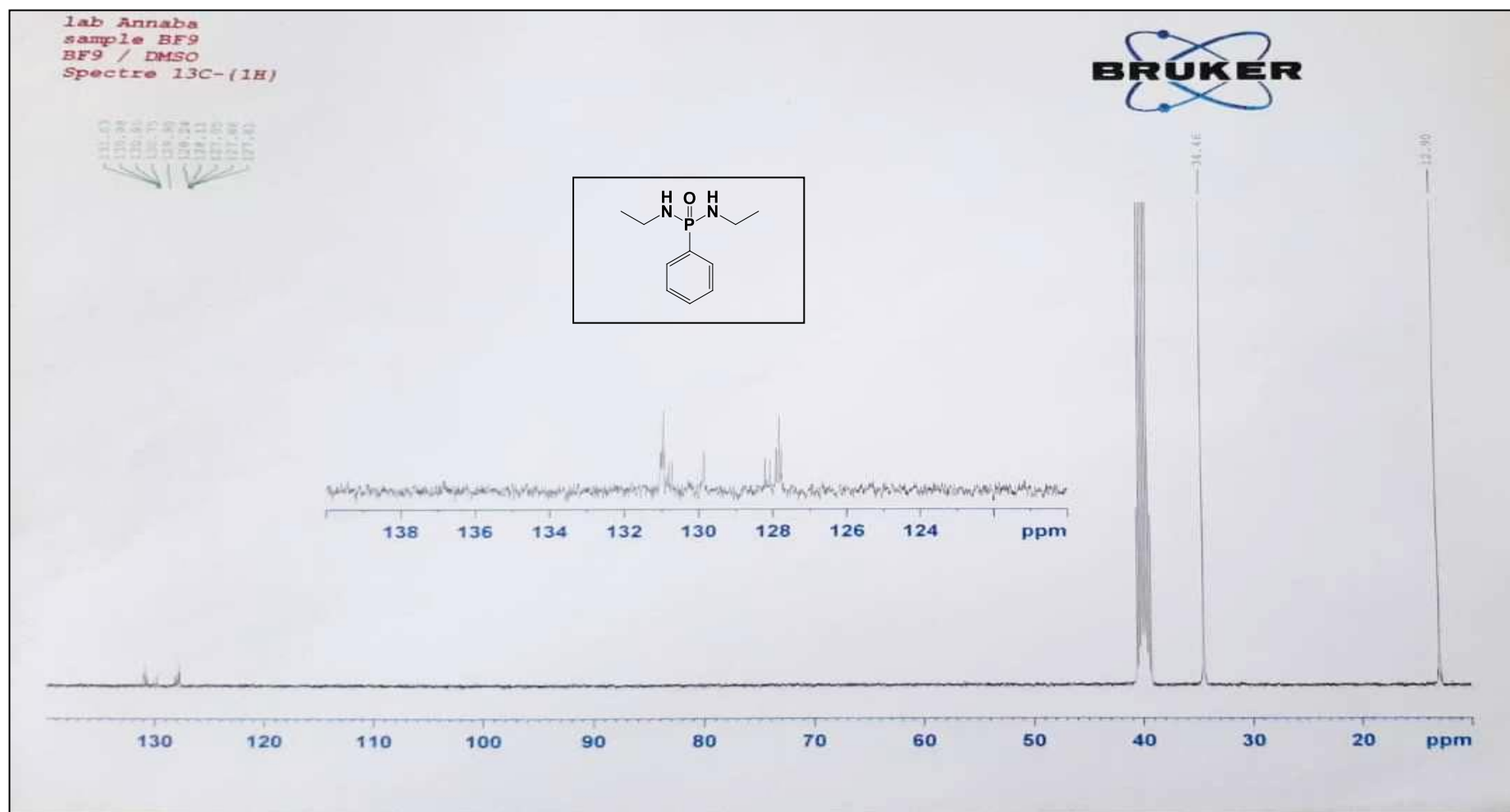
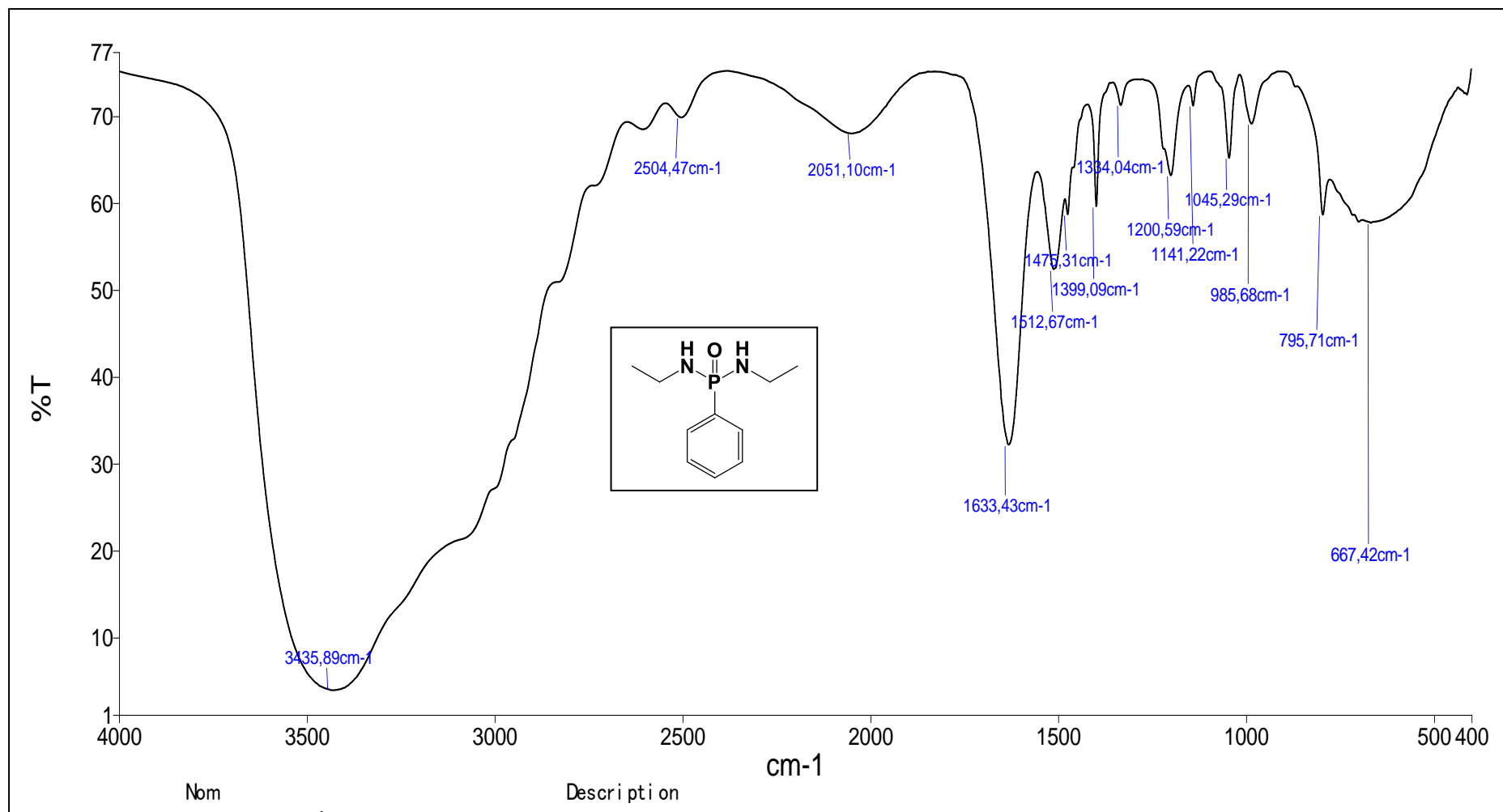
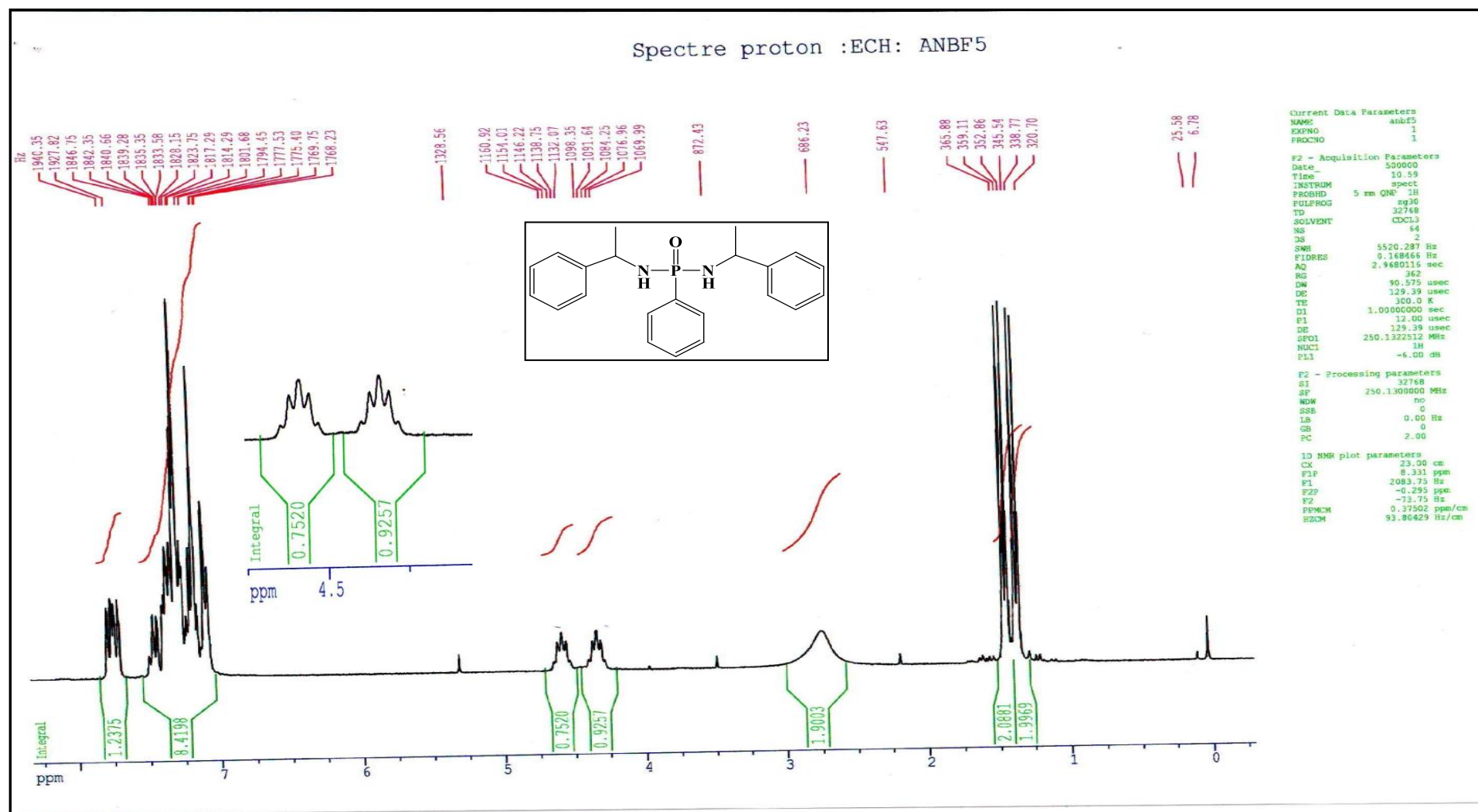


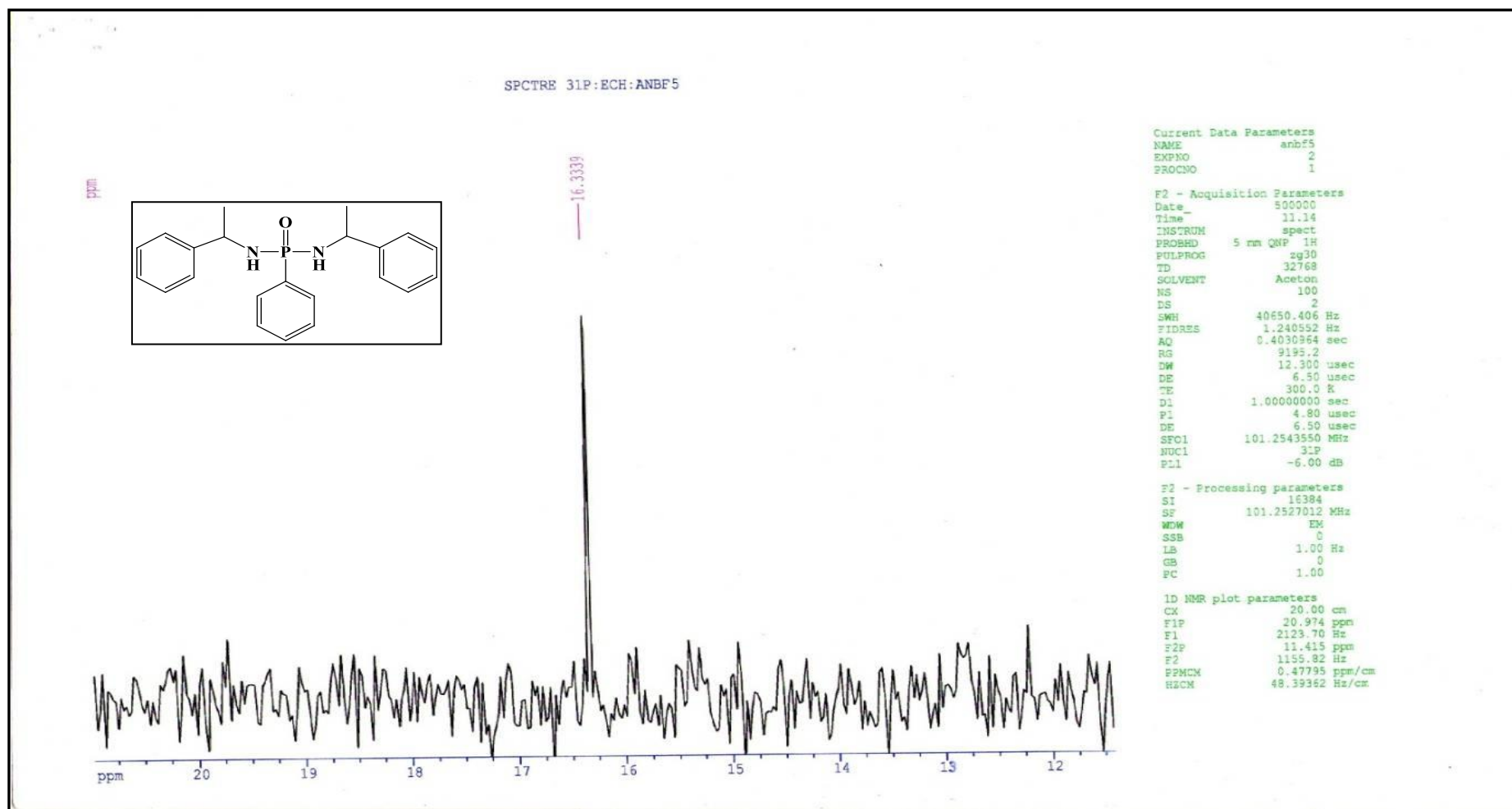
Figure 04. Spectre de RMN ^{13}C du composé (20a).



Administrateur 66_1 Échantillon 066 Par Administrateur Date mercredi, mai 11 2016

Figure 06. Spectre d'IR du composé (20a).

Figure 07. Spectre de RMN ^1H du composé (20b).

Figure 08. Spectre de RMN ^{31}P du composé (20b).

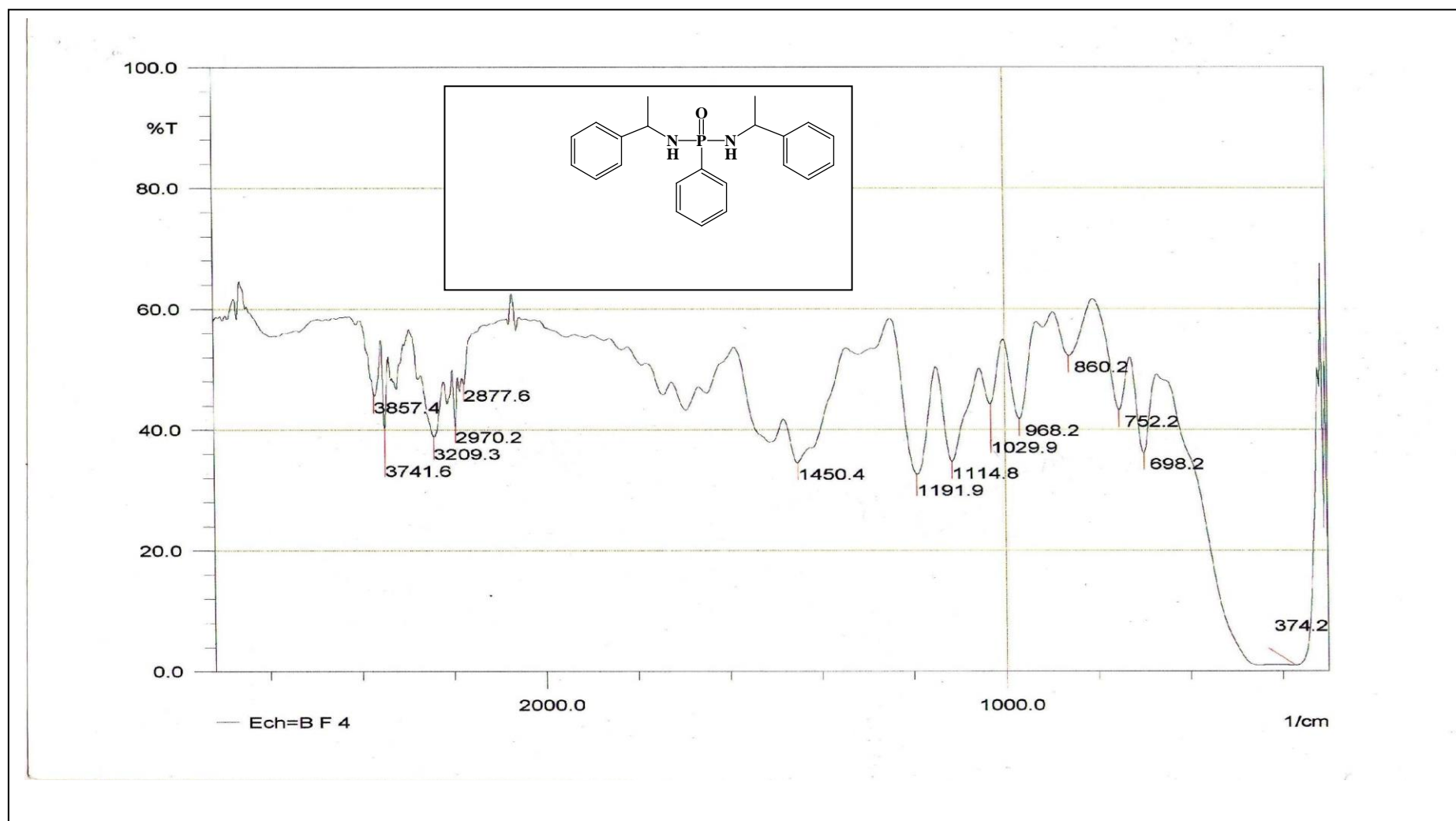


Figure 09. Spectre d'IR du composé (20b).

III.1.2. La cyclisation intermoléculaire de bis-phosphonamides

Dans le cadre de recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles structures des hétérocycliques phosphorés à cinq chaînons (22a-b). La méthode appliquée² repose sur la formation de cycle en une seule étape en faisant réagir 10 équivalents du dibromoéthane (21) avec le bis-phosphonamides (20a-b) en présence de carbonate de potassium dans le DMF à reflux pendant 2h (*Schéma 08*). Le suivi par chromatographie sur couche mince indique la disparition du produit de départ et l'apparition d'une nouvelle tâche moins polaires que leurs précurseurs révélée au bleu de Molybdène et visible à l'UV profit de la formation du cycle. (*Tableau III*).

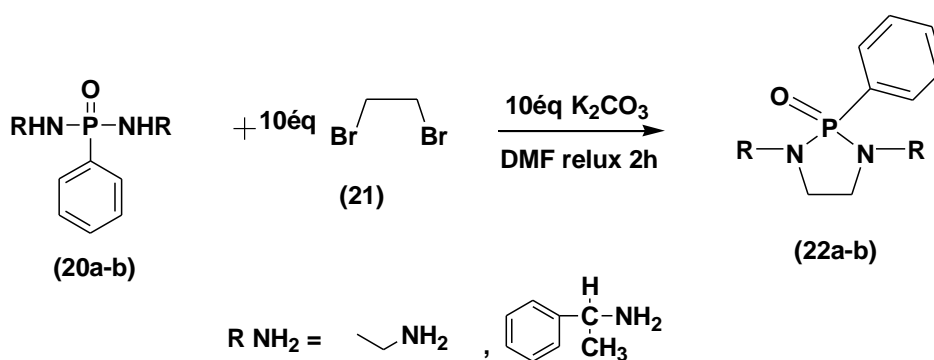
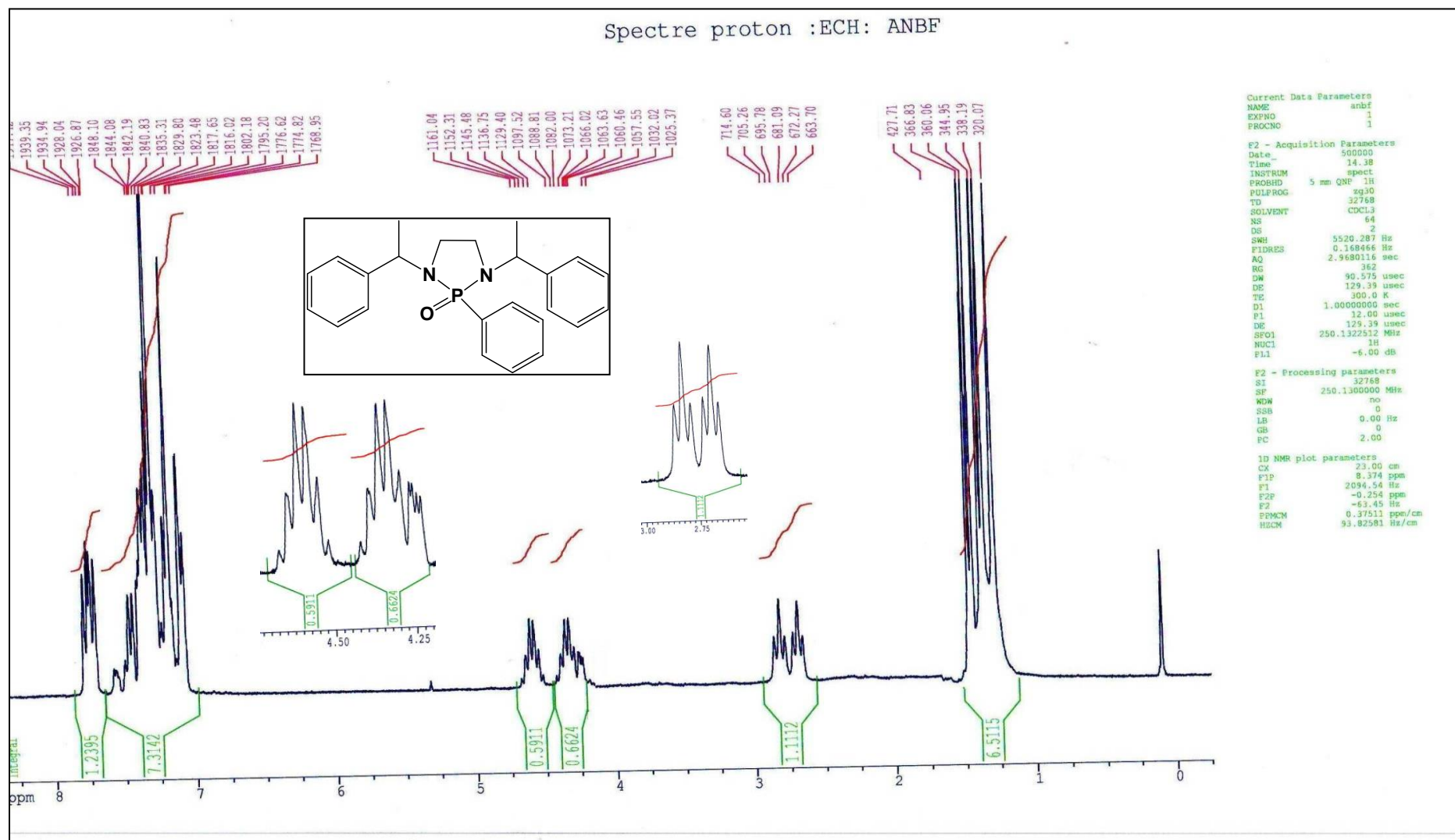


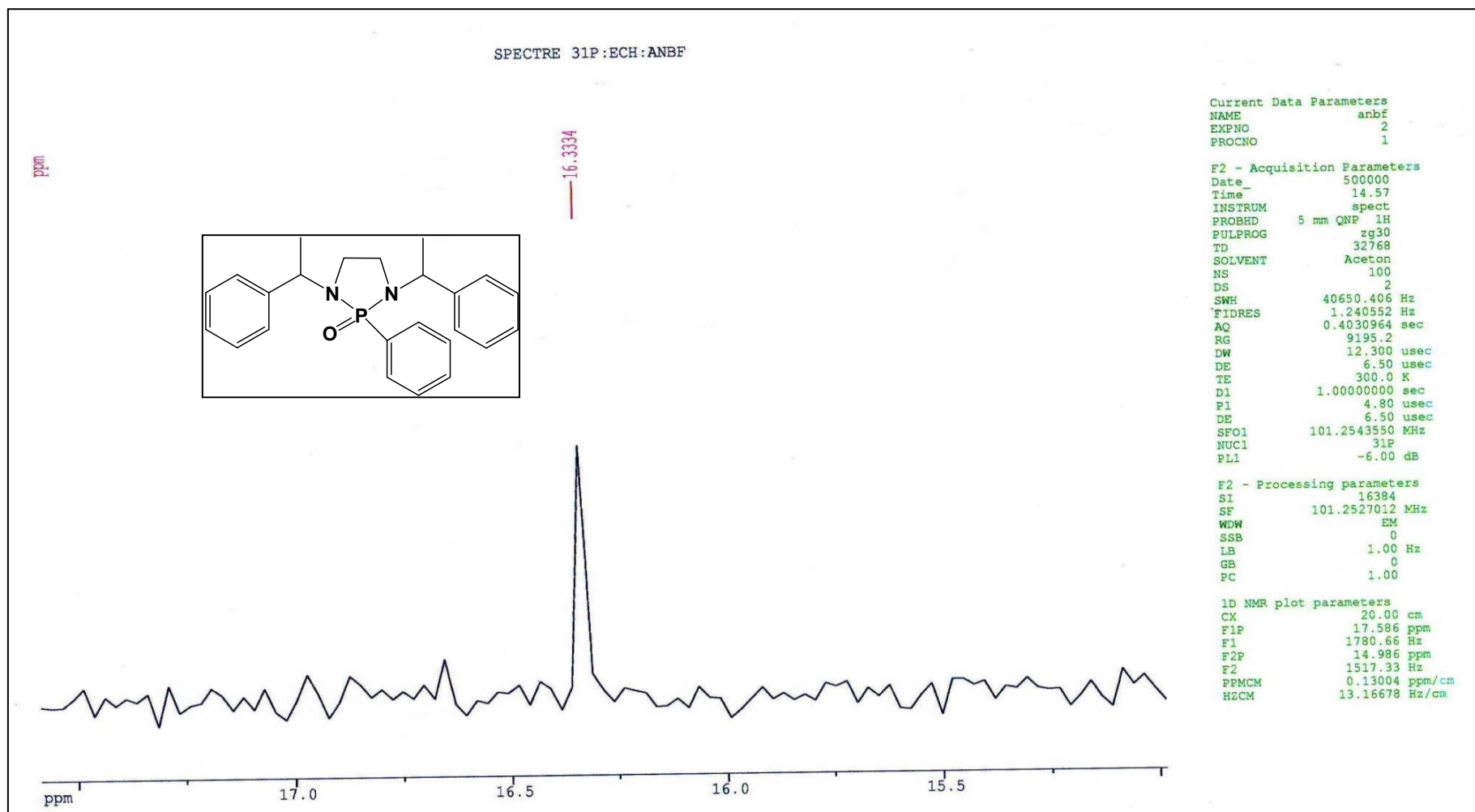
Schéma 08. Synthèse des hétérocycles à cinq chaînons.

Tableau III. Caractéristiques physico-chimiques des produits cyclisés (20a-b).

Réf	Substrat	Produit	Rdt %	R _f * CH ₂ Cl ₂ / MeOH, (9:1)	F°C	Formule Brut M g/mol
22a			79	0.80	110- 112	C ₁₂ H ₁₉ N ₂ O 238
22b			90	0.80	178- 179	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ OP 390

² F. Bouchareb, S. Hessainia, M. Berredjem, H. Benbouzid, H. Djebbar, N. E. Aouf, *American Journal of Organic Chemistry*. **2012**, 2, 14

Figure 10. Spectre de RMN ^1H du composé (22b).

Figure 11. Spectre de RMN ^{31}P du composé (22b).

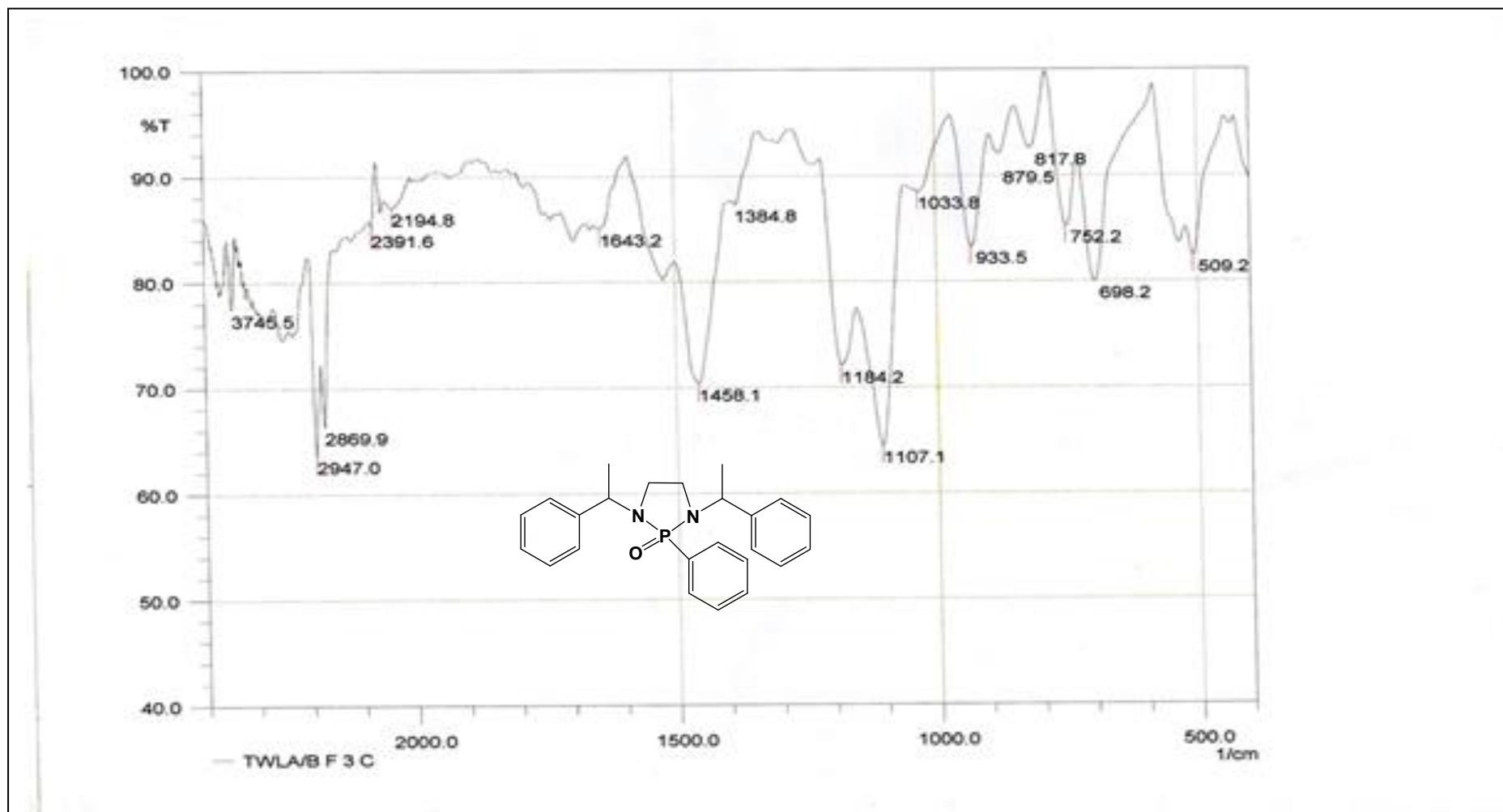


Figure 12. Spectre d'IR du composé (22b).

III.1.2.1. analyse spectrale

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et IR) ont servi pour déterminer les structures des produits obtenus.

La formation de l'hétérocycle désiré est affirmée en RMN ^1H par l'apparition deux nouveaux signaux de groupements CH_2 du cycle sous forme de triplets entre (2.70 – 3.00) ppm et la disparition du singulet du proton porté par l'azote.

En IR, la disparition de la bande caractéristique du groupement NH confirme la cyclisation.

Conclusion

Au cours du présent chapitre, nous avons synthétisé deux hétérocycles phosphorés à cinq chaînons par la cyclisation intermoléculaire de bis-phosponamides, ces derniers ont été préparés en une seule étape à partir d'amine primaire et le dichlorophénylphosphonique qui est le réactif de base permettant la constitution de ces hétérocycles phosphorés.

Les structures des molécules synthétisées ont été caractérisées par les techniques habituelles d'analyses (RMN ^1H , ^{31}P , ^{13}C et IR).

Chapitre IV
Partie expérimentale

IV.1.CONDITIONS GENERALES

IV.1.1.Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques de silice *Merck 60 F354 (Art.5554)*. Les produits ont été révélés à la lumière *UV (245nm)* par pulvérisation à la ninhydrine à 5% dans l'éthanol puis par chauffage pour les composés comportant les fonctions amine. Le comportement d'un composé particulier dans un système chromatographique est souvent déterminé par le « *Rf* » qui représente le rapport de la distance parcourue par le solvant à la distance parcourue par le produit, le *Rf* varie de [0 – 1].

IV.1.2.Résonance magnétique RMN

Les spectres RMN (^1H , ^{13}C) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil : *250 ou 300 BRUKER*. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal CDCl_3 fixé à 7.24 ppm ou DMSO-d^6 fixé à 2.49 ppm et TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz (*Hz*)

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet dédoublé, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du phosphore (RMN ^{31}P) ont été enregistrés sur un Bruker à 60 ou 100 MHz de déplacement chimique (ppm) par rapport à 85% de H_3PO_4 .

Les spectres RMN (^{13}C) ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker à 60 ou 100 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal CDCl_3 fixé à 7.24 ppm ou DMSO-d^6 fixé à 2.49 ppm et TMS pris comme référence interne.

IV.1.3.Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre *FTIR-8201 PC SCHIMADZU ou Perkin-Elmer FT-1600*.

III.1.4. Point de fusion

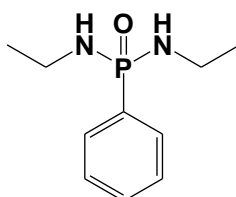
Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Electrothermal IA9000 SERIES (*Digital Melting Point Apparatus*).

IV.2. PREPARATION DE BIS- PHOSPHONAMIDES

A une solution de dichlorophénylphosphonique dans l'acétonitrile anhydre placée dans un bicol émergé dans un bain de glace, 4 équivalents d'amine primaire dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une douze heures à la même température.

Après les douze heures, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat est concentré sous vide le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans l'hexane.

oxide de bis (éthnylamino) phénylphosphine (20a)



M = 212 g/mol [$C_{10}H_{17}N_2OP$].

Rdt = 95%.

R_f = 0.65 ($CH_2Cl_2/MeOH$).

F = 107-109°C

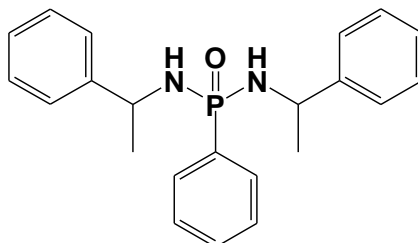
IR (KBr. ν en cm^{-1}) : 3435(NH), 1512 ($C=C_{Ar}$), 1200($P=O$).

RMN 1H (DMSO, 300MHz): 7.60 (m, 2H, H-Ar); 7.30 (m, 3H, H-Ar); 3.60 (s, 2H, NH); 2.75 (q, $J = 7.16$ Hz, 4H, CH_2); 1.15 (t, $J = 7.30$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{31}P (DMSO, 100MHz) $\delta = 16.3000$ ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 100MHz): 131.0; 130.9; 129.9; 128.2; 127.9; 127.8; 34.4; 12.9;.

oxide de bis (phénylamino) phénylphosphine (20b)



M = 364g /mol [C₂₂H₂₅N₂OP].

Rdt = 94%.

F= 164-167 °C.

R_f = 0.63 (CH₂Cl₂/MeOH).

IR (KBr. ν en cm⁻¹): 3209 (NH), 1450 (C=C Ar), 1191 (P=O), 1029 (C-N-P).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz): 7.75 (m, 2H, H-Ar); 7.40 (m, 3H, H-Ar); 7.35-7.00 (m, 10H, H-Ar); 4.60 (m, 1H,*CH); 4.35 (m, 1H,*CH); 2.75 (s, 2H, NH); 1.45 (d, *J* = 6.25 Hz, 3H, CH₃); 1.30 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H, CH₃).

RMN ³¹P (CDCl₃, 100MHz) δ = 16.3 ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): 145.2; 134.2; 132.1; 130.1; 128.8; 128.5; 126.9; 126.7; 55.4; 24.1.

IV.3.PREPARATION DES HETEROCYCLES PHOSPHORES A CINQ CHAINONS

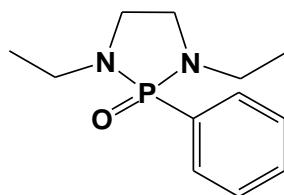
A une solution de 1 équivalent de phosphonamide et 10 équivalents de carbonate de potassium K₂CO₃ dans le DMF anhydre, est ajouté 10 équivalent du dibromoéthane goutte à goutte. Après 3 min d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures (Figure 13.A)

Le suivi par chromatographie sur couche mince indique la disparition du produit de départ et l'apparition d'une nouvelle tâche moins polaires que leurs précurseurs révélée au Molybdène et visible à l'UV profit de la formation du cycle.

Après les deux heures, le solvant de mélange réactionnel est filtré et évaporé, et le brut réactionnel est cristallisé dans l'éther diéthylique (Figure 13.B).



Figure 13. Essais de synthèse des hétérocycles phosphorés à cinq chaînons.

1, 3-éthyl, 2-phényl, diazaphospholidin-2-oxide (22a)

M = 238 g /mol [C₁₂H₁₉N₂OP]

Rdt = 79%

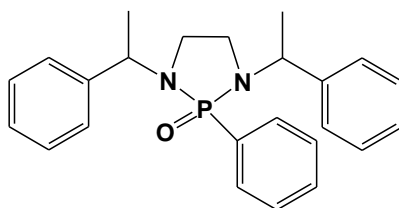
F°C = 110-112°C.

R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH).

IR (KBr. ν en cm⁻¹) : 1451 cm⁻¹ (C=C_{Ar}), 1253 cm⁻¹ (P=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 7.65 (m, 2H, H-Ar); 7.40 (m, 3H, H-Ar); 3.00 (t, 4H, CH₂_{cyc5}); 2.79 (q, *J* = 7.00 Hz, 4H, CH₂); 1.20 (t, *J* = 7.00 Hz, 6H, CH₃). **RMN ³¹P (CDCl₃, 100MHz)** δ = 16.3339 ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): 134.0; 131.8; 129.3; 128.3; 45.3; 33.7; 14.1.

1, 3-phényléthyl, 2-phényl, diazaphospholidin-2-oxide (22b)

M = 390 g /mol [C₂₄H₂₇N₂OP]

Rdt = 80%

F°C = 178-179 °C

R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH).

IR (KBr. ν en cm⁻¹) : 1458 cm⁻¹ (C=C_{Ar}), 1184 cm⁻¹ (P=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz): 7.75 (m, 2H, H-Ar); 7.40 (m, 3H, H-Ar); 7.35-7.0 (m, 10H, H-Ar); 4.60 (m, 1H, *CH-NH); 4.35 (m, 1H, *CH-NH); 2.80 (t, *J*₁ = 9.34 Hz, *J*₂ =

9.48 Hz, 2H, CH₂-cyc₅); 2.70 (t, $J_1 = 8.82$ Hz, $J_2 = 8.57$ Hz, 2H, CH₂-cyc₅); 1.45 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃); 1.30 (d, $J = 6.76$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz):

RMN ³¹P (CDCl₃, 100MHz) $\delta = 16.3334$ ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): 138.3; 134.2; 134.1; 132.3; 128.8; 128.5; 127.9; 127.0; 45.6; 43.4; 20.8;.

Conclusion générale
et perspectives

Le monde de la chimie organique est saisi d'un véritable engouement pour l'étude des composés hétérocycliques et ceci se traduit par le nombre de publications exécutées.

Les diverses activités présentées par ces composés incitent de plus en plus les chimistes à orientés vers leurs synthèse et d'étudier à travers ces derniers de nouvelles activités.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux hétérocycles contenant le motif phosphoryle nous avons synthétisé au cours de ce travail, deux hétérocycles phosphorés à cinq chaînons avec de bons rendements à partir de phosphonamides correspondants.

Les phosphonamides dérivés d'amines primaires ont été préparés en seule étape par la condensation de dichlorophénylphosphonique et des amines primaires.

Les structures des composés synthétisés sont confirmées par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et IR.

En perspectives, les recherches inachevées dans ce travail seront poursuivies.

- Evaluation biologique des composés préparés.
- l'utilisation des composés hétérocycliques synthétisés comme ligands dans la chimie de coordination.