



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 والتكنولوجيا

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

Préparation et Analyse Spectroscopique d'une Nouvelle Série
de Bis-Phosphoramidates

Présenté par:

BOUAMRANE Nabiha

Devant le Jury :

Dr. FERDJANI Salim MCB

Univ Chadli Bendjedid El Tarf Président

Dr. BOUCHAREB Fouzia

MCA Univ Chadli Bendjedid El Tarf Rapporteur

Dr. SELAIMIA Ouassila MCB

Univ Chadli Bendjedid El Tarf Examinatrice

Année Universitaire 2019–2020

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu 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 à exprimer mon profond remerciement au **Dr. BOUCHAREB Fouzia** ma directrice de mémoire, pour sa gentillesse, son grand soutien, ses conseils considérables et son contribution générale à l'élaboration de ce travail.

Mes cordiaux remerciements vont tout particulièrement au **Dr FERDJANI Salim** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury.

Je remercie vivement **Dr. SELAIMIA Ouassila** pour l'attention qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger. Qu'elle soit assurée de ma sincère reconnaissance.

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

Dédicace

Je dédie ce travail à :

A ma mère

A mon père

A mes frères

A mes sœurs

A ma petite fille

A mon mari qui a fait preuve jusqu'à son dernier souffle, d'une détermination et d'un courage gravés à jamais dans mon cœur

A toute ma famille, à mes meilleurs amis (es) qui ont partagés avec moi les bons et les mauvais moments durant mes études

Pour leur présence à tous les instants, pour le soutien qu'ils m'ont apporté, avec toute mon affection et ma reconnaissance. À tous ceux qui me sont chers ; je dédie ce travail.

Résumé

Dans ce travail nous avons décrit la synthèse d'une nouvelle série des composés organophosphorés de types bis-phosphoramidates à partir de phényl dichloro-phosphonique (**PDCP**) et des amines ; nous avons choisi d'utiliser quatre amines primaires et ou secondaire (aniline, pipéridine, 4-chloroaniline et tert-butylamine) pour préparer ces composés en seule étape.

Les structures des composés synthétisées ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, SM, RMN (^1H) (^{31}P) et ^{13}C .

Mots clés: Phényl dichlorophosphonique, phosphoramidate bis-phosphoramidate.

Abstract

In this work, we have developed the synthesis of new series of modified organophosphorus compounds bis-phosphoramidates starting from phenyl phosphonic dichloride (**PPDC**) and amines; we chose to use four primary and or secondary amines (aniline, piperidine, 4-chloroaniline and tert-butylamine) to prepare these compounds in one step.

The structure of all compounds was unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods IR, MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR and ^{31}P NMR.

Key words: Phényl dichlorophosphonique, phosphoramidate bis-phosphoramidate.

Liste des schémas

Schéma	Titre de schema	Page
1	Schéma synoptique	4
2	Synthèse des bis-phosphoramidates à partir de N-(4-fluorobenzoyl) dichlorophosphoramidique.	6
3	Synthèse des Bis-phosphoramidates à partir de N-benzoyl dichlorolphosphoramidique.	7
4	Synthèse des Bis-phosphoramidates à partir phényl dichlorophosphonate et N-méthylcyclohexyl dichlorphosphoramide.	7
5	Synthèse des Bis-phosphoramidates à partir phényldichlorophosphonique.	8
6	La condensation des phosphoramidates avec les nucléosides.	9
7	Utilisation des phosphoramidates comme agents de phosphorylation des alcools.	10
8	Formation d'aziridine à partir de phosphoramidate.	10
9	Réaction de PDCP avec les alcools.	14
10	Réaction de PDCP avec les amines.	15
11	Réaction de PDCP avec l' oxetane.	15
12	Réaction de PDCP avec les amino alcools.	16
13	Réaction de PDCP avec les aminoesters.	16
14	Réaction de PDCP avec les diamines.	17
15	Synthèse des Bis-phényl phosphoramidates.	17
16	Mécanisme réactionnel de synthèse des bis-phosphoramidates.	18

Liste des figures

Figures	Titre de figure	Page
1	Structure Chimique de phosphonate et phosphoramidate.	2
2	Structure chimique des phosphoramidates d'intérêt biologique	3
3	Spectre de Masse de composé 31a	20
4	Spectre d'IR de composé 31a	21
5	Spectre de RMN ^1H de composé 31a	22
6	Spectre de RMN ^{13}C de composé 31a	23
7	Spectre de HSQC ^1H - ^{13}C de composé 31a	24
8	Spectre de RMN ^{31}P de composé 31a	25
9	Spectre de Masse de composé 31b	26
10	Spectre d'IR de composé 31b	27
11	Spectre de RMN ^1H de composé 31b	28
12	Spectre de RMN ^{31}P de composé 31b	29
13	Spectre d'IR de composé 31c	30
14	Spectre de Masse de composé 31c	31
15	Spectre de RMN ^{31}P de composé 31c	32
16	Spectre de Masse de composé 31d	33
17	Spectre d'IR de composé 31d	34
18	Spectre de RMN ^{31}P de composé 31d	35
19	Classes de composés organophosphorés	39

Liste des tableaux

Tableau	Titre de tableau	Page
I	Propriétés physiques et chimiques de PDCP	14
II	Caractéristiques physico-chimiques des phosphoramidates	19

Abréviations

Unités	
°C	Degré Celsius
d	Densité
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
DCM	Dichlorométhane
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
PDClP	Phényl dichlorophosphonique
TEA	Triéthylamine
Bu	Butyle
<i>i</i> -Pr	Iso-Propyle
Bn	Benzyle
Me	Méthyle
Ph	Phényle
Pr	Propyle

D'autres abbreviations

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
t.a	Température Ambiante
UV	Ultraviolet

Sommaire

Remerciements.....	I
Dédicace.....	II
Résumé.....	III
Abstract.....	IV
Liste des schémas	V
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	VII
Liste d'abréviations.....	VIII

Introduction.....	02
--------------------------	-----------

Chapitre I: Aperçu bibliographique sur les phosphoramidates et bis-phosphoramidate05

I.1.METHODES D'ACCES AUX BIS-PHOSPHORAMIDATES.....	06
I.1.1.A partir de <i>N</i> -(4-fluorobenzoyl) dichlorophosphoramidique	06
I.1.2.A partir de <i>N</i> -benzoyl dichlorophosphoramidique	06
I.1.3.A partir phényl dichlorophosphonate et <i>N</i> -méthylcyclohexyl dichlorophosphoramide	07
I.1.4.A partir de phenyldichlorophosphonique.....	08
I.2. REACTIVITE DE PHOSPHORAMIDATES	08
I.2.1.Réaction avec les nucléosides	08
I.2.2.Utilisation des phosphoramidates comme agents de phosphorylation des alcools.....	09
I.2.3.Utilisation des phosphoramidates comme précurseur pour préparer les hétérocycles.	10
Conclusion.....	11

Chapitre II : Synthèse et Analyse Spectrale de Bis-phosphorodiamidates.....12

II.1.GENERALITES SUR LES REACTIFS DE LA SYNTHESE	13
II.1.1.Les amines	13
II.1.2.Le phényl dichlorophosphonique PDCP	13
II.1.2.1.Réactivité de phényl dichlorophosphonique	14
II.2.SYNTHESE DE BIS-PHOSPHORAMIDATES	17
II.2.1.Mécanisme réactionnel	18
II.2.2.Caractéristiques physico-chimiques	18
II.2.3. Etude structurale	19
Conclusion	36

Chapitre III: Partie expérimentale.....37

III.1.CONDITIONS GENERALES	38
III.1.1.Chromatographie sur couche mince	38
III.1.2.Résonance magnétique RMN	38
III.1.3.Spectroscopie infrarouge	38
III.1.4.Spectrométrie de masse	38
III.2. NOMENCLATURE DE COMPOSES ORGANOPHOSPHORES	39
III.3.PREPARATION DE BIS- PHOSPHORAMIDATES.....	40

Conclusion générale et perspectives44

Introduction

Les phosphoramides sont les analogues des phosphates pour lesquels la liaison entre le phosphore et le reste de la molécule est assurée par un atome d'azote (**Figure .1**). Il est à noter que les phosphoramidates (**2**) sont des analogues plus proches des phosphates (**1**) que les thiophosphates.

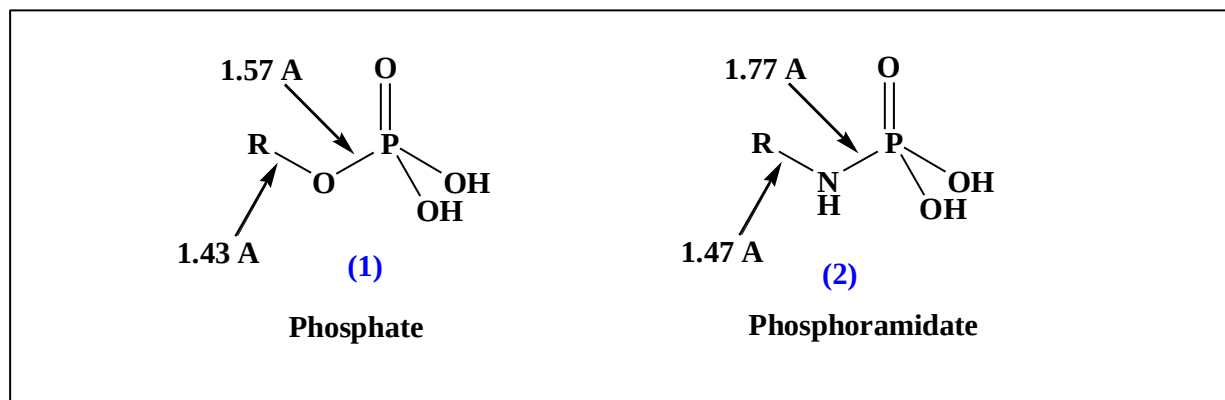


Figure 1. Structure Chimique de phosphonate et phosphoramidate.

Les propriétés physiques et la réactivité chimique du groupement phosphoryle (**P=O**) occupe une place importante en biologie et en chimie. Ce motif peut être générateur d'activités biologiques. Les composés phosphorylés peuvent présenter un bon index thérapeutique¹.

De nombreuses applications des composés contenant le groupement phosphoryl ont été décrites dans la littérature comme inhibiteurs de l'enzyme², agents antibactériens³(**3**)⁴, composés neuroactifs⁵, herbicides, insecticides, pesticides⁶, agents fongiques (**4**)⁷, agents anticancéreux (**5**)⁸, antiviraux (**6**), anti-inflammatoires⁹, et agents anti-VIH (**7**)¹⁰ (**Figure .2**).

¹ - S.Shingare, *Arkivoc*. **2006** XI 196.

²-M. Maffei. *Current Organic Synthesis*. **2004**, 1, 355.

³-G. Culioli, A. Ortalo-Magne, M. Daoudi, H. Thomas-Guyon, R. Valls , L. Piovetti *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2063.

⁴ -W. S. Faraci, B. V. Yang, D. O'Rourke, R. W. Spencer, *Bioorg. Medic. Chem.* **1995**, 3, 605.

⁵ -A. Ortalo-Magne, G. Culioli, R. Valls , B. Pucci, L. Piovetti *Phytochemistry*, **2005**, 66, 2316.

⁶ - M. Nivsarkar, A. K. Gupta, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6863.

⁷ - H. M. Ali, M. K. Ali, *Bull.Environ. Contam. Toxicol.* **2000**, 65, 415.

⁸ - C. M. Guigan J. C. Thiery, F. Daverio, W. G. Jiang, G. Davies, M. Mason, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3219.

⁹ - K. Wittine, K. Benci, Z. Rajic, B. Zorc, M. Kralj, M. Marjanovic, K. Pavelic, E. De Clercq, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, M. Mintas, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 143.

¹⁰ - Y. Mehellou, C. McGuigan, A. Brancale, J. Balzarini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3666.

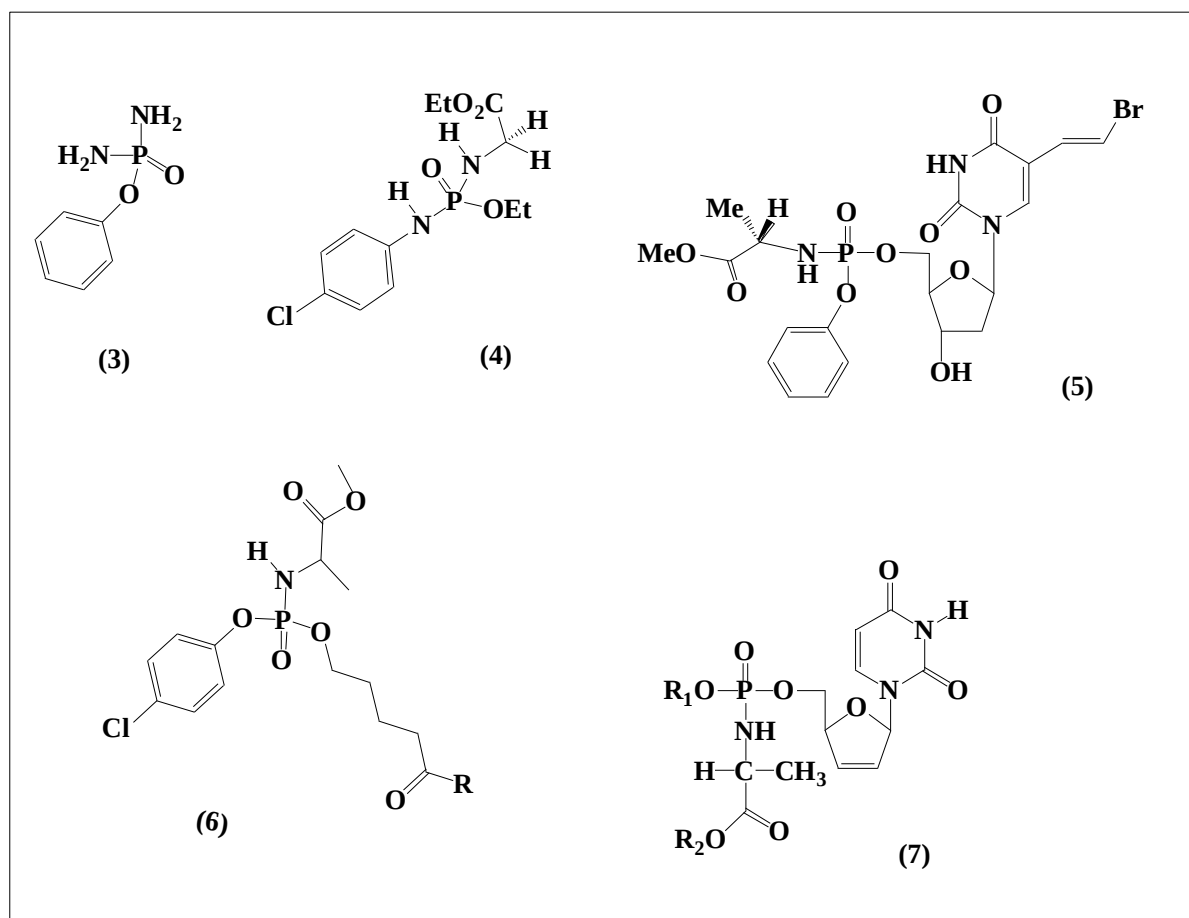


Figure 2. Structures chimiques de phosphoramidates d'intérêt biologique.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse des composés d'intérêt biologique contenant le motif phosphoryle, nous nous sommes proposés au cours de ce travail de synthétiser des nouveaux composés organophosphorés linéaires bis-phosphoramidates en seule étape à partir des amines primaires ou et secondaires. Nous avons choisi d'utiliser le phényl dichlorophosphonique pour introduire le groupement phosphoryle à ces composés.

Ce manuscrit sera structuré de la façon suivante:

- ✓ Dans le premier chapitre, sera présentée une mise au point bibliographique sur les méthodes d'accès aux phosphoramidates et bis-phosphoramidates décrite dans la littérature.
- ✓ le deuxième chapitre, est décrite la synthèse de bis-phosphoramidates ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques.

- ✓ Le troisième chapitre regroupe les protocoles expérimentaux.

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

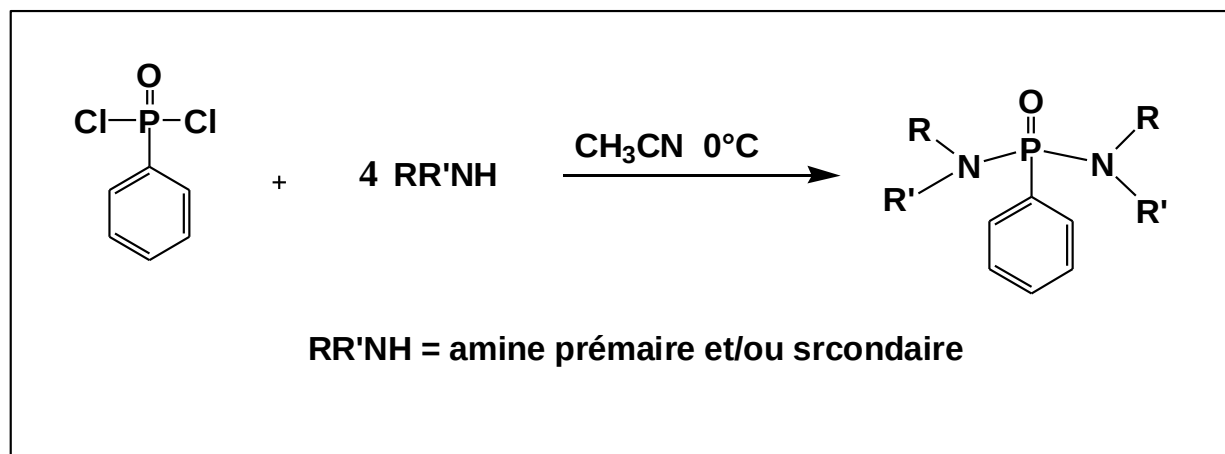


Schéma1. Schéma synoptique.

Chapitre I
Aperçu bibliographique
surphosphoramidates et
les bis-phosphoramidates

I.1.METHODES D'ACCES AUX BIS-PHOSPHORAMIDATES

La synthèse de nouveaux composés phosphorés (les phosphoramidates et les Bis-phosphoramidates) présentant des activités antivirales, antibiotiques¹ ou pouvant jouer le rôle d'inhibiteurs enzymatiques²..... Pour cela, une variété de réactifs a été utilisée et des méthodes originales d'accès à ces composés sont développées

I.1.1.A partir de *N*-(4-fluorobenzoyl) dichlorophosphoramidique

Gholivand et coll³, ont décrit la synthèse d'une nouvelle série de bis-phosphoramidates (**9**) par l'action de *N*-(4-Fluorobenzoyl) dichlorophosphoramidique (**8**) avec diverses amines secondaires hétérocycliques dans le chloroforme à basse température pendant 5 h (*Schéma 2*).

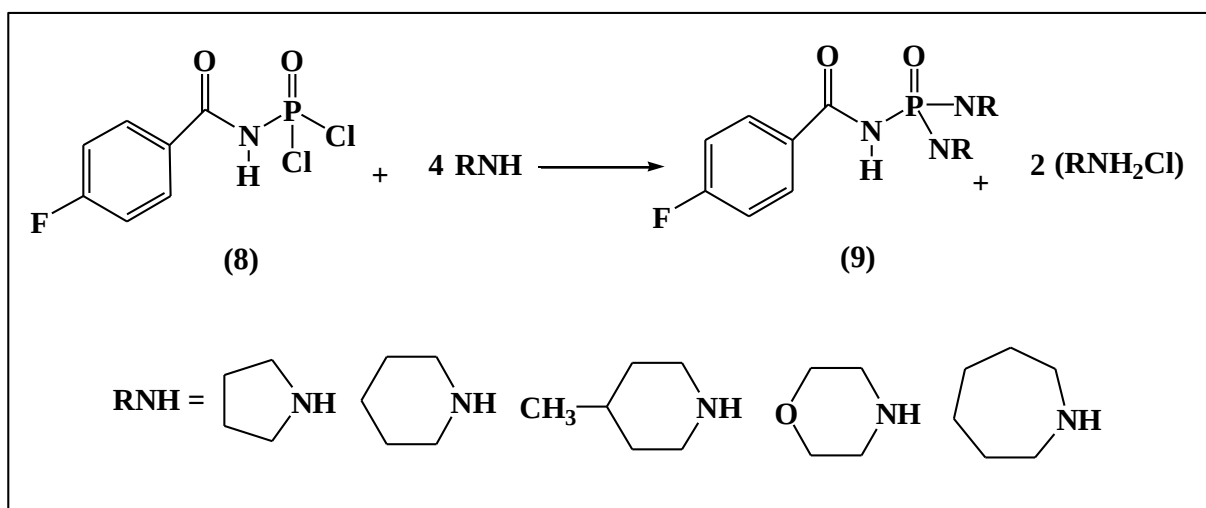


Schéma 2. Synthèse des bis-phosphoramidates à partir de *N*-(4-fluorobenzoyl) dichlorophosphoramidique.

I.1.2.A partir de *N*-benzoyl dichlorophosphoramidique

Dans le but de créer la liaison phosphore-azote, plusieurs réactions ont été développées. La réaction de *N*-benzoyl dichloro phosphoramidique (**10**)⁴ avec la pipéridine ou /et 4-méthylpipéridine conduit respectivement au *N*-benzoyl *N'*, *N''*-Bis (pipéridine) phosphoriquetriadme (**11**) et *N*-benzoyl *N'*, *N''*-Bis (4-méthylpipéridine) phosphorique triamide (**12**)(*Schéma 3*).

¹- B. Faure, G. Iacazio, M. Maffei. J. Mol. Catal. B : Enzymatic, **2003**, 26, 29.

² - M. Maffei, G. Buono, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8821.

³ - K. Gholivand, Z. Hariatinia, M. Pourayoubi, *Polyhedron* **2006**, 25, 711-721.

⁴- Kh. Gholivanda, C.O. Della Vedovab, A. Anaraki Firooza, A. Madani Alizadehgana, M.C. Michelinic, R. Pis Diezb, *J. Mol. Struct.* **2005**, 750, 64-71.

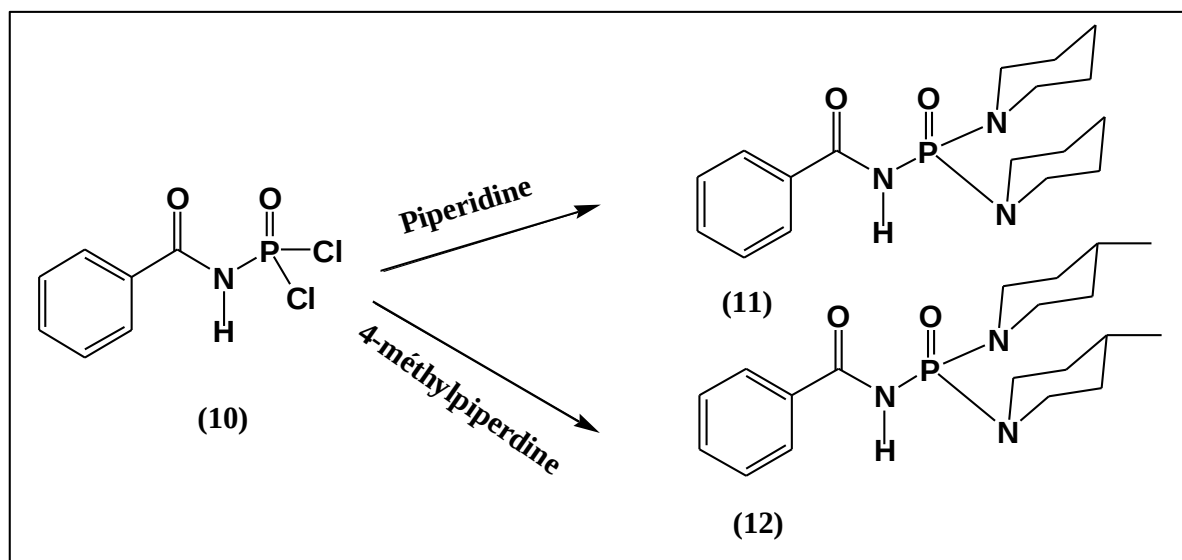


Schéma 3. Synthèse des Bis-phosphoramidates à partir de N-benzoyl dichlorolphosphoramidique.

I.1.3.A partir phényl dichlorophosphonate et N-méthylcyclohexyl dichlorphosphoramide

Les deux nouveaux Bis-phosphoramidates⁵ $C_6H_5OP(O)(NHC_6H_{11})_2$ et $[N(CH_3)(C_6H_{11})]P(O)(2-C_5H_4N-NH)_2$ (**14a-b**) ont été préparé en une seule étape à partir de phényl dichlorophosphonate (**13a**) et/ou N-méthylcyclohexyl dichlorphosphoramide (**13b**) avec des amines primaires tels que ; Cyclohexylamine, et le 2-aminopyridine dans l'acétonitrile anhydre (**Schéma 4**).

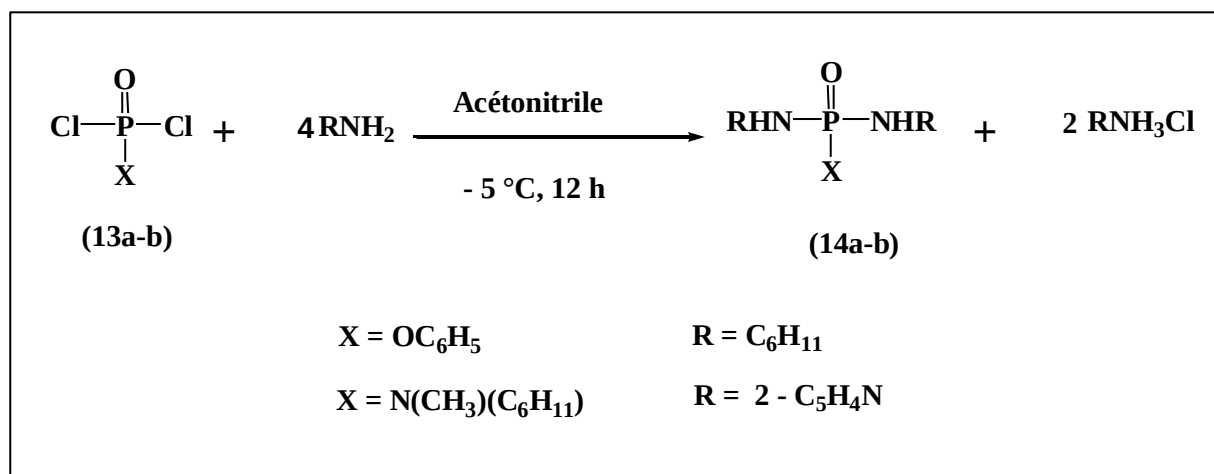


Schéma 4. Synthèse des Bis-phosphoramidates à partir phényl dichlorophosphonate et N-méthylcyclohexyl dichlorphosphoramide.

⁵ - K.Gholivand, C. O. Della Vedova, M. F. Erben, H. Reza Mahzouni, Z. Hariatiniam, S. Amiri, *J. Mol. Struct.* **2007**, 10, 1016.

I.1.4.A partir de phényldichlorophosphonique

Les bis-phosphoramidates (**15a-d**) ont été préparé avec de bon rendement par la réaction d'une amine primaire (cyclohexylamine, benzylamine, propylamine et phényl éthylamine) avec le phényldichlorophosphonique **PDCP** en une seule étape dans l'acétonitrile comme solvant à -5°C pendant 12 h⁶ (**Schéma 5**).

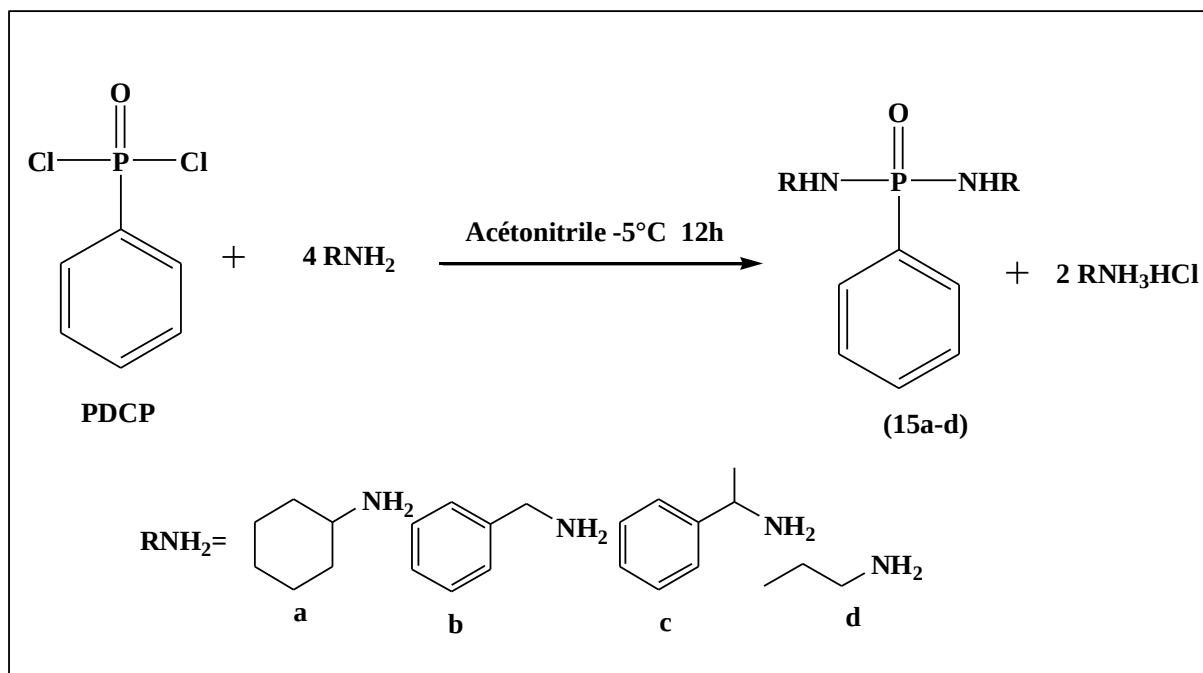


Schéma 5. Synthèse des Bis-phosphoramidates à partir de phényldichlorophosphonique.

I.2. REACTIVITE DE PHOSPHORAMIDATES

Les composés organophosphorés sont très utiles en synthèse organique et organométallique. Nous citerons quelques exemples :

I.2.1. Réaction avec les nucléosides

La condensation des nucléosides 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxyuridine **d4U** et 2',3'-dideoxyuridine **ddU**⁷ avec les phosphoramidates (**16**) en présence de t-ButMgCl dans le

⁶ F. Bouchareb, S. Hessainia, M. Berredjem, H. Benbouzid, H. Djebbar, N. E. Aouf. *American Journal of Organic Chemistry*, 2 (1):14-17, 2012.

⁷ - Y. Mehellou, C. McGuigan, A. Brancale, J. Balzarini, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2007**, 17, 3666–3669.

THF permettent l'accès à des nouvelles molécules bioactives **(17)** et **(18)**. Ces molécules présentent une activité anti-VIH.

Les phosphoramidates **(16)** ont été préparé par réaction de phénylnaphtyl dichlorophosphate avec les aminoesters (**Schéma 6**).

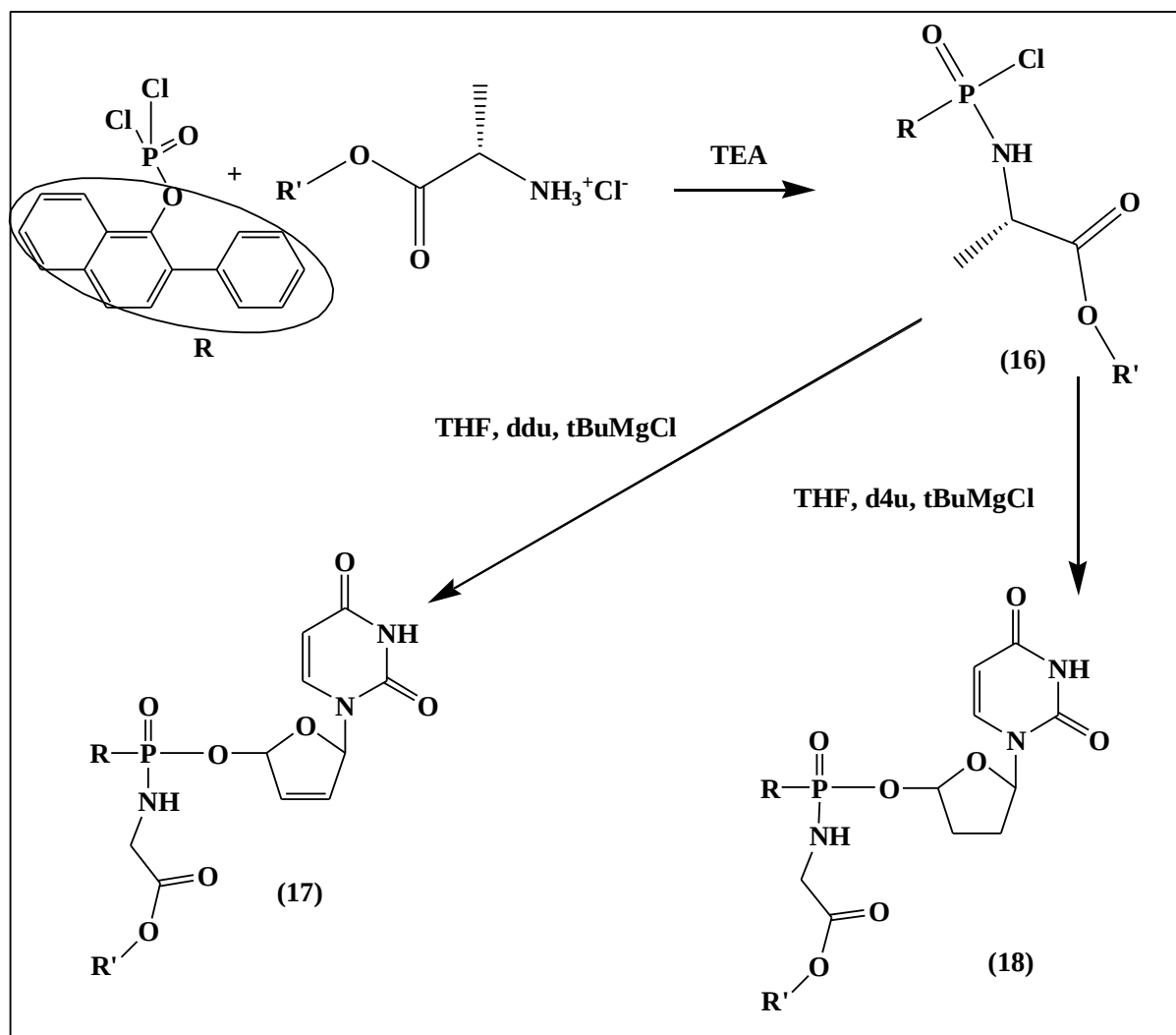


Schéma 6. La condensation des phosphoramidates avec les nucléosides.

I.2.2. Utilisation des phosphoramidates comme agents de phosphorylation des alcools

Récemment, Simon Jones et *al*⁸, ont développé la synthèse de *N*-Phosphoryl oxazolidinones **(19)**. Ces composés ont été utilisés en chimie organique comme agents de phosphorylation des alcools primaires, secondaires, tertiaires, phénolique et allylique (**Schéma 7**).

⁸-S. Jones, C. Smanmoo, *organic lett.* **2005**, 7, 3271-3274.

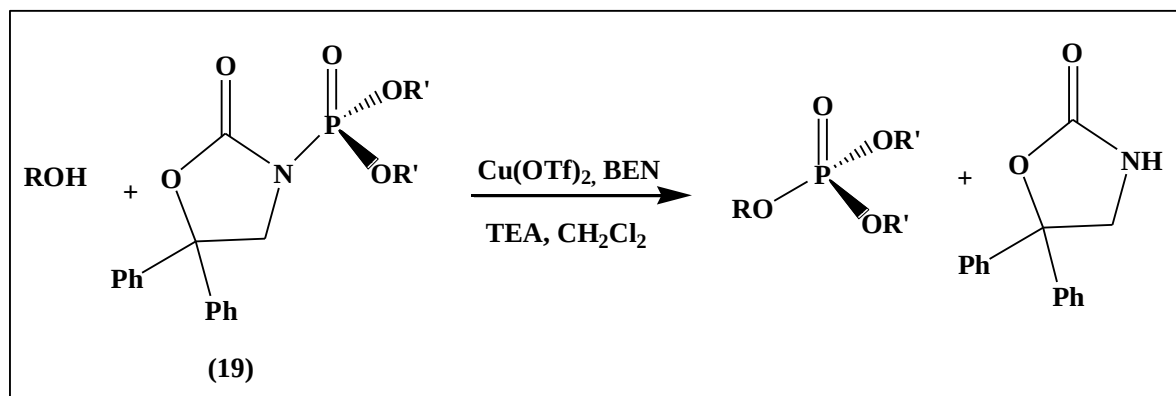


Schéma 7. Utilisation des phosphoramidates comme agents de phosphorylation des alcools.

I.2.3. Utilisation des phosphoramidates comme précurseur pour préparer les hétérocycles

Le traitement de diéthyl *N*-aryl phosphoramidates (20) par l'halogénure d'acétone en présence de NaH dans le benzène permet la formation de diéthyl *N*-aryl *N*-(2-oxoalkyl) phosphoramidates (21) ; ensuite la réduction de ce composé avec le NaBH₄ dans le t-butanol conduit aux alcools correspondants, ces derniers subit à une cyclisation intramoléculaire en présence de NaH dans le tBuOH pour former des aziridines (22)⁹ (Schéma 8).

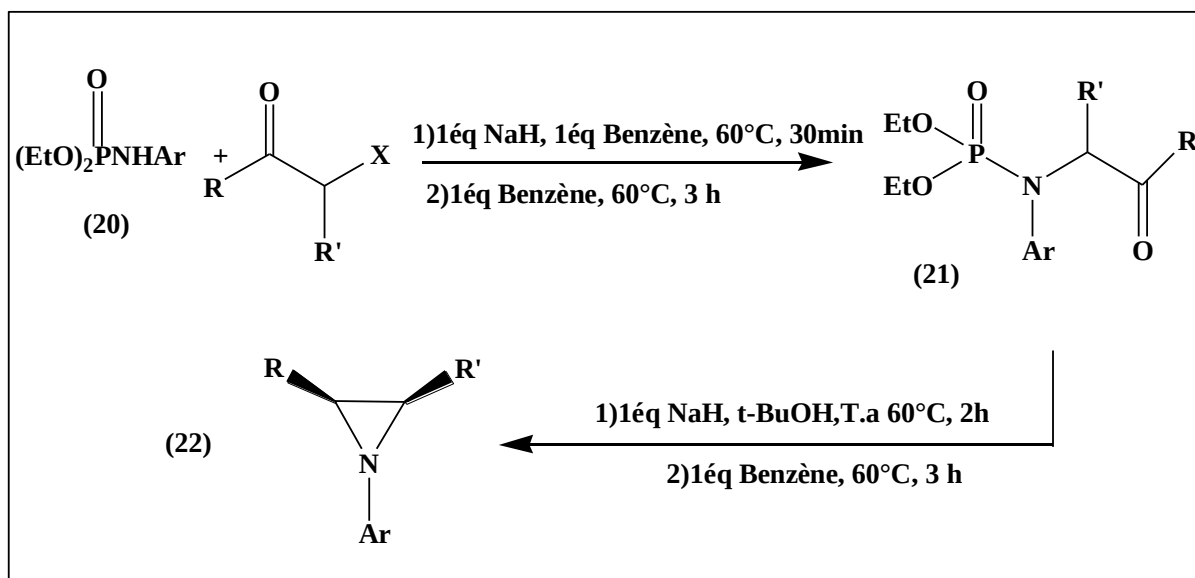


Schéma 8. Formation d'aziridine à partir de phosphoramidate.

⁹ - L.S. Yadav, A. Rai, V.K. Rai, C. Awasthi. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 687–690.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes d'accès aux bis-phosphoramidates ainsi que leurs réactivités décrites dans la littérature.

Chapitre II

Synthèse et Analyse spectrale de bis-phosphoramidates

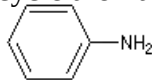
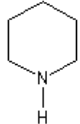
II.1.GENERALITES SUR LES REACTIFS DE LA SYNTHESE

II.1.1.Les amines

Les amines sont des composés azotés qui dérivent formellement de l'ammoniac NH_3 par remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des groupes carbonés. Le nombre n des atomes d'hydrogène liés à l'azote, définit la classe de l'amine. Leur découverte est due au chimiste allemand Wurtz en 1849.

$n=2$ (amine primaire); $n=1$ (amine secondaire); $n=0$ (amine Tertiaire).

On notera la différence entre la définition de la classe des amines et celle des alcools pour lesquels on s'intéresse aux atomes d'hydrogène liés à l'atome de carbone fonctionnel. La fonction amine recouvre un ensemble très étendu de composés. On distingue plusieurs séries:

- Acyclique : l'atome d'azote est relié à un ou plusieurs groupes alkyles.
Exemple : la méthylamine CH_3NH_2 ; Tert-butylamine $(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2$
- Alicyclique : l'atome d'azote est lié à un cycle non aromatique.
Exemple : la cyclohexylamine. 
- Aromatique : l'atome d'azote est lié à un cycle aromatique.
Exemple : la phénylamine ou aniline. 
- Hétérocyclique : l'atome d'azote est engagé dans un cycle qui peut être ou non aromatique.
- Exemples : Pyridine  pipéridine 

II.1.2.Le phényl dichlorophosphonique PDCP

Le phényl dichlorophosphonique **PDCP** est le réactif de base autour duquel s'articulent les synthèses présentées dans ce travail. Dans le but de préparer des composés phosphorylés tels que les bis-phosphoramidates, notre choix s'est porté sur le « **PDCP** », qui nous a semblé le plus adapté pour introduire le motif « **P=O** » en plus de sa grande réactivité.

Le phényl dichlorophosphonique est un liquide incolore transparent légèrement volatile, d'odeur piquante et fumant. Stable dans les conditions recommandées de stockage né dans des conditions normales de traitement. La composition par la chaleur peut provoquer le dégagement de gaz et de vapeurs irritants des oxydants forts. Le phosphore (**P**) de phényl dichlorophosphonique existe sous l'état d'oxydation (+**V**)

Tableau I.

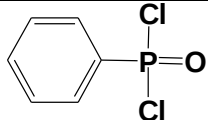
Formule moléculaire	C ₆ H ₅ Cl ₂ OP
Masse moléculaire	194,99 g/mol
Formule structurale	
Point de fusion	3 °C
Point d'ébullition	258 °C
Densité (d)	1.393
Densité de vapeur	6.7
Solubilité	l'eau

Tableau I. Propriétés physicochimiques de PDCP.

II.1.2.1. Réactivité de phényl dichlorophosphonique

Le **PDCP** peut réagir par diverses méthodes, nous citerons quelques réactions décrites dans la littérature.

- Avec les alcools

La condensation des alcools **en excès** sur le **PDCP** permet d'obtenir des composés organophosphorés de types phosphonates¹ (23) (Schéma 9).

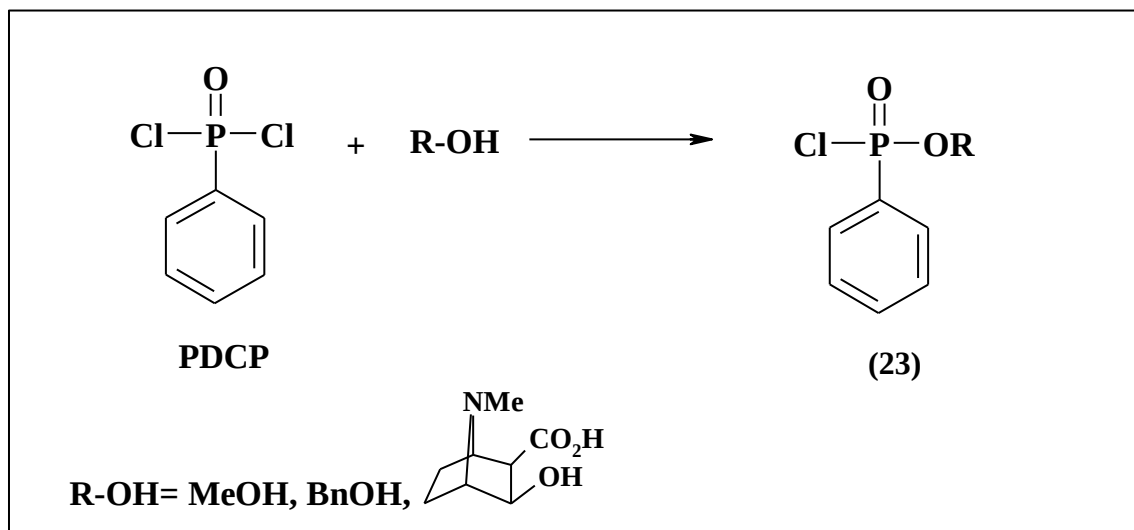


Schéma 9. Réaction de PDCP avec les alcools.

1 - G. Yangl, K. Zhao'l, D. W. Landry. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2449-2450

- Avec les amines

La combinaison de l'amine sur le **PDCP** permet l'accès aux composés de types phosphoramidates² (24) (*Schéma 10*).

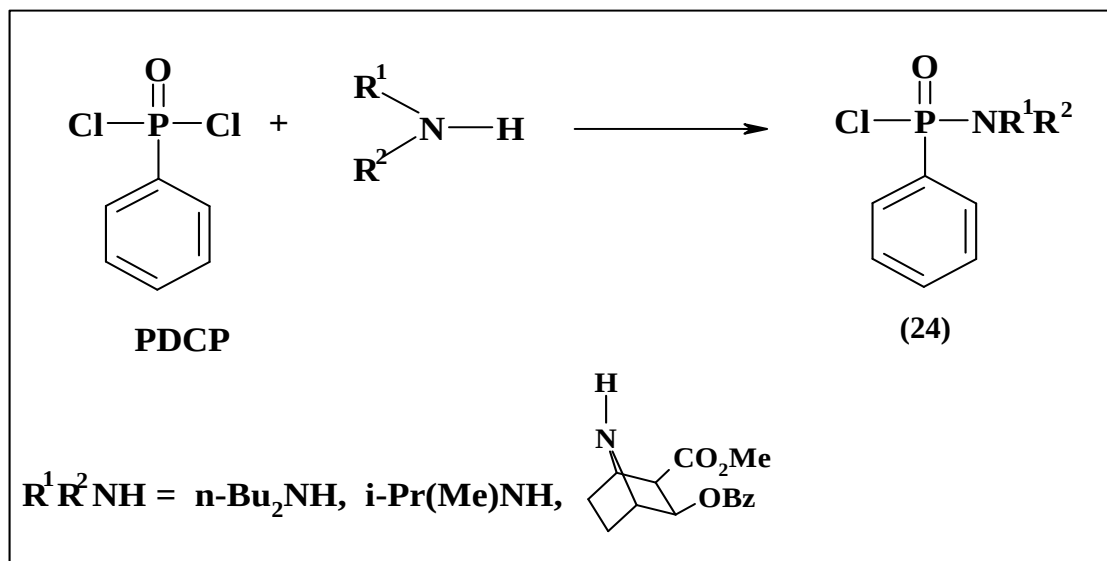


Schéma10. Réaction de PDCP avec les amines.

- Avec les oxetanes

La réaction d'addition de benzyloxyméthyléthyl oxitane (**BMEO**) et le phényl dichlorophosphonique en présence de chlorure d'ammonium tétra butylique (C_4H_9)₄Cl (**TBAC**) comme catalyseur dans le toluène anhydre, permet l'accès au bis- polyphosphonate (25)³ (*Schéma 11*).

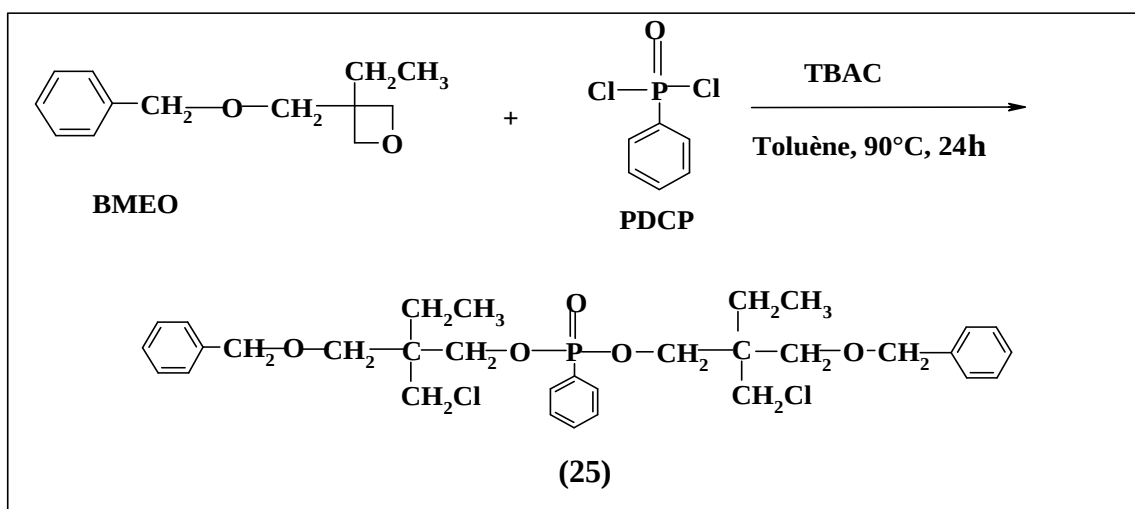


Schéma 11. Réaction de PDCP avec l' oxetane.

- Avec les amino alcools

Les 1,3,2-oxazaphosphorino [4,3-a]isoquinolines sous forme de deux isomères (27) et (28) ont été synthétisés par la réaction de l'homocalycotomine (26) avec les dérivés appropriés de dichlorophosphore⁴ (Schéma 12).

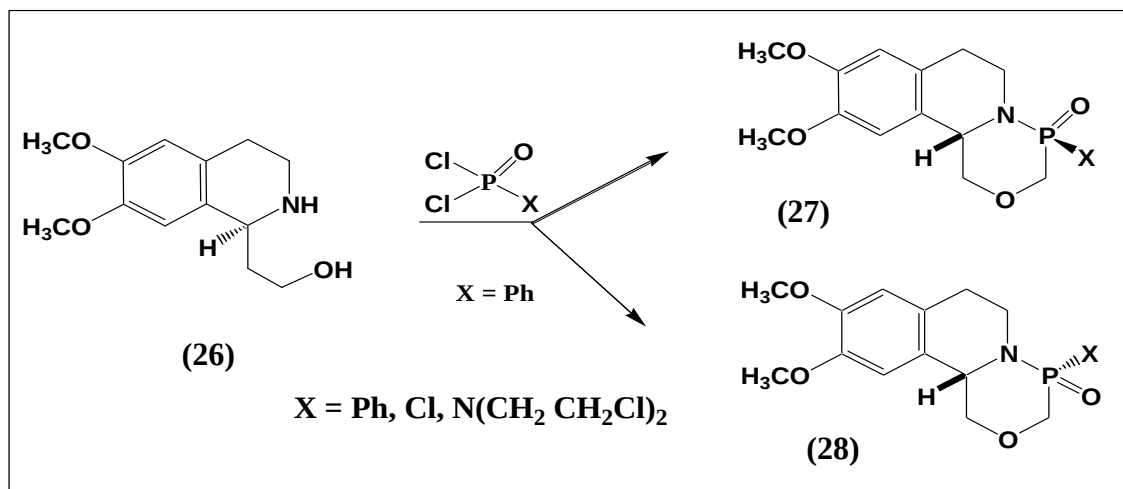


Schéma 12. Réaction de PDCP avec les amino alcools.

- Avec les aminoesters

Une liaison P-N se forme par la substitution nucléophile du chlore par l'ainoester⁵ en milieu de triéthylamine (Schéma 13).

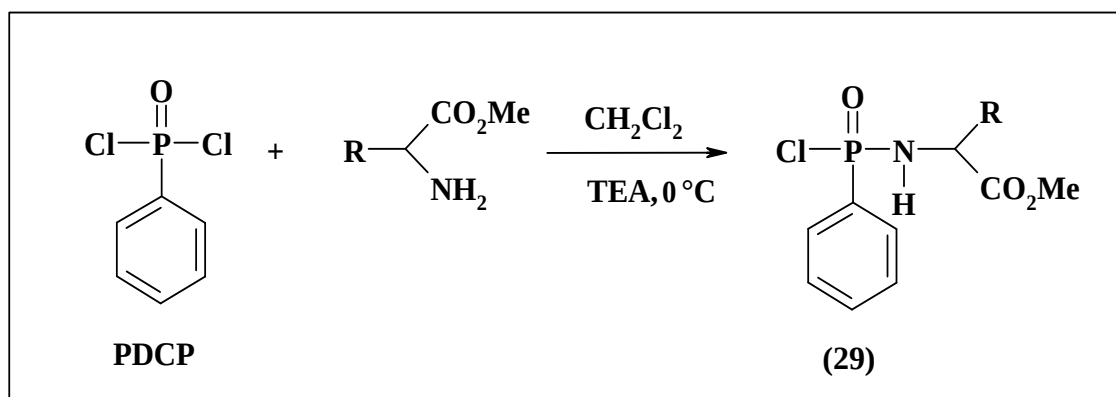


Schéma 13. Réaction de PDCl₂ avec les aminoesters.

- Avec les diamines

4 - F. Fulop, E. Frro, T. Martinek, G. Gunther, R. Sillanpaa. *J. Mol. Struc.* **2000**, 554, 119-125.

5 -Y. Mehellou, C. McGuigan, A. B. Jan Balzarini. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3666–3669.

La condensation de diamines avec le phényl dichlorophosphonique en présence de triéthylamine en excès conduit à la formation de l'oxyde de phényl diazaphospholidine ⁶ (30) (Schéma 14).

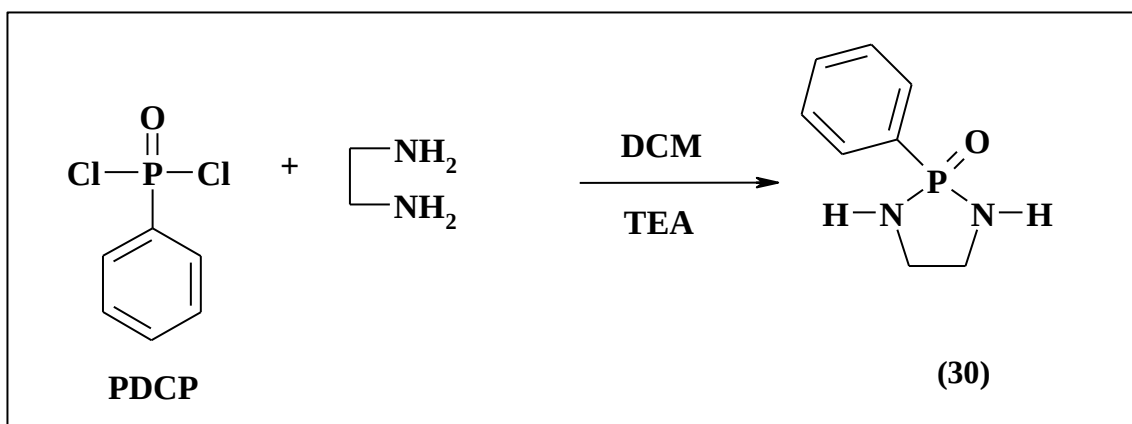


Schéma 14. Réaction de PDCP avec les diamines.

II.2.SYNTHESE DE BIS-PHOSPHORAMIDATES

Les phényl phosphoramidates (31a-d) ont été préparés par la réaction d'une amine primaire ou et secondaire (aniline, pipéridine, 4-chloroaniline et tert-butylamine) avec le phényl dichlorophosphonique en une seule étape dans l'acétonitrile comme solvant à 0°C pendant 12 h.

Ces composés phosphorylés ont été récupérés avec bon rendement après recristallisation dans l'hexane (Schéma 15).

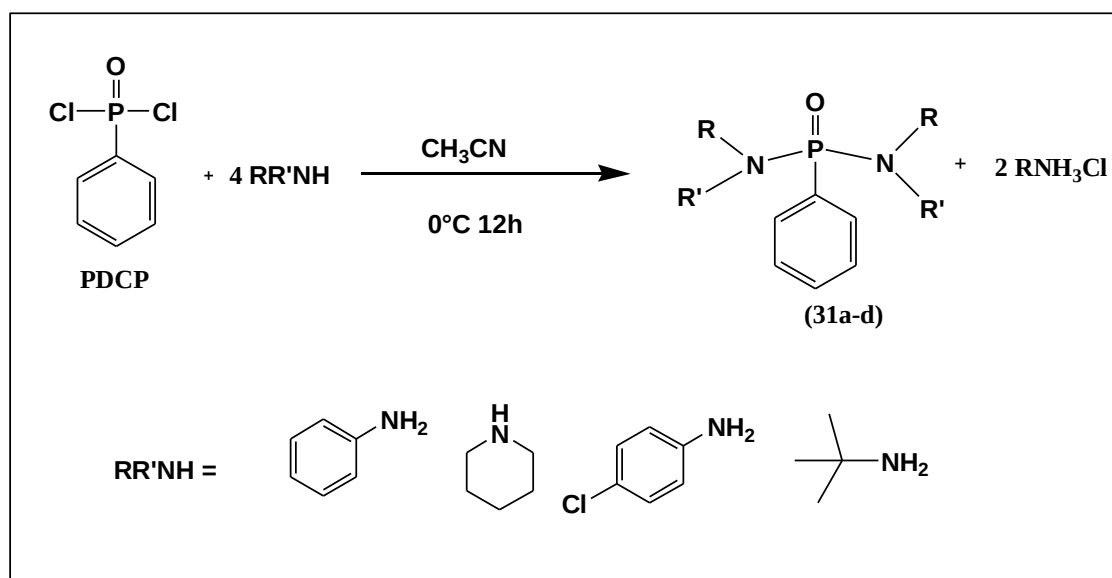


Schéma 15. Synthèse des Bis-phényl phosphoramidates.

II.2.1.Mécanisme réactionnel

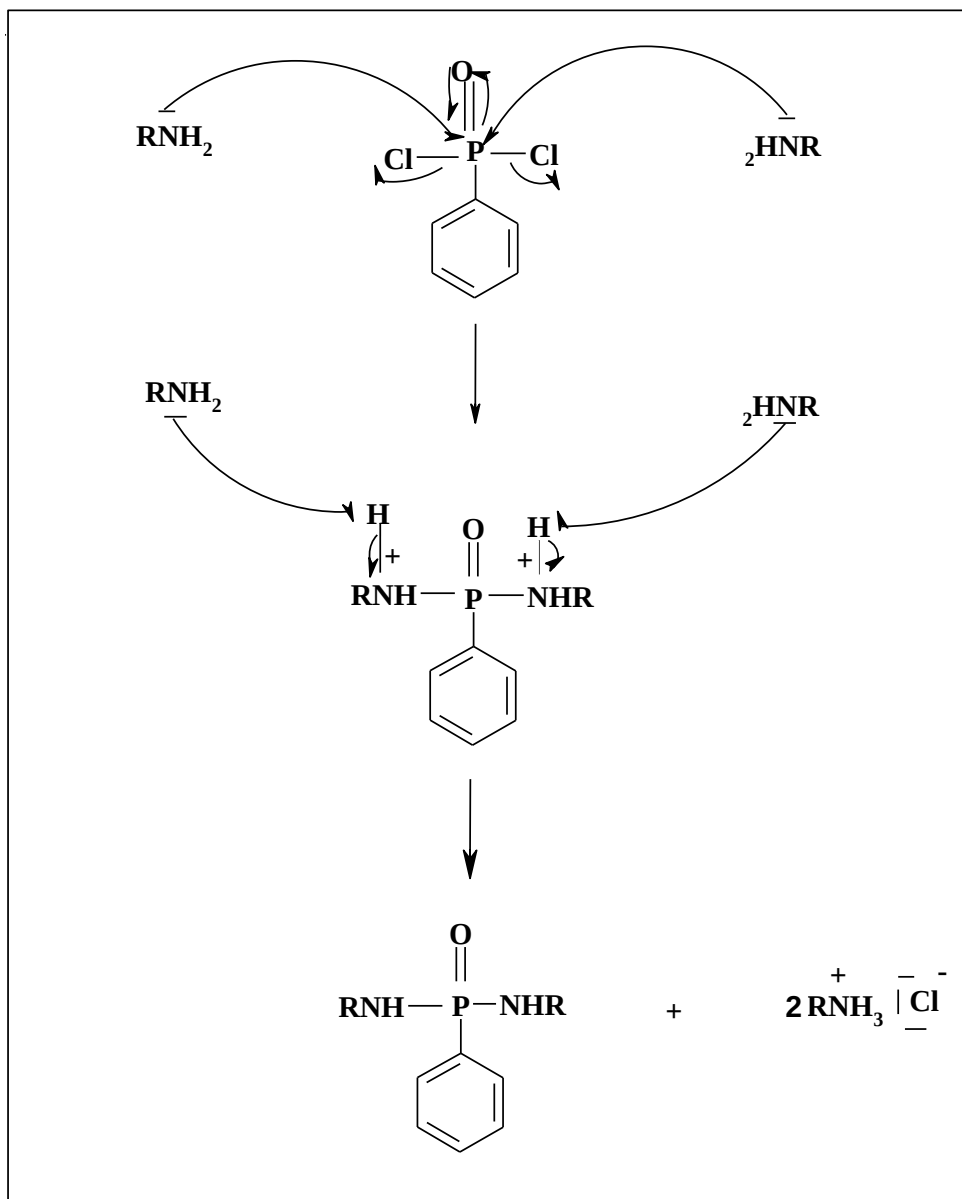


Schéma16. Mécanisme réactionnel de synthèse des bis- phosphoramidates.

II.2.2.Caractéristiques physico-chimiques

Les bis-phosphoramidates (**31a-d**) se présentent sous forme d'une poudre blanche avec de bon rendement. Ces composés sont solubles dans différents solvants polaires révélés au bleue de Molybdène et visible en UV (*Tableau II*).

<i>Réf</i>	<i>R</i>	<i>Mg/mol</i>	<i>Formule Brute</i>	<i>Rdt %</i>	<i>Rf*</i> [CH ₂ Cl ₂ : MeOH, (9:1)]
31a	Aniline	308	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ OP	80	0.61
31b	Pipéridine	292	C ₁₆ H ₂₅ N ₂ OP	79	0.63
31c	4-chloroaniline	376	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ OP	75	0.62
31d	tert-butylamine	268	C ₁₄ H ₂₅ N ₂ OP	70	0.65

Tableau II. Caractéristiques physico-chimiques des bis- phosphoramidates.

II.2.3. Etude structurale

Les structures des composés préparés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles: infrarouge, spectrométrie de masse, résonance magnétique nucléaire du proton, du phosphore et C¹³.

En RMN ¹H : La formation de bis-phosphoramidates est confirmé par l'apparition d'un signal du (NH) vers (2.00-4.00) ppm sous forme d'un singulet, le phényl porté par le phosphore apparaît entre 7.30 et 7.95 ppm sous forme de multiplet et d'autres signaux correspondant au reste des protons de la molécule.

En infrarouge : on remarque une bande d'absorption entre (1211-1293) cm⁻¹ qui correspond à la liaison (P=O). Les bandes de groupement (NH) et (C=C_{Ar}) apparaissent respectivement entre (3223-3264) cm⁻¹ et (1436-1597) cm⁻¹.

En RMN ³¹P: Le singulet vers 16 et 17 ppm on **RMN ³¹P** indique la présence du phosphore dans Les molécules

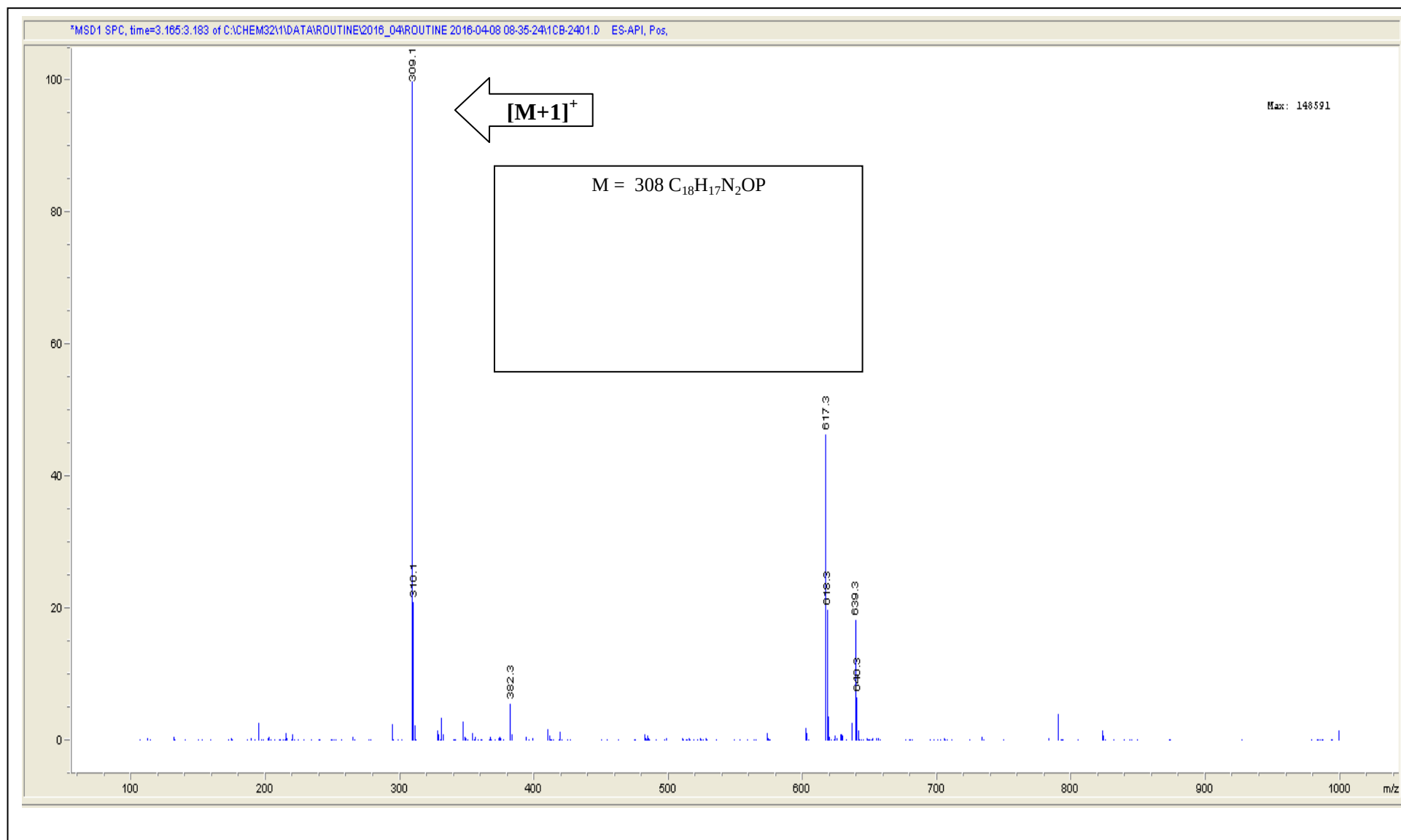
Figure 3. Spectre de Masse de composé 31a

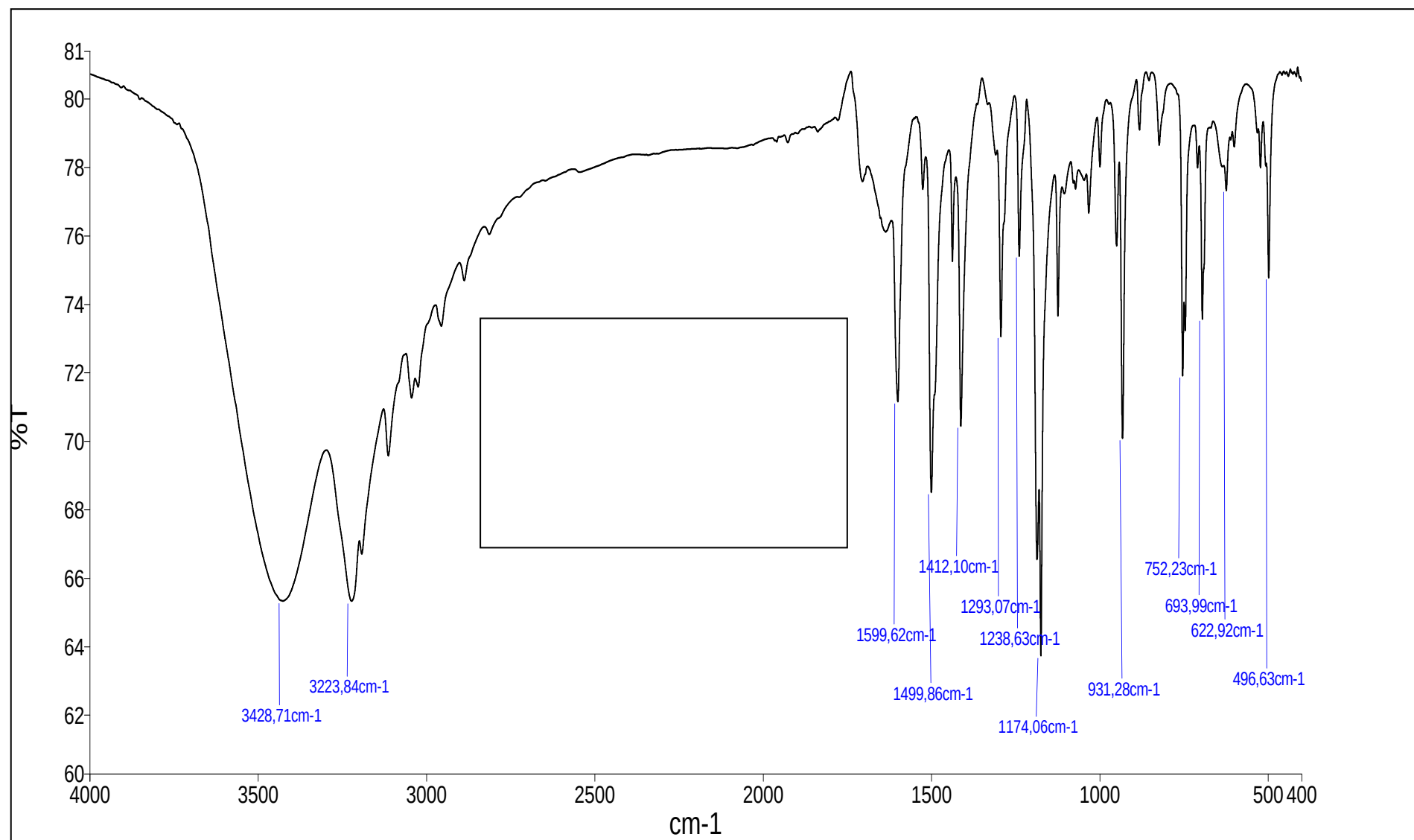
Figure 4. Spectre d'IR de composé 31a

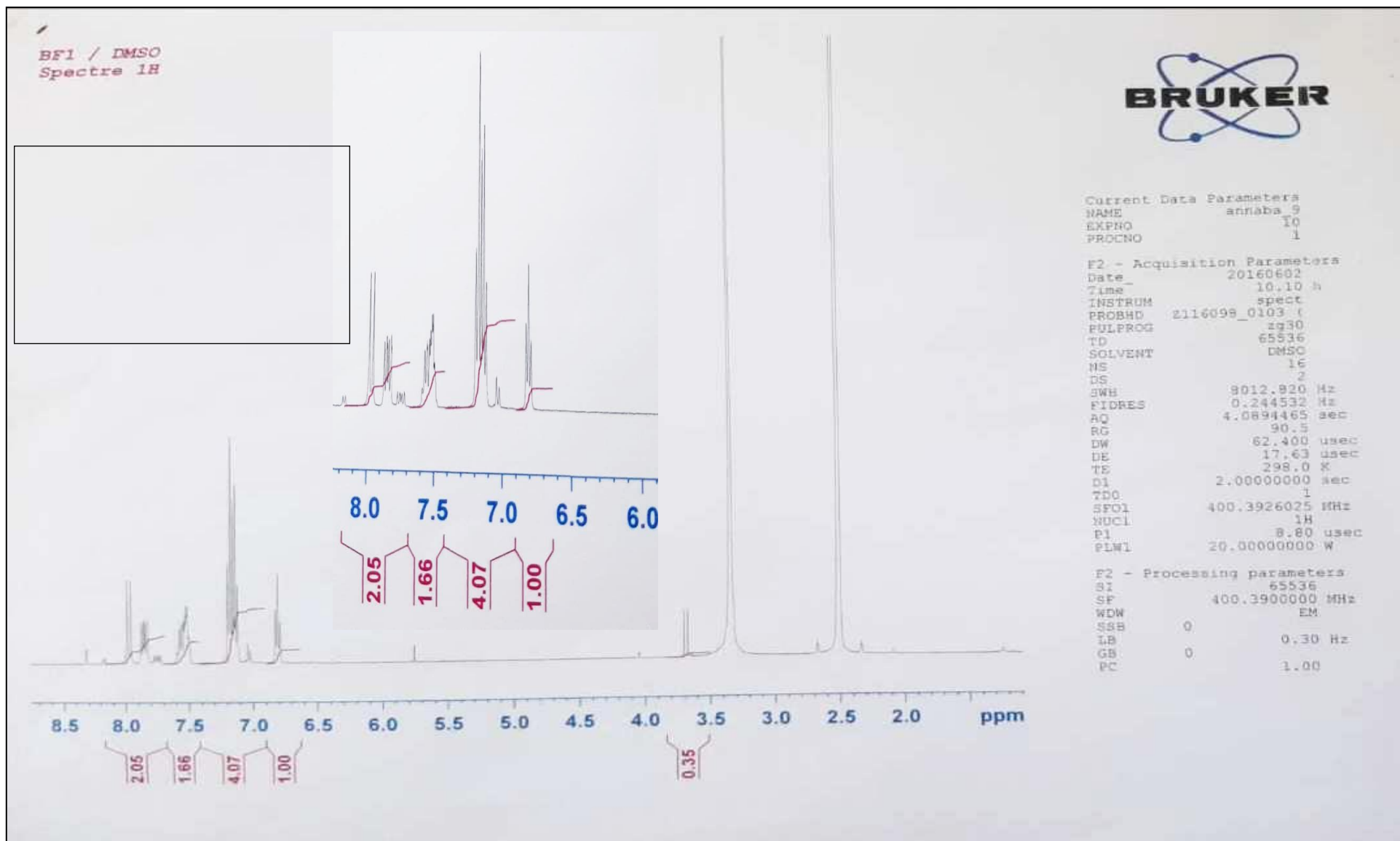
Figure 5. Spectre de RMN ^1H de composé 31a

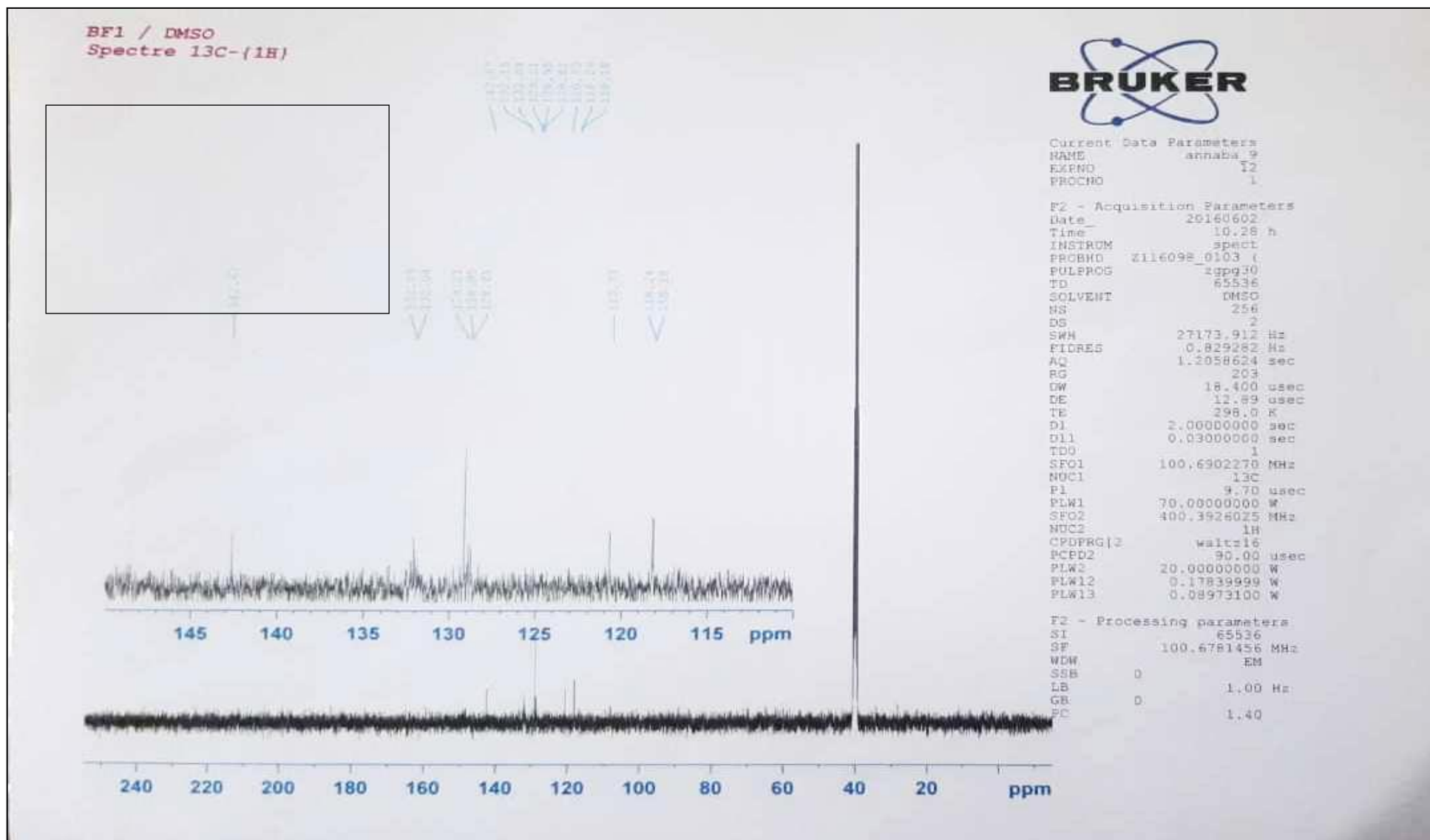
Figure 6. Spectre de RMN ^{13}C de composé 31a

Figure 7. Spectre de HSQC 1H-13C de composé 31a

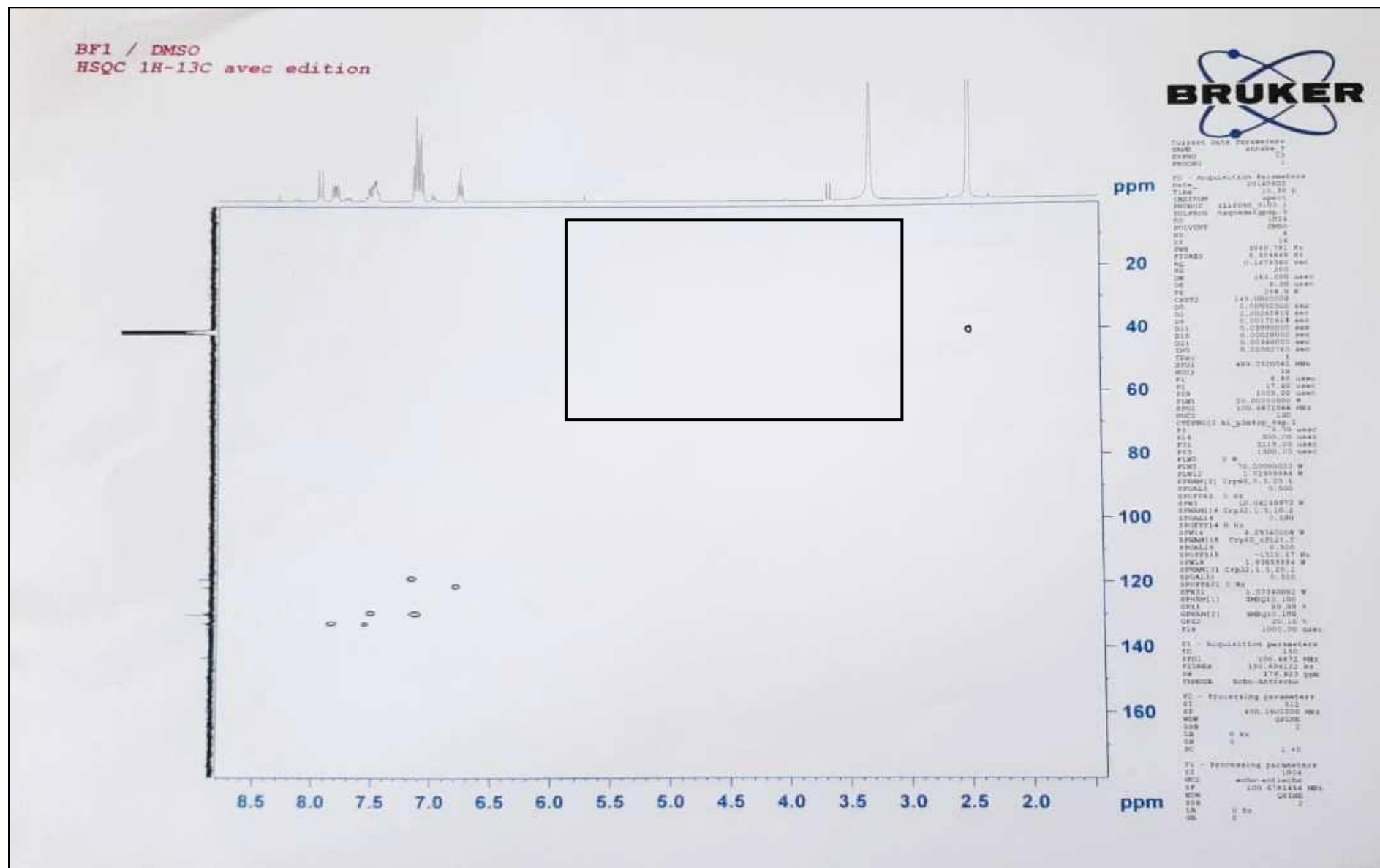


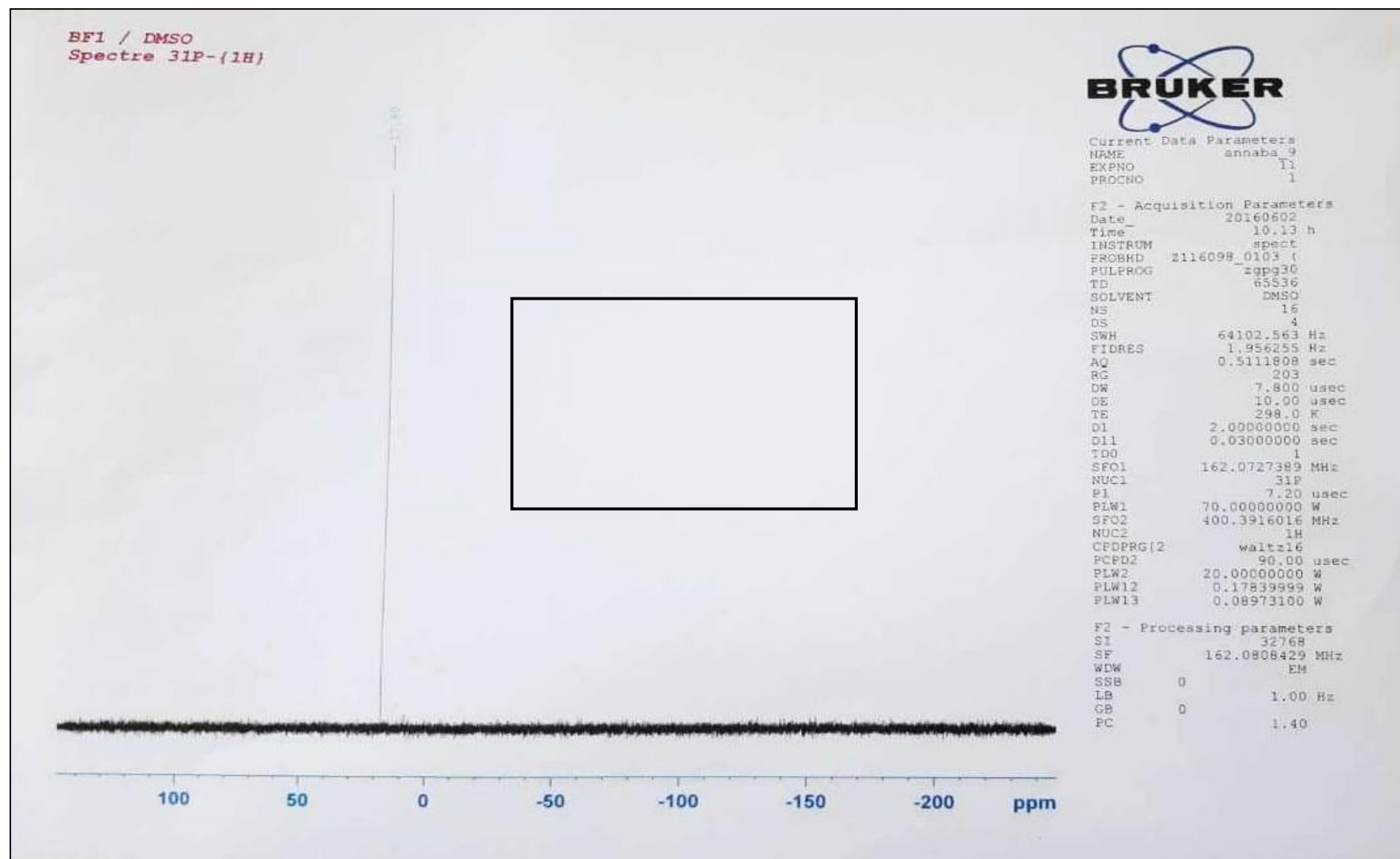
Figure 8. Spectre de RMN ^{31}P de composé 31a

Figure 9. Spectre de Masse de composé 31b

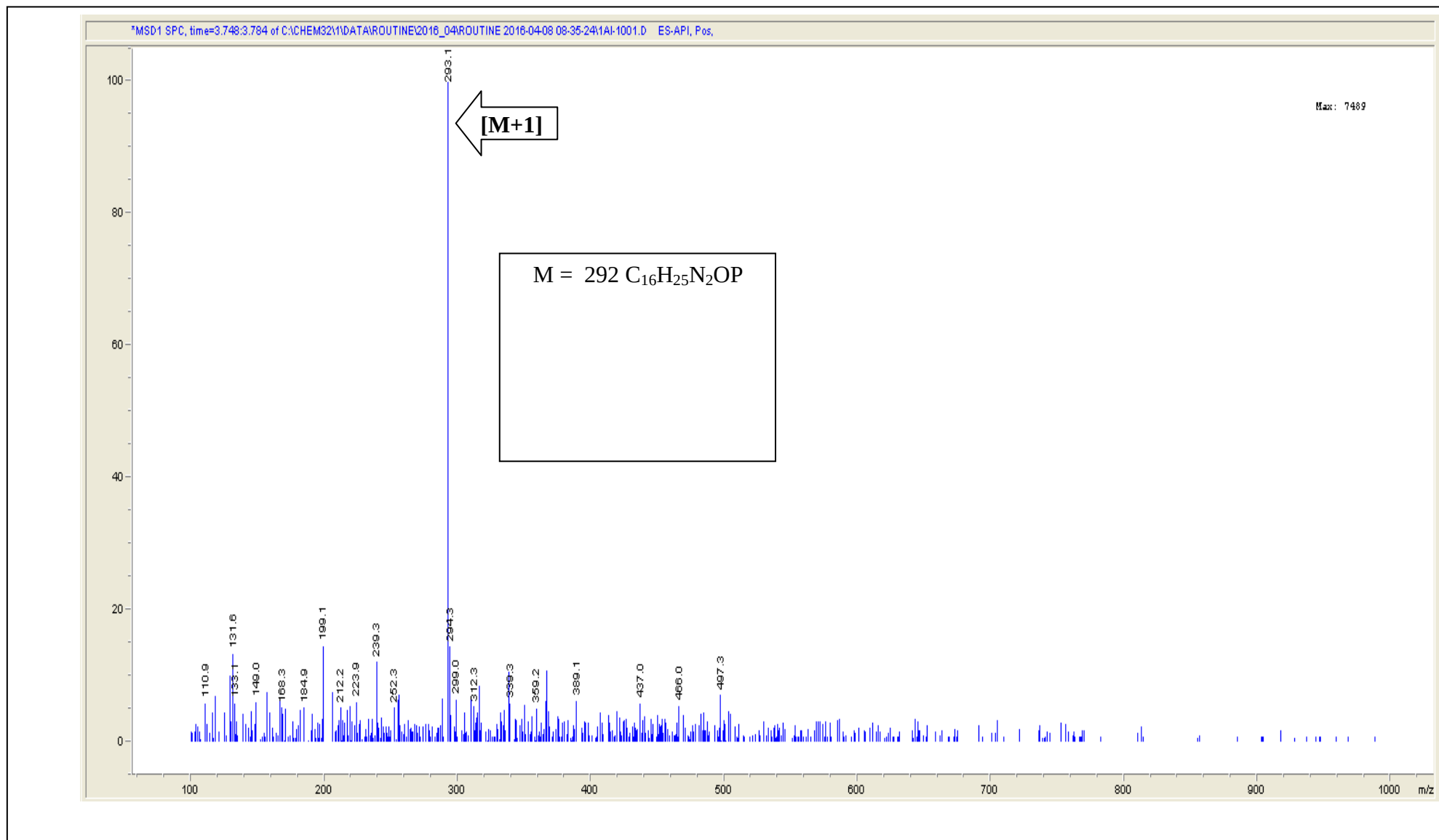


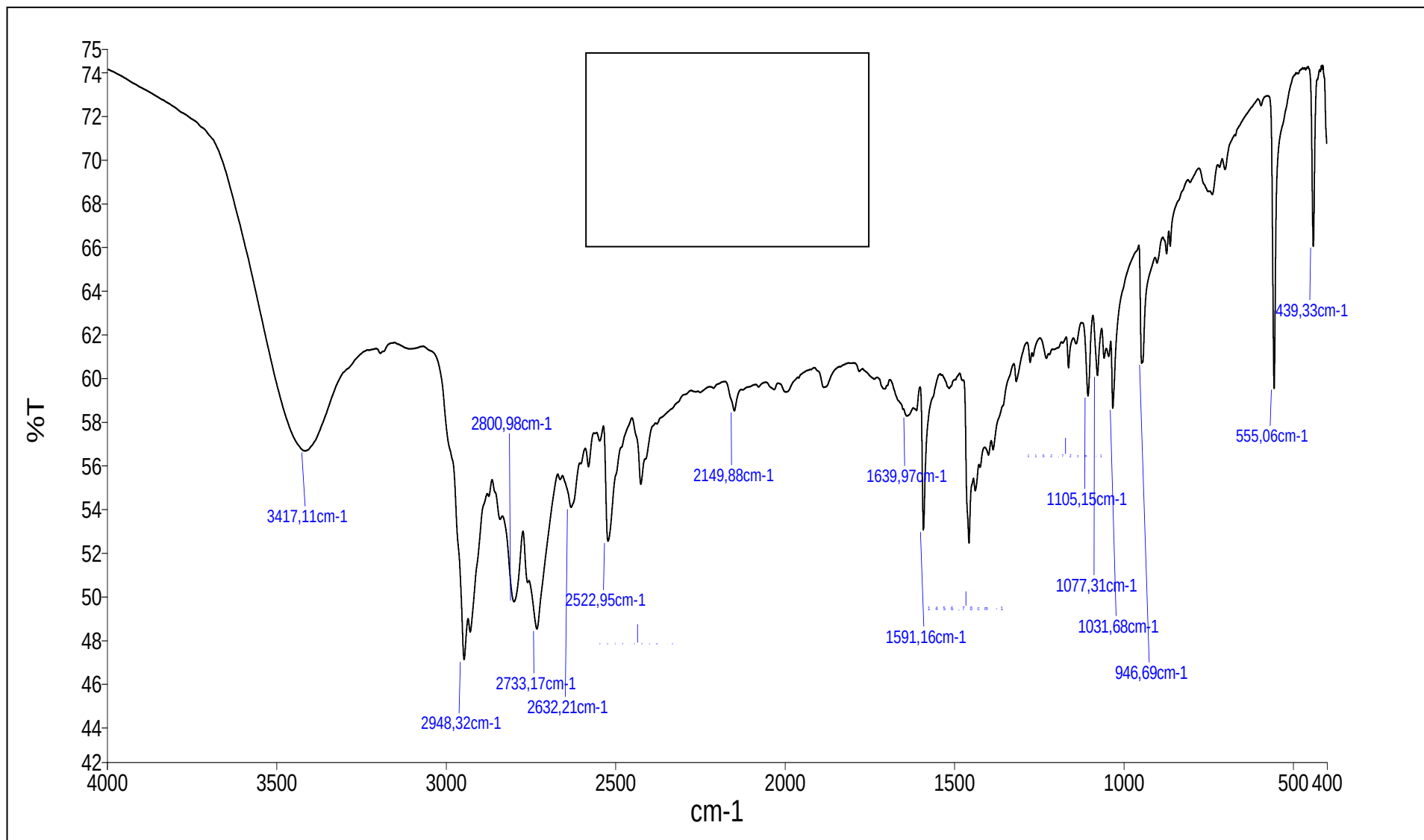
Figure 10. Spectre d'IR de composé 31b

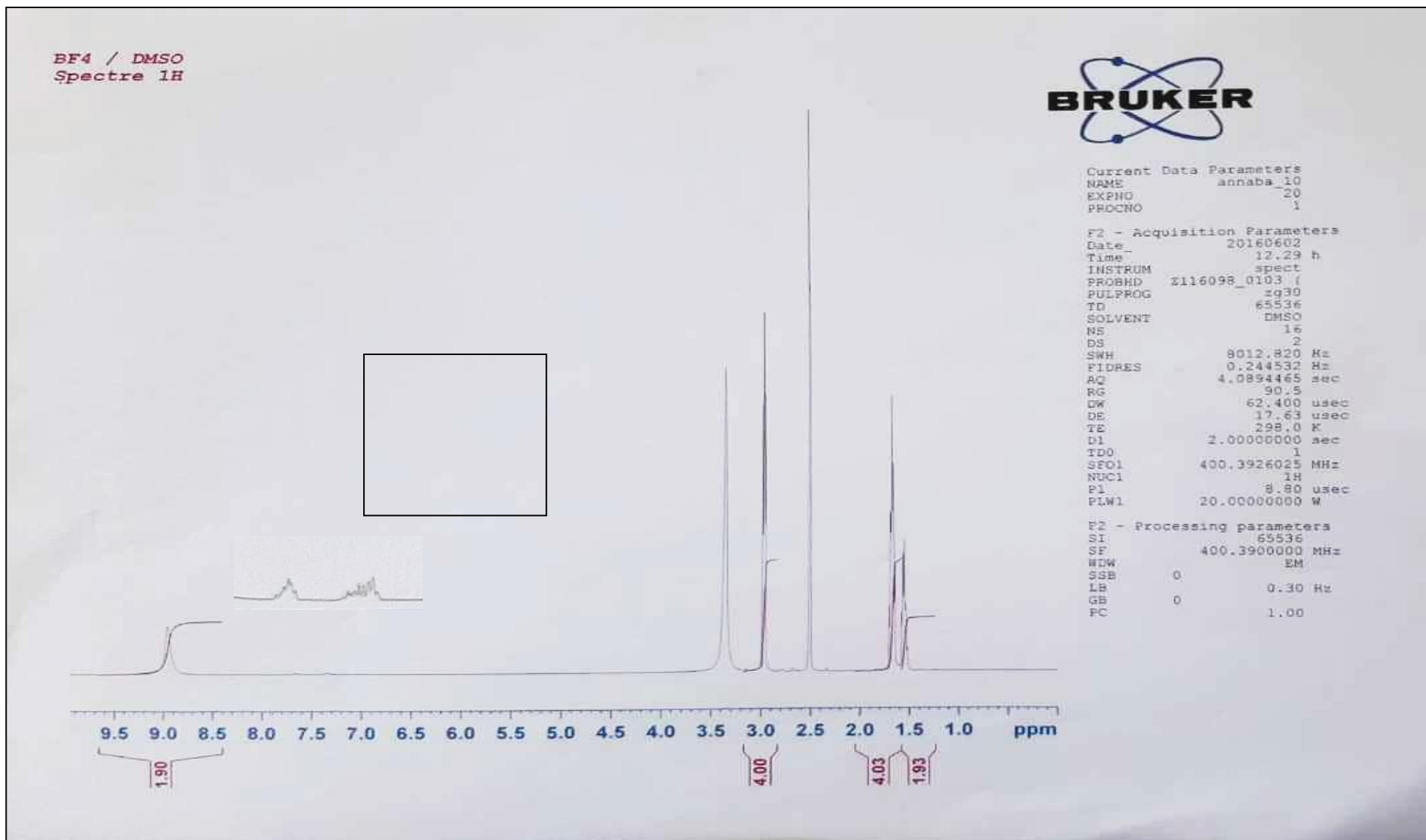
Figure 11. Spectre de RMN ^1H de composé 31b

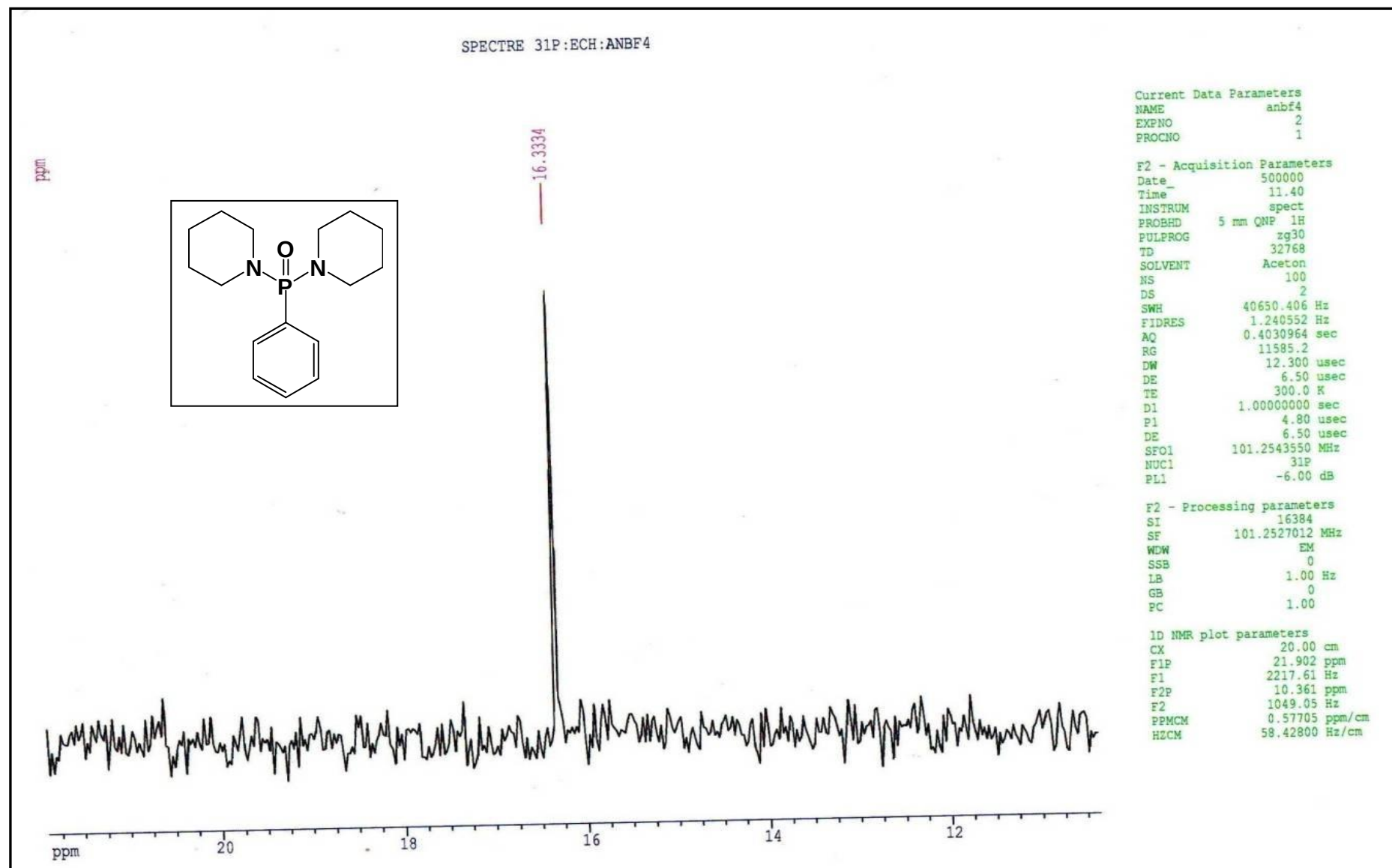
Figure 12. Spectre de RMN ^{31}P de composé 31b

Figure 13. Spectre d'IR de composé 31c

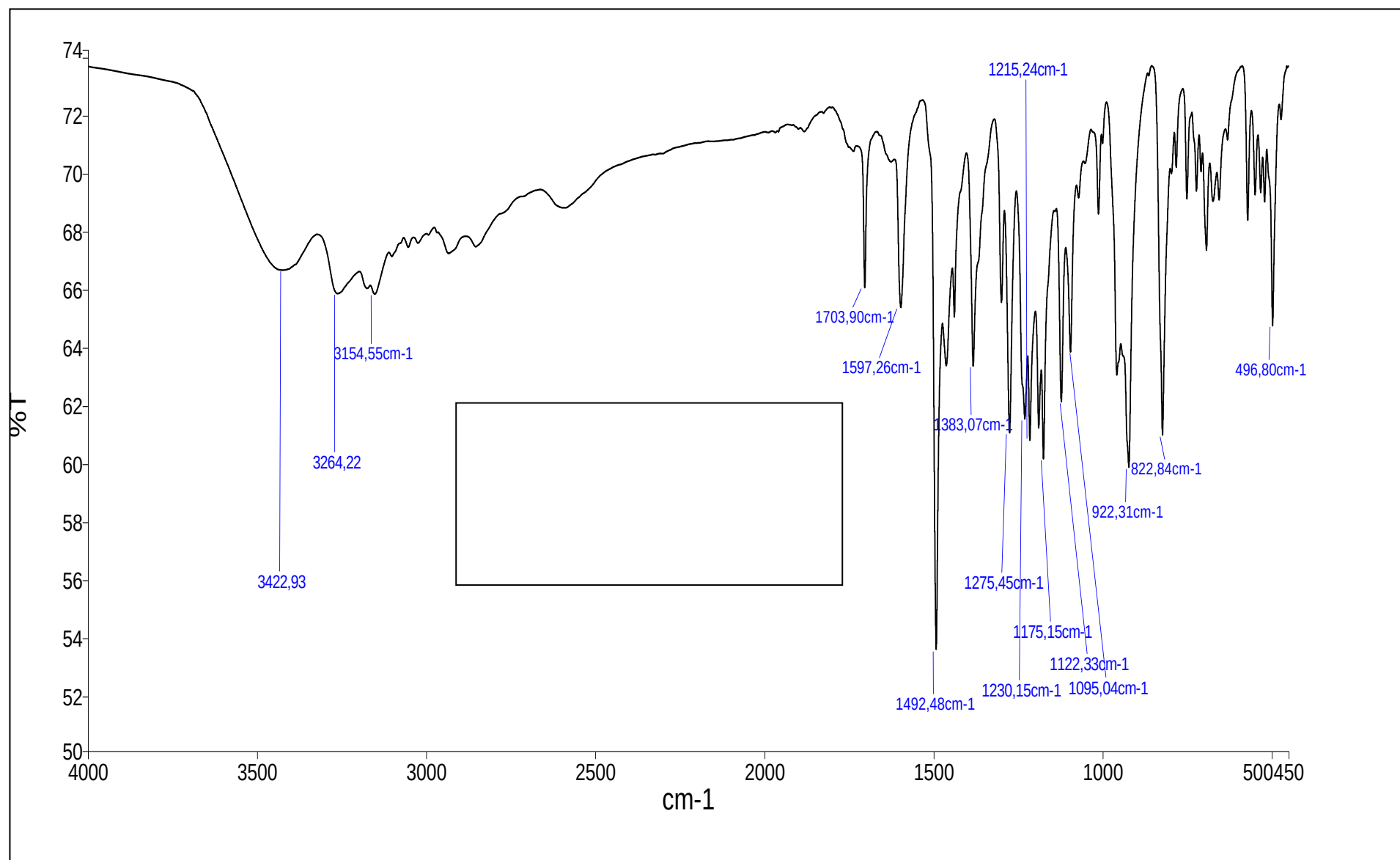


Figure 14. Spectre de Masse de composé 31c

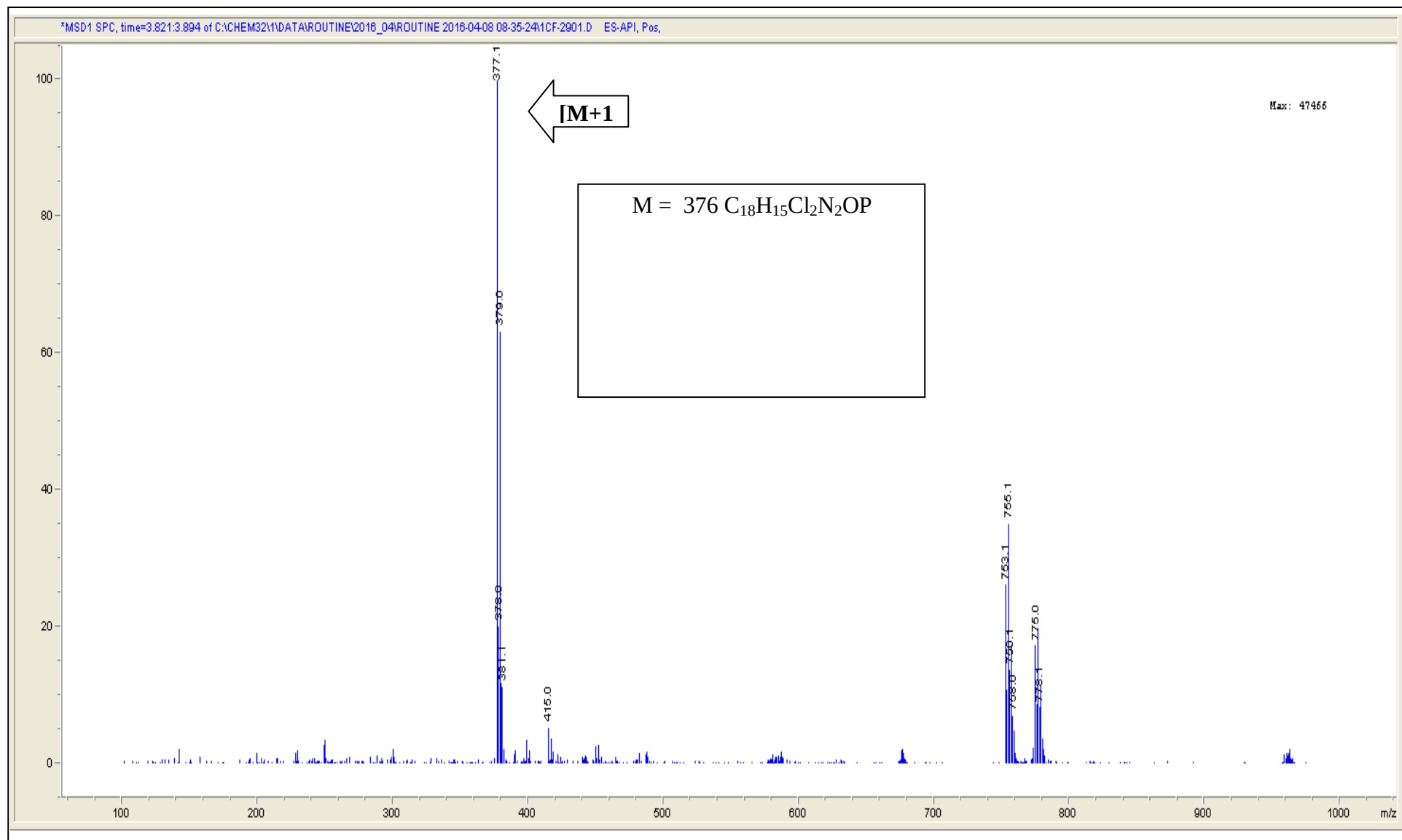


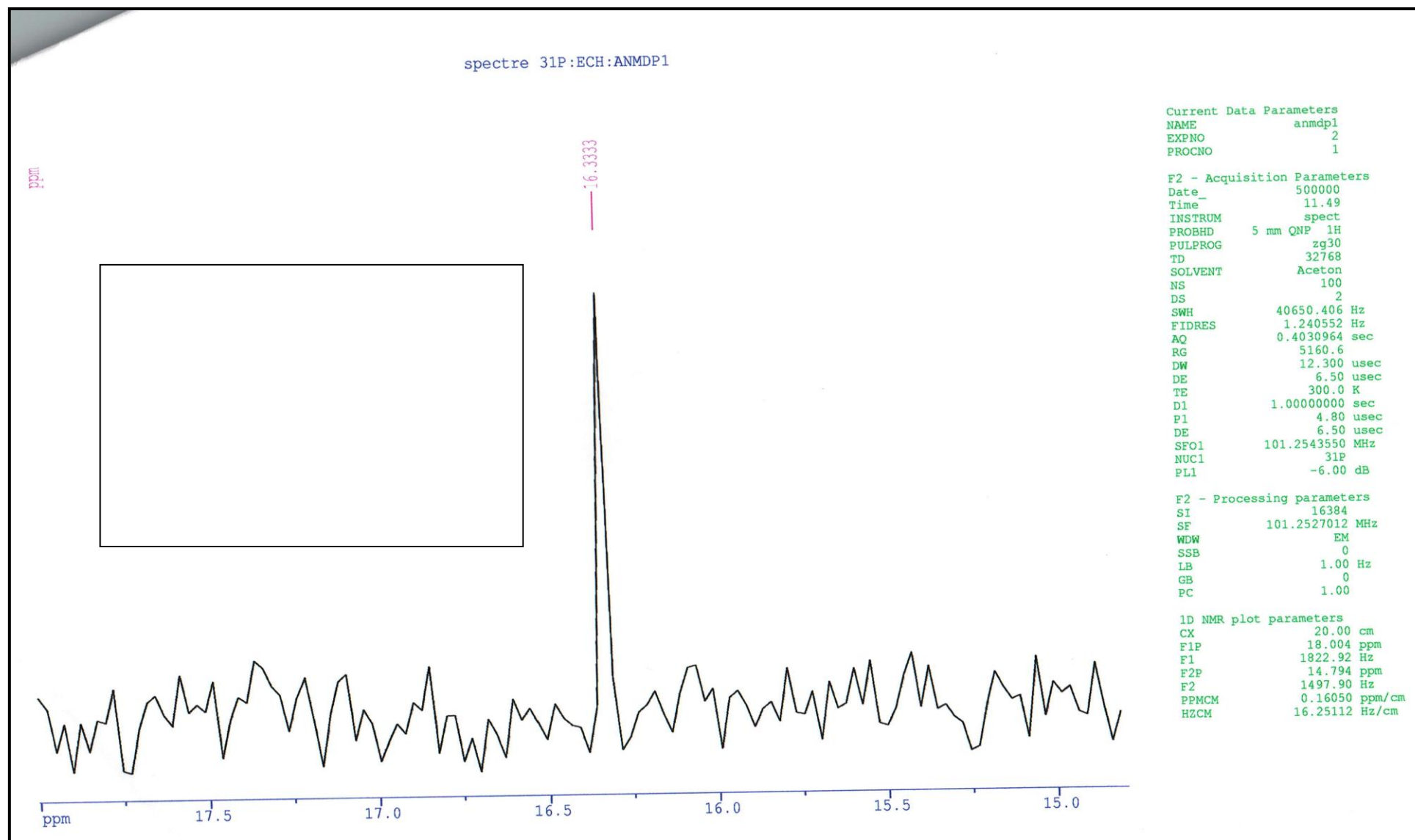
Figure 15. Spectre de RMN ^{31}P de composé 31c

Figure 16. Spectre de Masse de composé 31d

Figure 17. Spectre d'IR de composé 31d

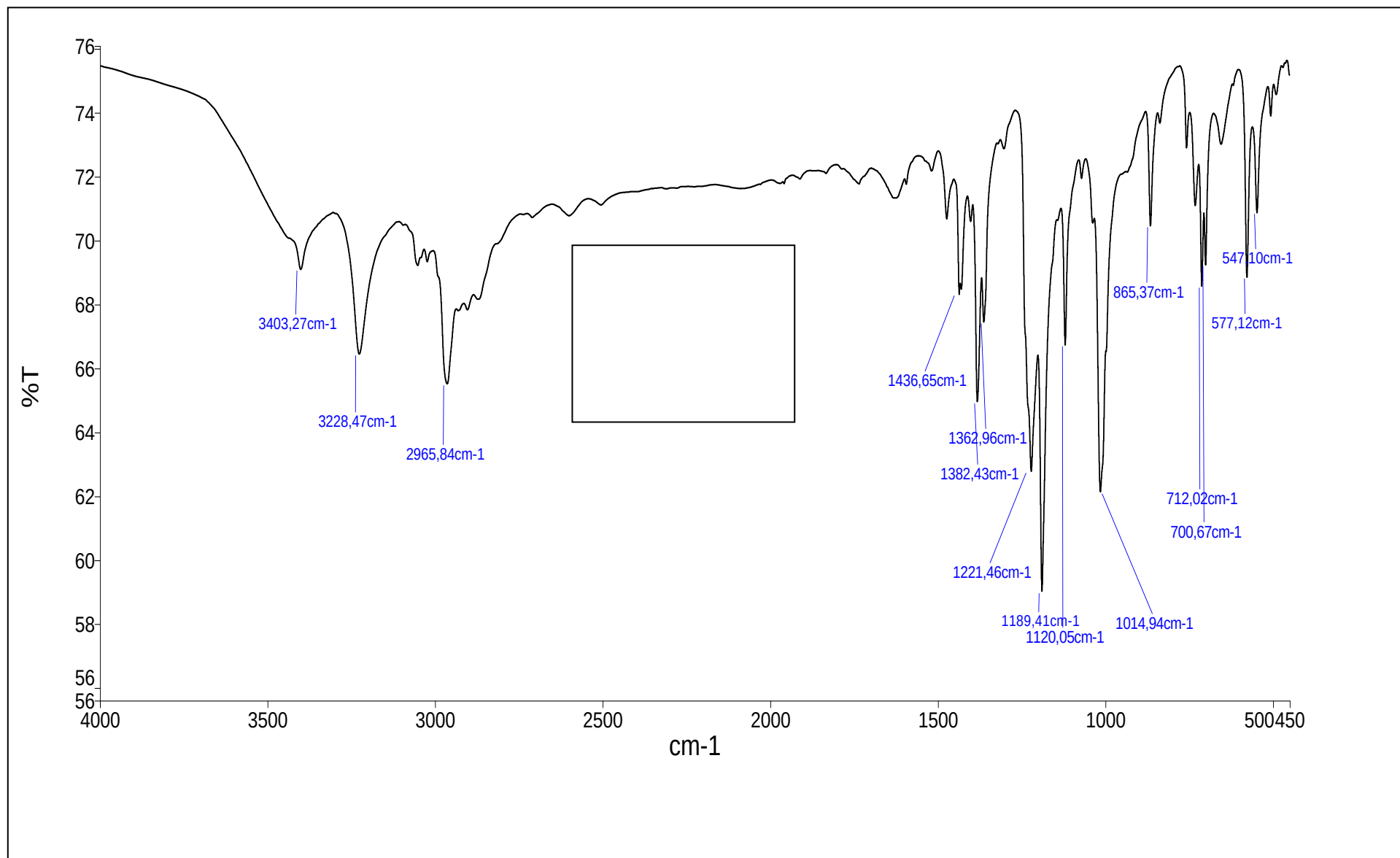
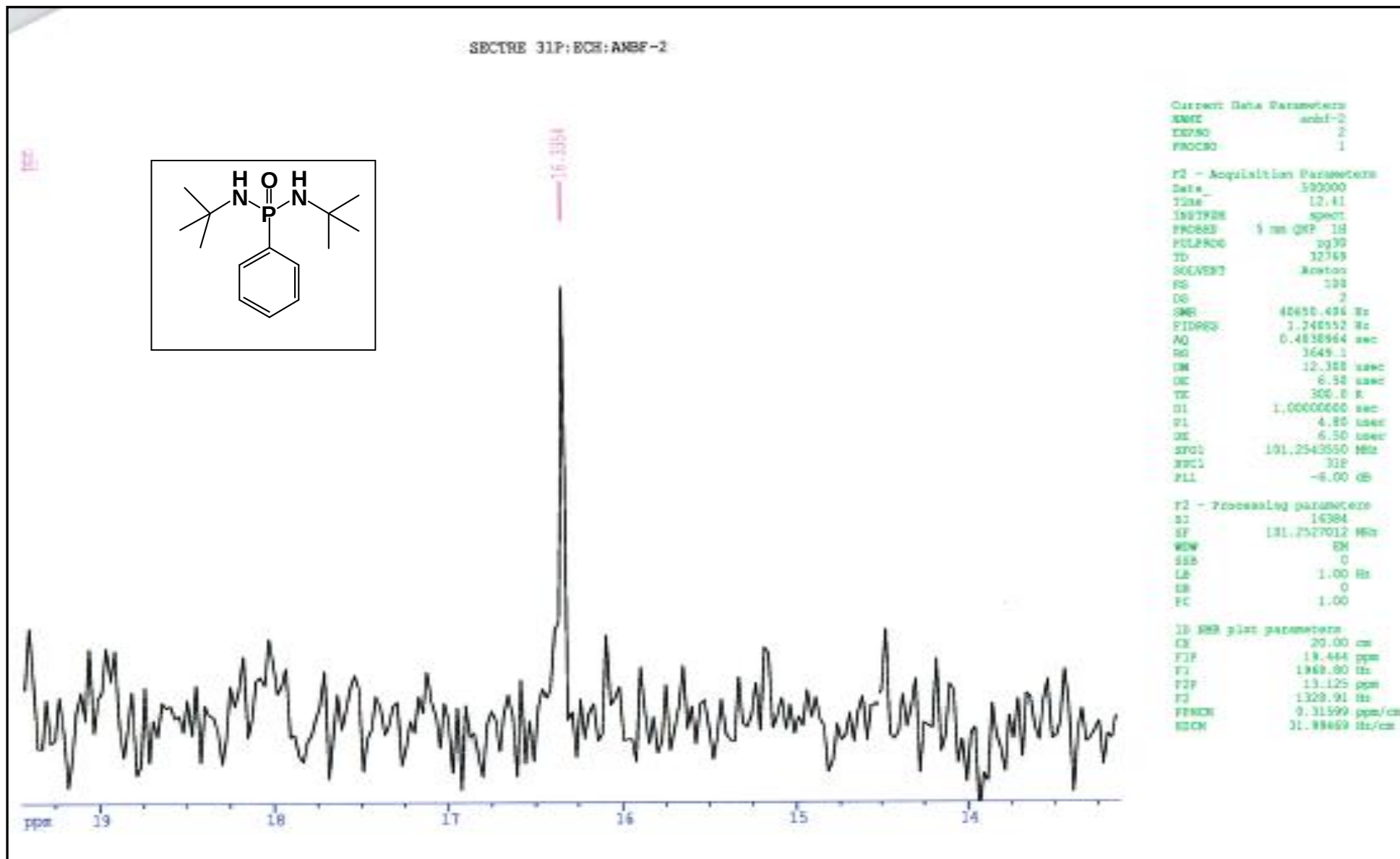


Figure 17. Spectre de RMN ^{31}P de composé 8d

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé la stratégie d'accès aux Nouveaux bis-phosphoramidates en une seule étape par la condensation de phényl dichlorophosphonique avec différents amines. Les structures des composés synthétisés sont caractérisées par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, SM, RMN : ^1H , ^{13}C et ^{31}P .

Chapitre III

Partie expérimentale

III.1.CONDITIONS GENERALES

III.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.

III.1.2.Résonance magnétique RMN

Les spectres RMN (^1H , ^{13}C) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil : *AC 200 BRUKER, AC 250 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 Brucker à 60 ou 100 MHz de déplacement chimique (ppm) par rapport à 85% de H_3PO_4 .

III.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.Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de masse Shimadzu QP 1100 Ex fonctionnant à un potentiel d'ionisation de 70 eV.

III.2. NOMENCLATURE DE COMPOSES ORGANOPHOSPHORES

Comme pour le soufre et le bore, les composés du phosphore[4] ont une nomenclature bien à eux **Figure 19** Le phosphore (P) existe sous deux états d'oxydation : (+III), (+V), il possède un doublet libre ; la chimie de P(III) est dominée par la propriété nucléophile des phosphines et phosphites.

Les composés organophosphorés **Fig.19** se répartissent en différentes classes selon le degré d'oxydation du phosphore et la nature des substituants, notamment la présence d'un atome d'oxygène ou d'un autre chalcogène.[5]

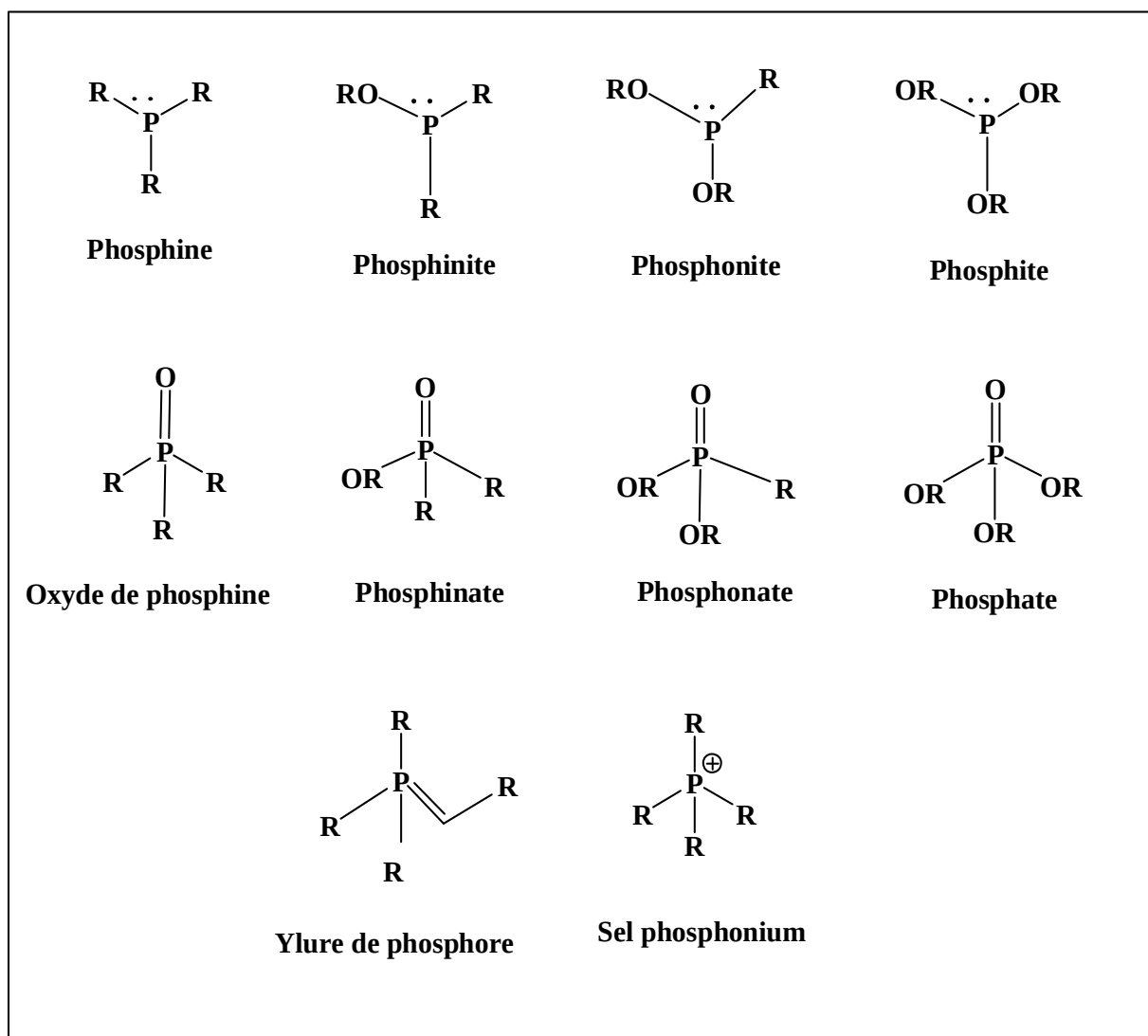


Figure.19. Classes de composés organophosphorés

III.3.PREPARATION DE BIS- PHOSPHORAMIDATES

Mode opératoire général

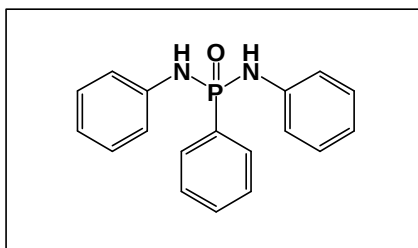
Dans un ballon de 250 ml sous agitation magnétique, est placé dans le l'acétonitrile anhydre, 1 équivalent de phényl dichlorophosphonique. A l'aide d'une seringue, on additionne, goutte à goutte, 4 équivalents d'une amine dans le même solvant à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 12 heures.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM, qui montre la formation d'un produit moins polaire soluble dans les solvants polaires révélé par pulvérisation au Molybdène par une tache bleue, le produit il est révélé aussi à la ninhydrine.

Traitement

Le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat est concentré sous vide le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans l'hexane.

❖ *Bis (phénylamino) phényl oxide de phosphine (31a)*



M = 308 g/mol [$C_{18}H_{17}N_2OP$].

Rdt = 80%.

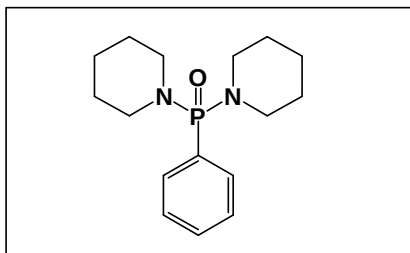
Rf = 0.61 ($CH_2Cl_2/MeOH$).

IR (KBr. ν en cm^{-1}) : 3223(NH), 1599 et 1499($C=C_{Ar}$), 1293($P=O$).

RMN 1H (DMSO, 300MHz): 7.95 (m, 2H, H-Ar); 7.85 (m, 3H, H-Ar); 7.50 (m, 4H, H-Ar); 7.20 (m, 2H, H-Ar); 6.80 (m, 4H, H-Ar).

RMN ^{31}P (DMSO, 100MHz) δ = 17.8000 ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 100MHz): 142.6; 132.1; 132.0; 129.2; 128.9; 128.8; 120.7; 118.2; 118.1;.

❖ *Bis (piperidine) phényl oxide de phosphine (31b)*

M = 292 g /mol [$C_{16}H_{25}N_2OP$].

Rdt = 79%.

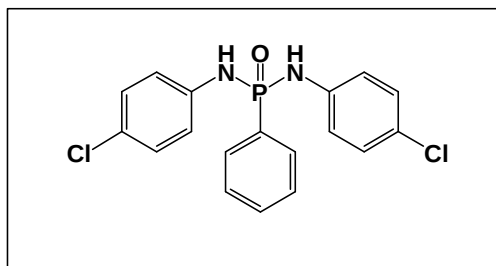
Rf = 0.63 ($CH_2Cl_2/MeOH$).

IR (KBr. ν en cm^{-1}) : 1591 et 1456 ($C=C_{Ar}$), 1211 ($P=O$).

RMN 1H (DMSO, 300MHz): 7.60 (m, 2H, H-Ar); 7.30 (m, 3H, H-Ar); 2.95 (t, J = 10.05 Hz, 8H, CH_2); 1.65 (m, 8H, CH_2) 1.55 (m, 4H, CH_2).

RMN ^{31}P (DMSO, 100MHz): δ = 16.3334ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 100MHz): 131.0; 130.7; 129.9; 128.1; 127.9; 127.8; 43.9; 22.5; 22.1;.

❖ *Bis (4-chlorophenylamino) phényl oxide de phosphine (81c)*

M = 376 g /mol [$C_{18}H_{15}Cl_2N_2OP$].

Rdt = 75%.

Rf = 0.62($CH_2Cl_2/MeOH$).

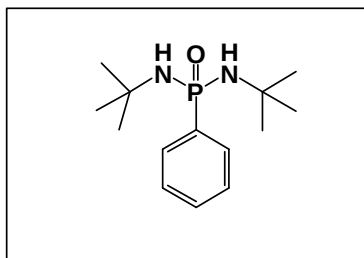
IR (KBr. ν en cm^{-1}) : 3264 (NH), 1597 et 1492($C=C_{Ar}$), 1275 ($P=O$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 250MHz): 7.90 (m, 2H, H-Ar); 7.50 (m, 3H, H-Ar); 7.02 (m, 4H, H-Ar); 6.40 (m, 4H, H-Ar); 4.00 (m, 2H, NH).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 100MHz) δ = 16.3333ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): 144.8; 135.0; 131.5; 129.7; 129.6; 128.6; 123.8; 116.5;.

❖ *Bis (tert-butylamino) phényl oxide de phosphine (31d)*



M = 268 g/mol [$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OP}$].

Rdt = 70%.

Rf= 0.65($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

IR (KBr. cm^{-1}): 3228 (NH), 1436 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1221 ($\text{P}=\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz): 7.80 (m, 2H, H-Ar); 7.50 (m, 3H, H-Ar); 2.00 (m, 2H, NH) 1.27 (s, 18H, CH_3).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 100MHz) δ = 16.3354ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): 135.0; 131.5; 129.6; 128

***Conclusion générale
et perspectives***

Le travail présenté dans ce mémoire repose essentiellement sur la synthèse d'une nouvelle famille des bis-phosphorodiamidates modifiés.

Nous avons réalisé la synthèse de bis- phosphorodiamidates dérivés d'amines (aniline, pipéridine, 4-chloroaniline et *tert*-butylamine) avec le phényl dichlorophosphonique en une seule étape dans l'acetonitrile comme solvant. Ces composés ont été obtenus avec de bons rendements.

Les méthodes spectroscopiques, infrarouges, RMN du proton, carbone 13 et du phosphore ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces composés.

Perspectives :

A la suite de ces travaux nous envisageons de réaliser :

- une étude biologique sur les bis-phosphoramidates synthétisés.
- Préparation des nouveaux phosphoramidates avec d'autres amines.