



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur

Et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi-Tebessi .TEBESSA



Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département : Science de la matière

Mémoire de MASTER

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie organique

Thème

*Synthèse des alpha aminophosphonates dans des solvants
eutectiques profonds naturels*

Présenté par :

M^{elle}.HAFDALLAH Salsabil

M^{elle}.BOUDIBA Roumaïssa

Devant le jury :

ZITOUNI Amel

MCB

Université de Tébessa

Présidente

CHERAIET Zinelaabidine

MCA

Université de Tébessa

Rapporteur

BOUMEDJOUT Meriam

MCB

Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance : 22/09/2022

Remerciements

Nous remercions tout d'abord notre Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour accomplir ce modeste travail.

*Nous offrons nos sincères remerciements avec tout notre respect pour notre encadreur le docteur **CHERÆIT ZINE LAABIDINE** pour nous suivre, nous lui exprimons notre profonde gratitude parce qu'il nous a transmis une partie de son savoir en domaine de synthèse et son goût pour la recherche et ses précieux conseils qui nous ont permis de bien mener ce travail. Il pouvait trouver dans ces quelques lignes un signe de notre profonde gratitude, même si les mots ne pouvaient l'exprimer. Nous le remercions pour sa présence, son hyper-altruisme, ses idées novatrices, son souci du détail et ses conseils qui ont changé notre vision de la vie.*

*Nous tenons tout particulièrement à remercier notre enseignante **ZITOUNI AMEL**, maitre de conférence classe B à l'université de Tébessa pour l'honneur qui nous a fait de présider le jury et d'évaluer notre travail.*

*Nous exprimons également nos sincères remerciements à notre enseignante **BOUMADJOUT MARIEM** maitre de conférence classe B à l'université de Tébessa pour avoir accepté l'évaluation de notre travail.*

Nous adressons un vif remerciement à l'ensemble des enseignants qui ont assuré notre formation le long de toutes nos années d'études.

Nous remercions d'abord nos collègues du laboratoire de chimie qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre par leurs encouragements et leurs sympathies.

En fin, Nous tenons à remercier nos amis et collègues pour leur coopération et pour les bons moments partagés lors de notre formation.

Je tiens à remercier tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin.

DEDICACES

On est enfin arrivé à ce moment historique, le moment où le rêve s'est réalisé. J'ai enfin obtenu mon diplôme.

*Je dédie ce travail à l'âme de mon père **Amara** «Allah yarhmou»*

*Et à ma chère et merveilleuse maman **Ghalia**, qui m'a donné la vie, le courage et l'amour, je la remercie pour son soutien moral et matériel, et pour les encouragements qu'elle m'a prodigués lors de mon voyage, que Dieu la protège.*

*Je dédie aussi ce travail À mes frère «**Mohamed, Omar et Imed**» et Mes soeur «**Fulla, Nada, Bouthaina et Chahra**» qui M'ont encouragée et soutenu Durant toute la période de la Formation.*

*À mes chers : **Adem, Ghaïdaa, Mayssem et Miral***

*À ma binôme: **Roumaïssa**, avec laquelle J'ai passée de longues années d'études .JE te dédie ce travail et je te souhaite que du succès dans ta vie.*

Mes enseignants et mes amies de l'étude.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Salsabil

DEDICACES

Avec un grand respect, je tiens à dédies ce travail :

*À mon père **Anter**, qui m'a encouragé toute au long de ma vie.*

*À ma mère **Aïcha**, qui a toujours consenti pour moi les plus durs sacrifices.*

*À ma chère sœur **Ikram**.*

*À mes cher frères **Akrem** , **Mohammed** et **Abdelkhalek**.*

*A ma grand-mère **Mimi**.*

Pour son soutien indéfectible durant toutes ces années.

À toute ma famille, tous mes amis et mes collègues et toutes les personnes qui se reconnaître.

*A ma binôme : **Salsabil**, avec laquelle J'ai passée de longues années d'études .JE te dédie ce travail et je te souhaite que du succès dans ta vie.*

*Mes enseignants et mes amies "**Nacira et Imen**" de l'étude.*

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Roumaïssa

RESUME

Le but de ce travail est de préparer des dérivés des α -aminophosphonates *via* la réaction de *Kabachnik-Fields* dans des conditions éco-environnementales en utilisant un catalyseur de type solvants eutectiques profonds naturels NaDES, les dérivés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements dans des temps de réaction relativement courts sans travail post réactionnel.

Les méthodes spectroscopiques RMN¹H, ¹³C ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres aux produits synthétisés.

ABSTRACT

The purpose of this work is to prepare α -aminophosphonates derivatives via *Kabachnik-Fields* reaction in eco-environmental conditions using natural deep eutectic solvents (NaDES) as catalyst with, the synthesized derivatives are obtained in good yields and relatively reduced reaction time without any work-up reaction.

The NMR spectroscopic methods ^1H , ^{13}C were used to establish the specific structural characteristics of the synthesized products.

ملخص

الغرض من هذا العمل هو إعداد مشتقات α -aminophosphonates من خلال تفاعل *Kabachnik-Fields* في ظروف ملائمة للشروط البيئية باستخدام محفز من نوع المذيبات الطبيعية ذات الانصهار المعمم (NaDES)، المشتقات المركبة تم الحصول عليها بمرود جيد، في وقت تفاعل قصير و بدون عمل ما بعد التفاعل. استخدمت الطرائق الطيفية الرنين المغناطيسي النووي NMR البروتون 1 و الكربون 13، لتحديد الخصائص الهيكلية خاصة بالمنتجات المصنعة.

Liste des schémas

I. Réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	2
I.1 .Synthèse d'indole de Fischer dans les DESs	14
I.2. Réactions <i>de Clauson – Kaas et Paal – Knorr</i> médiées par DESs pour la synthèse de N-substitué pyrroles	15
I.3. Réactions de <i>Diels – Alderendo-exo</i> sélectives en présence des DESs	16
II.1. Synthèse des phosphonates par réaction de <i>Michaelis-Arbuzov</i>	20
II.2. Synthèse des phosphonates par réaction de <i>Michaelis-Becker</i>	20
II.3. Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction d' <i>Abramov</i>	21
II.4. Synthèse d'hydroxyphosphonates par réaction de <i>Pudovik</i>	21
II.5. Synthèse d' α -amino-phosphonates par réaction de <i>Pudovik</i>	21
II.6. Synthèse d' α -aminophosphonate par réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	22
II.7. Principales stratégies de synthèse des dérivés α -aminophosphonates	23
II.8. Réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	23
II. 9. Mécanisme proposé pour la réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	24
II.10. Réaction de <i>Pudovik</i> sur une imine chirale	25
II.11. Réaction de <i>Pudovik</i> catalysée par CdI ₂	25
II. 12. Réaction de <i>Mitsunobu</i>	25
II .13. Alkylation énantiosélective	26
II .13. Alkylation énantiosélective	30
III.2 . la réaction de <i>Kabachnik-Fields</i> en presence de ZrOCl ₂ ·8H ₂ O:Urea (1:5)	31
III.3 . Conditions opératoire modèles	34
III.4. Mécanisme proposé pour la formation des α -aminophosphonates en présence de NaDES	43

Liste des figures

I. Différents dérivés d' α -aminophosphonates avec différentes activités biologiques	2
I.1. Les caractéristiques des solvants verts	4
I.2. Structures chimiques d'accepteurs de liaisons hydrogène et de donneurs de liaisons hydrogène couramment utilisés dans la préparation des DESs	7
I.3. Diagramme de phases solide-liquide théorique d'un DES. La courbe verte correspond à la température de fusion	8
II.1. Classements des structures organophosphoré	18
II.2. Structure phosphonate / phosphate	19
II.3. Structures d' α -aminophosphonates à activité antitumorale	27
II.4. Structures d' α -aminophosphonates à activité antibactérienne	28
II.5. Différentes structures d' α -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase	29

Liste des tableaux

I.1. résumant les différents types de DES avec les formules générales et exemples	9
I.2. Polarité de plusieurs DES obtenue en utilisant le concept Reichardt's Dye 30	10
I.3. Composition des NaDES les plus utilisées dans la préparation des matériaux biodégradables	13
III.1. Composition et ratio molaire des différents NaDES synthétisés	32
III. 2. Screening des différents NaDES sur la synthèse de α -aminophosphonate	37
III. 3. Influence du ratio molaire sur la synthèse de α -aminophosphonate	38
III.4. Synthèse des α -aminophosphonates en presence de la catalyseur (Bétaine:Acide lactique)	39
III.5. Recyclage du catalyseur à l'échelle multi-grammes	41

Liste des abreviations et symboles

%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
°T	Température
Bét	Bétaine
CA	Acide citrique
CH ₃ CN	Acétonitrile
ChCl	Choline chloride
CHCl ₃	chloroforme
CDCl ₃	le chloroforme deutéré
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMSO	dimethyl de sulfoxyde
DCM	Dichlorométhane
DES	Deep eutectic solvent
d	doublet
dd	Doublet de doublet
Eq	Nombre d'équivalent grammes
ETOH	Ethanol
Gly	Glycérol
G	Gramme
H	heur
HBD	Hydrogen bond donor

HBA	Hydrogen bond acccpetor
Hz	Hertz
IL	Liquide ionique
J	Constante de couplage
M	Masse moléculaire
mmol	millimole
Min	Minute
m	Masse
MgSO ₄	Sulfate de magnesium
MeOH	Méthanol
MCRs	Réaction multi composants
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
Na ₂ CO ₃	carbonate de sodium
NADES	Naturel deep eutectic solvent
OA	Acide oxalique
OPS	Organophosphorés
q	quadruplet
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire de proton 1
RMN ³¹ C	Résonance magnétique nucléaire de carbone 13
RMN ³¹ P	Résonance magnétique nucléaire dephosphore 31

R_{dt}	Rendement
R_f	Rapport frontal
S	Seconde
SA	Acide succinic
T_f	Température de fusion
T_{amb}	température ambiante
TA	Acide tartrique
t	triplet
U	Urée
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
$ZnCl_2$	Zinc chloride

Table des matières

Introduction Générale :	1
Chapitre I: Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds naturels	
Introduction	4
I-Définition	6
II- Les types des solvants eutectiques	8
III- Propriétés physico-chimique	9
1. Point de fusion	9
2. Stabilité thermique et polarité	9
3. Toxicité et biodégradabilité	11
4. Propriétés de solvatation	11
A. Miscibilité des mélanges eutectiques profonds avec les solvants organiques	11
B. Miscibilité des mélanges eutectiques profonds avec l'eau	11
IV- Préparation du solvant eutectique profond	12
1) Méthode de préparation traditionnelle	12
2) Méthode de préparation par cryobroyage	12
3) Méthode de préparation par l'isotherme longue	12
V- Solvants eutectiques profonds naturels (NaDES)	12
V-Utilisation des DES en synthèse organique	13
1. La synthèse d'indole de <i>Fisher</i>	13
2. La synthèse des pyrroles	14
3. Réaction de <i>Diels-Alder</i>	15
Conclusion	16

Chapitre II: Aperçu bibliographique sur les α -aminophosphonates

Introduction et généralités	17
I. Les composés organophosphorés:	17
II. Les phosphonates	19
III. Réactions les plus célèbres pour accéder aux phosphonates	20
1. Réaction de <i>Michaelis-Arbuzov</i>	20
2. Réaction de <i>Michaelis-Becker</i>	20
3. Réaction de <i>Abramov</i>	20
4. Réaction de <i>Pudovik</i>	21
5. Réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	21
IV. 4- Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates	22

V. Activités biologiques	26
1 α -aminophosphonates comme agents antitumoraux	26
2 α -aminophosphonates comme agents antibactériens	27
3 α -aminophosphinates comme inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH.....	27
Conclusion	28

Chapitre III: Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

Introduction :	29
I- Préparation des NaDES	30
II- Conditions réactionnels envisagés	32
1. Caractérisation	33
III- Optimisation de conditions réactionnelles	35
IV- Effet du ratio molaire sur la synthèse de α-aminophosphonate	36
V- Synthèse d'une série de α -aminophosphonates.....	37
VI- Recyclage du catalyseurs et Evaluation du procédé à l'échelle multi-grammes	40
VII- Mécanisme réactionnel proposé	40
Conclusion	42
Conclusion Générale	43

Chapitre IV: Partie expérimentale

I-1 Notes techniques	44
L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant	44
Chromatographie	44
Résonance Magnétique Nucléaire RMN.....	44
III-2. Préparation des NaDES	44
Mode opératoire générale.....	44
III-3 Synthèses des α -aminophosphonates.....	44
Mode opératoire	44

Annexe

Introduction générale

Introduction Générale :

Pour répondre à la demande croissante de médicaments antibiotiques et de nouveaux principes actifs, l'industrie chimique doit développer de nouvelles méthodes de synthèse rapides, efficaces et respectueuses de l'environnement pour constituer une gamme de composés ayant un fort potentiel thérapeutique.

Les réactions multi composants (*MCRs*) occupent une place très importante en synthèse organique, car elles remplissent surtout les critères suivants : elles sont faciles à mettre en œuvre et économes en atomes. En outre, de nombreuses liaisons sont créées pour donner, avec de bons rendements, des composés polyfonctionnels à partir de trois réactifs ou plus, en incorporant la majeure partie des squelettes carbonés des molécules mises en jeu.

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 biologique¹, thérapeutique² et agricole³. Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs⁴ ou comme auxiliaires chiraux⁵.

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates qui sont connus comme analogues aux acides aminés ce qui leur donne un large spectre d'activité antitumoral⁶, antibactérien⁷ (*Figur1*).

¹(a) Akbas, H. Okumus, A. Kiliç, Z. Hökelek, T. Süzen, Y. Koç, L. Y. Açık, L. Çelik, Z. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 294, (b) Mudryk, Z. J. Perlinski, P. Antonowicz, J. Robak, D. *Mar. Pollut. Bull.* **2015**, *101*, 566.

²(a) Cupisti, A. Zadeh, K. K. *Seminars in Nephrology.* **2013**, *33*, 180; (b) Dabrzalska, M. Zablocka, M. Mignani, S. Majoral, J. P. Maculewicz, B. K. *Int. J. Pharm.* **2015**, *492*, 266.

³Eddleston, M. Buckley, N. A. Eyer, P. Dawson, A. H. *The Lancet.* **2008**, *371*, 597.

⁴(a) Kann, N. Rein, T. *Synthesis.* **2003**, 579; (b) Bricklebank, N. *OrganophosphorusChem.* **2003**, *33*, 289.

⁵(a) Molt, O. Schrader, T. *Synthesis.* **2002**, 2633; (b) Jiang, X. Minnaard, A. J. Hessen, B. Feringa, B. L. Duchateau, A. L. L. Andrien, J. G. O. Boogers, J. A. F. de Vries, J. G. *Org.Lett.* **2003**, *5*, 1503.

⁶Huang, X. C. Wang, M. Pan, Y. M. Tian, X. Y. Wang, H. S. Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5283.

⁷NarayanaReddy, M. V. Siva Kumar, B. Balakrishna, A. Reddy, C. S. Nayak, S. K. Reddy, C. D. *ARKIVOC.* **2007**, *xv*, 246.

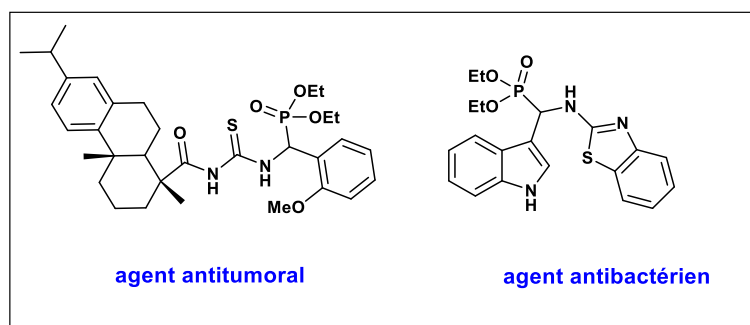


Figure.1 : Différents dérivés d' α -aminophosphonates avec différentes activités biologiques.

Les α -aminophosphonates ont été largement préparés en synthèse organique par la réaction de Kabachnik-Fields⁸, qui permet d'assembler trois composants *in one pot* en présence de différents catalyseurs (**schéma 1**).

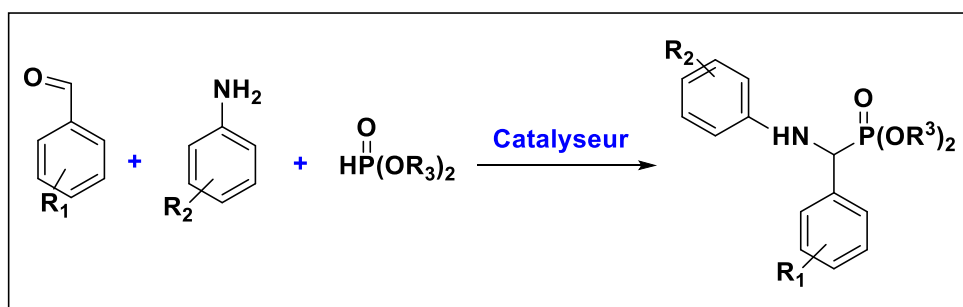


Schéma 1: Réaction de Kabachnik-Fields

Les différentes méthodes de synthèse décrites dans la littérature montrent des inconvénients majeurs qui ce sont : le taux de rendement qui reste assez modestes, l'utilisation de temps long, quantité stœchiométrique du catalyseur, température élevée et l'utilisation de grandes quantités de solvants organiques dangereux pour l'environnement. C'est pour cela que le travail réalisé dans ce stage de master a consisté à développer une nouvelle méthode simple et efficace, mettant en jeu un catalyseur biodégradable de type solvant eutectique profond (DES) pour accéder aux α -aminophosphonates, dans les conditions de *la chimie verte*⁹; quantité catalytique du catalyseur, sans solvant, température ambiante et dans un temps courts.

⁸ a) E. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 195 274, 1528, b) M.I. Kabachnik.; T.Y. Medved. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689.

⁹ a) P.T. Anastas.; N. Eghbali. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301, b) P.T. Anastas.; P.T. Li, *Water as a green solvent* (Wiley, Hoboken, **2010**), c) P.T. Anastas, *J.C. Warner, Green chemistry: theory and practice* (Oxford University Press, New York, **1998**)

Introduction Général

Le travail que nous présentons dans ce manuscrit est composé de trois chapitres :

- Le premier chapitre de ce travail introduira la notion des solvants eutectiques profonds. Nous apercevons quelques réactions décrites dans la littérature en utilisant ce type de milieux réactionnels.
- le deuxième chapitre sera présenté quelques généralités sur les phosphonates ainsi que les principales voies d'accès aux α -aminophosphonates qui sont décrites dans la littérature.
- Le chapitre suivant sera consacré à la synthèse des α -aminophosphonates en utilisant une nouvelle méthodologie sous les conditions de la *chimie verte* selon la réaction de *Kabachnik-Fields* mettant en jeu les solvants eutectiques profonds naturels (NaDES).
- Enfin, le protocole expérimental sera comme un quatrième volet de ce mémoire.

L'annexe présentée les analyses spectrales usuelles des produits synthétisés.

Chapitre I

**Aperçu bibliographique
sur les solvants eutectiques
profonds naturels**

Introduction

La synthèse organique a un objectif essentiel, la découverte de nouvelles molécules et la mise au point de nouveaux procédés de préparation. Pour qu'une synthèse soit rentable et propre, elle doit satisfaire partiellement à certaines exigences. Pour ce fait, il faut diminuer ou éliminer les quantités de solvants organiques en développant de procédés faisant appels à des solvants alternatifs¹⁰ à savoir l'utilisation de solvants de prédilection comme les liquides ioniques, l'eau¹¹ et les solvants eutectiques profonds(DES), des réactions sans solvants ou l'utilisation des catalyseurs réutilisable comme les solvants verts a cause leurs propriétés (**Figure.I.1**).



Figure. I.1: Les caractéristiques des solvants verts

La grande consommation de solvant organique caractérisé par une toxicité élevée a un impact néfaste sur l'environnement^{12,13}. De nombreux travaux de recherche se focalisent alors sur le développement de solvants organiques moins toxiques, provenant de matériaux organique renouvelables, avec de nouvelles propriétés afin de répondre aux objectifs du

¹⁰ T. Welton, *Proc. Math. Phys. Eng. Sci. R. Soc.*(2015) . 471, 2183.

¹¹ D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehada, P. J. Dunn. *Green Chem.*(2015). 18, 1,288-296.

¹² B. A. de Marco, B. S. Rechelo, E. G. Tócoli, A. C. Kogawa, H. R. N. Salgado, *Saudi Pharm. J.*(2019) 27, 1, 1 8.

¹³ F. P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, C. Robert McElroy, J. Sherwood, *Sustain. Chem. Process.*(2016),. 4, 1, 7.

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

5^{ème}(solvants et auxiliaires plus sécuritaires) et 7^{ème}(utilisation de matières premières renouvelables) principes de la chimie verte¹⁴. Ainsi, plusieurs types de solvants ont été étudiés durant ces dernières décennies, tels que les fluides supercritiques, les liquides ioniques et les solvants eutectiques profonds (DES)^{15,16}.

Les solvants de type " eutectique profond " ont été décrits comme une alternative sérieuse et économique que les liquides ioniques. Ces solvants issus du mélange de molécules interagissant fortement entre elles par des liaisons hydrogène, conduisant à une forte diminution de la température de fusion, devenue bien inférieure à celles des composés de départ. Les DESs sont des solvants intéressants qui possèdent une pression de vapeur saturante négligeable, sont non inflammables et présentent généralement, une bonne stabilité thermique et chimique. Les DES peuvent être biodégradables, biocompatibles, d'origine naturelle.

La thématique des solvants eutectiques profonds (DES de l'anglais DeepEutecticSolvent) s'est imposée en 2003 suite à l'étude du groupe d'Abbott et al sur le DES formé de chlorure de choline (noté **ChCl**) et d'urée, parfois nommé Reline¹⁷. Encore aujourd'hui, la Reline est le DES le plus étudié et le plus utilisé dans les laboratoires. Ces solvants sont souvent considérés verts et peu coûteux, de plus biodégradables^{18,19}. Les DESs sont également faciles à préparer, puisqu'il suffit de mélanger les composés tout en chauffant au-dessus de la température de fusion des produits purs, ainsi aucune étape de purification n'est nécessaire^{19,20}.

¹⁴P. Anastas et N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* (2010).39, 1., 301- 312.

¹⁵D. Prat, J. Hayler, et A. Wells, *Green Chem.* (2014). 16, 10., 4546- 4551

¹⁶H. C. Erythropel, J. B. Zimmerman, T. M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. H. Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, P. T. Anastas, *Green Chem.* (2018). 20, 9,1929 -1961

¹⁷A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.*(2003) . 0, 1, . 70-71.

¹⁸D. V. Wagle, H. Zhao, G. A. Baker, *Acc. Chem. Res.* (2014) 47, 8, 2299 -2308

¹⁹Q. Zhang, K. D. O. Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*(2012) . 41, 21, 7108- 7146.

²⁰E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.*(2014) . 114, 21. 11060- 11082.

I- Définition

La définition du DESs est toujours en débat et sont généralement considéré comme un mélange de composés avec des points de fusion beaucoup plus bas que les composés purs. Typiquement, les DES sont formés à partir de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène (**HBD** et **HBA**). La notation la plus couramment rencontrée pour désigner les DESs est (**HBD:HBA**)¹⁹. Les interactions développées entre ces composés permettent d'obtenir un produit possédant une température de fusion bien plus basse que celle des deux composés initiaux pris individuellement Selon *Abbott et al.*

Les DESs les plus étudiés sont généralement composés de sels d'ammonium quaternaire (HBA), notamment le chlorure de choline^{19,21}, Ces dernières années, il est devenu possible de trouver de nouveaux HBA, tels que des acides aminés ou des molécules utilisées dans les médicaments, comme l'ibuprofène^{22,23}. (**Figure I.2**)

²¹G. García, S. Aparicio, R. Ullah, M. Atilhan, , *Energy Fuels*.(2015) . 29, 4, 2616-2644.

²²M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* (2013). 52, 11,3074-3085.

²³M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Green Chem.*(2012). 14, 8. 2153-2157.

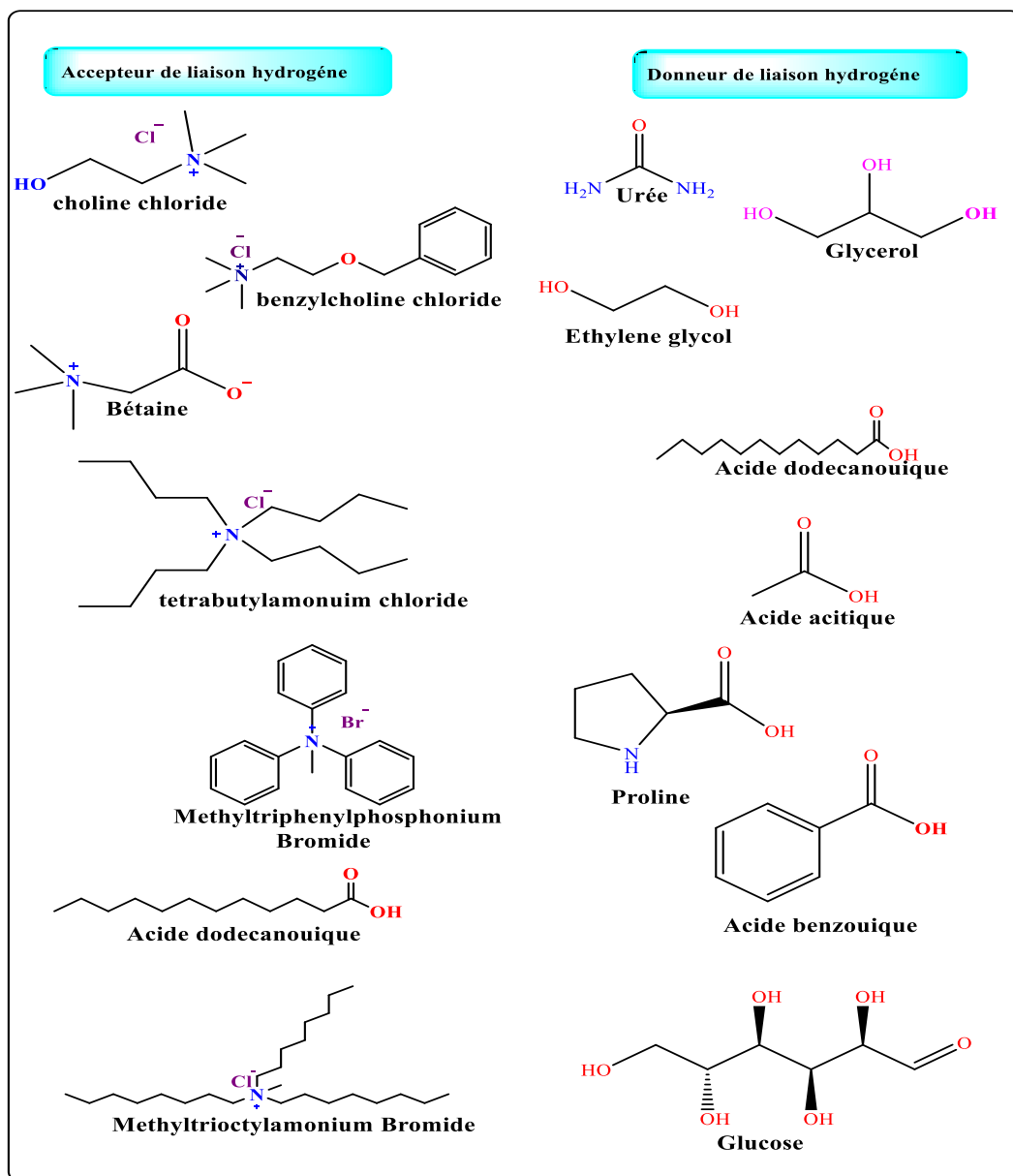


Figure. I. 2 : Différent des accepteur et des donneur de liaisons hydrogène couramment utilisés dans la préparation des DESs.

Un DES est généralement caractérisé par son diagramme de phase solide-liquide, et la **Figure I.3** représente le diagramme de phase théorique du DES. La composition correspondant la température de fusion la plus basse sur tout le diagramme de phase est la composition eutectique²⁴. De plus, le point eutectique correspond à la température du solvant et de l'eutectique dans la composition. Pour illustrer cette définition, on peut prendre l'exemple du DES formé à partir de chlorure de choline

²⁴E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.*(2014). 114, 21, 11060-11082

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

($T_{\text{fusions}} = 302^{\circ}\text{C}$) et d'urée ($T_{\text{fusion}} = 133^{\circ}\text{C}$) avec une composition co-cristalline de rapport molaire (1:2) ou 67% en moles (calculé en Urée) avec une température eutectique de 25°C , bien inférieure au composé pur²⁵. Il convient de noter que le terme DES est utilisé pour désigner toutes les *ratio* molaires possibles, et pas seulement les mélanges correspondant à la composition eutectique²⁵. (Figure I.3)

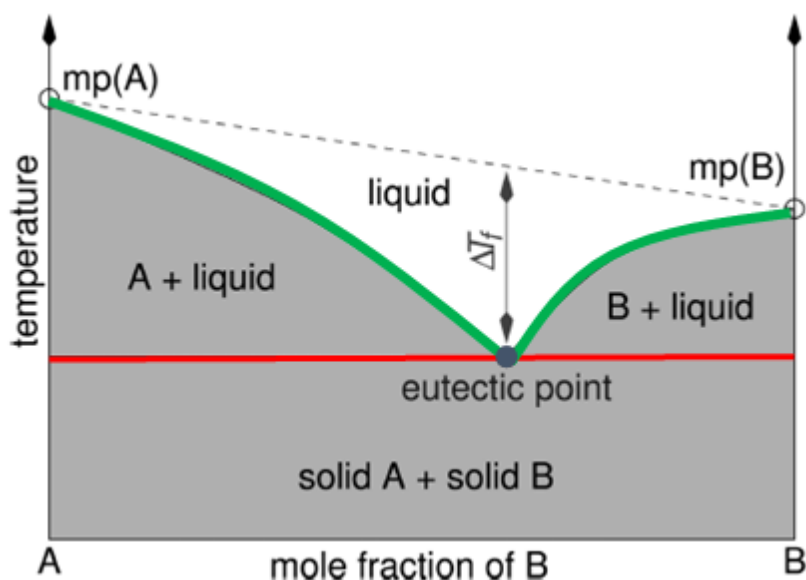


Figure. I.3: Diagramme de phases solide-liquide théorique d'un DES. La courbe verte correspond à la température de fusion

II- Les types des solvants eutectiques

Les DES peuvent être catégorisés en quatre classes selon leur nature chimique.²⁶

Type I : Mélanges des sels organiques et métalliques.

Type II : Mélanges des sels organiques et de métaux hydratés.

Type III : Mélanges de sels d'ammonium quaternaire et de composés possédant un groupement donneur de liaisons hydrogène.

IV : Mélanges de chlorures de métaux et de composés porteurs d'un groupement donneur de liaisons hydrogène.

²⁵X. Meng, K. Ballerat-Busserolles, P. Husson, J.-M. Andanson, , *New J. Chem.* (2016) . 40, 5, . 44-92, 44-99.

²⁶E.L.Smith,A.P. Abbott. K.S.Ryder, *Chem Rev.*(2014) .114, 11060–11082

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

Tableau I.1: les différents types de DES avec les formules générales et exemples.

Types	Formule générale	Termes
Type I	$\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zMCl}_x$	M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga, In
Type II	$\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zMCl}_x \cdot y\text{H}_2\text{O}$	M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe
Type III	$\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zRZ}$	Z = CONH ₂ , COOH, OH
Type IV	$\text{MCl}_x + \text{RZ} = \text{MCl}_{x-1}^+ \cdot \text{RZ} + \text{MCl}_{x-1}^-$	M = Al, Zn et Z = CONH ₂ , OH

Particulièrement, les solvants eutectiques de type III n'incluent pas de composé métallique et sont formés à partir d'une base de *Lewis* et d'un cation, principalement un sel organique quaternaire. Le principal intérêt des DESs de type III est qu'ils sont capables de solubiliser une large gamme de métaux de transition, mais aussi des polymères, tels que des polysaccharides^{27,28}, ils sont simple à préparer. Ils sont biodégradables et peu coûteux. Les molécules impliquées dans les DESs de type III sont de nature très variée, ce qui les rend plus nombreux que les DESs des autres types.²⁷

III- Propriétés physico-chimique

1. Point de fusion

Les DES sont caractérisés par des températures de fusion relativement basses. Comme mentionné précédemment, la nouvelle phase liquide est obtenue en mélangeant deux composés, qui, par association via principalement des liaisons hydrogène conduit à un mélange dont la température de fusion est très inférieure à celles des composés pris séparément.

2. Stabilité thermique et polarité

Des analyses thermogravimétriques de DES ont révélé une très grande stabilité thermique de ces solvants avec des températures de décomposition élevées notamment

²⁷ B.Zhang, G.Sudre, G.Quintard, A.Serghei, L.David, J.Bernard, E.Fleury, A.Charlot. *CarbohydratePolymers*. (2017).157.,586– 595.

²⁸ L.Verger, S.Corre, R.Poirot, G.Quintard, E.Fleury, A.Charlot, *CarbohydratePolymers*. (2014) .102,932–940.

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

supérieures à 200°C²⁹. La polarité de ces solvants a pu être mesurée par une relation de calcul des énergies libres de transferts déterminée, empiriquement par *Reichardt*. Cette méthode repose sur l'évolution des absorptions maximales d'un colorant de référence qui reflète l'effet du solvant sur la différence d'énergie entre les molécules à l'état fondamental et à l'état excité. Les valeurs de polarité des DESs données dans le Tableau(I.2), ont été obtenues en utilisant le concept appelé *Reichardt'sDye 30* ou *ET(30)*. La très forte polarité des DESs, en comparaison aux solvants moléculaires, peut une nouvelle fois s'expliquer par l'important réseau de liaisons hydrogène responsable de la formation de ces mélanges³⁰.

Tableau I.2: Polarité de plusieurs DES obtenue en utilisant le concept *Reichardt'sDye 30*.

Sel Cationique	Contre ion négative	Donneur Liaison Hydrogène	Ratio molaire	Polarité
Cholinium (Ch)	Cl ⁻	Acetamide	1:2	0.77
Cholinium (Ch)	Cl ⁻	Ethylene glycol	1:2	0.8
Cholinium (Ch)	Cl ⁻	Glycérol	1:2	0.84
Cholinium (Ch)	Cl ⁻	Urée	1:2	0.84
Ethyl ammonium (EA)	Cl ⁻	Acetamide	1:1.5	0.85
Ethyl ammonium (EA)	Cl ⁻	Ethylene glycol	1:1.5	0.88
Ethyl ammonium (EA)	Cl ⁻	Glycérol	1:1.4	0.93
Eau	-			1
Trimethylsilane	-			0
Methanol	-			0.76

²⁹Zhao H, Baker GA, Holmes S. *Org Biomol Chem.*(2011). 9, 6, 1908-1916.

³⁰Gorke JT, Srienc F, Kazlauskas RJ. *Chemical Communications.*(2008) . 10, 1235-1237.

3. Toxicité et biodégradabilité

La toxicité et la biodégradabilité de ce type de solvant vont dépendre quasi exclusivement des éléments qui le composent³¹. La toxicité et la biodégradabilité du DES ont été évaluées selon leur type, le DES de type III est moins toxique que le DES de type I ou de type II. Les DES de type III impliquent des HBD moins toxiques, tels que les amides ou les polyols, et ont donc un profil de sécurité plus élevé. Pour l'industrie alimentaire.³²

4. Propriétés de solvation

A. Miscibilité des mélanges eutectiques profonds avec les solvants organiques

Les DESs présentent des propriétés de solvation inhabituelles qui sont fortement influencées par les liaisons hydrogène intermoléculaires, entraînant une très grande affinité pour tous les composés susceptibles de donner des électrons ou des protons. De ce fait, les solvants protiques auront tendance à être miscibles avec les DESs ce qui est le cas avec le méthanol ou l'éthanol. Ces substances pourront donc être utilisées comme solvants d'analyse pour homogénéiser le milieu réactionnel en fin d'application.

En revanche, les solvants apolaires tels que l'hexane ou le toluène, qui sont incapables de créer ce type de liaison, seront complètement immiscibles avec les DESs. Il en est de même pour les solvants polaires conventionnels du type acétone, acétonitrile, ou encore THF qui bien qu'étant hydrophiles et accepteurs de liaison hydrogène n'auront qu'une très faible miscibilité avec les DESs. Ces solvants pourront alors être utilisés pour effectuer des systèmes biphasiques ou pour l'extraction de molécules³².

B. Miscibilité des mélanges eutectiques profonds avec l'eau

Les propriétés de solvation et cette affinité toute particulière pour les substances polaires protiques rendent la quasi-totalité des DESs très hygroscopiques.

C'est pourquoi des précautions doivent être prises pour minimiser l'absorption d'eau par ces solvants. Par exemple, un DES formé à partir de chlorure de cholinium et d'acide lévulinique est capable d'absorber en une heure plus de 8% en masse d'eau provenant de l'humidité ambiante.³³

³¹I. Juneidi, M. Hayyan, M. A. Hashim, *RSC Advances*. (2015), .5, 102, 83636–83647.

³²Durand, E., Solvants de type eutectiques profonds: nouveaux milieux réactionnels aux réactions de lipophilisation biocatalysées par les lipases, these. (2013), Université de Montpellier 2.

³³Maugeri Z, Dominguez De Maria P. *RSC Advances*. (2012) . 2, 2, 421-42.

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

Néanmoins, cette caractéristique peut faire de ces solvants un matériel peu coûteux et biodégradable comme absorbeur d'humidité. L'affinité de ce type de solvant avec l'eau a été mise en avant dans de nombreuses expériences basées sur les propriétés physiques et thermodynamiques.³⁴

IV-Préparation du solvant eutectique profond

Trois méthodes sont utilisées pour préparer les solvants eutectiques :

1) Méthode de préparation traditionnelle

La technique traditionnelle consiste à mélanger les composés purs, en les chauffant au-dessus de la température de fusion des composés purs, jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène transparent.

2) Méthode de préparation par cryobroyage

La deuxième méthode de préparation des mélanges est le broyage cryogénique. Cette méthode consiste à mélanger des poudres à froid pour obtenir un mélange homogène 100% amorphe, sans passer par une phase liquide. Ce qui permet de ne pas avoir à cristalliser les mélanges.

3) Méthode de préparation par l'isotherme longue

L'une des méthodes permettant d'augmenter la probabilité d'avoir une cristallisation est de placer le mélange à une température proche de la température eutectique et de laisser le mélange cristalliser lentement, nous appelons cette méthode l'isotherme longue.

V-Solvants eutectiques profonds naturels(NaDES)

Le NaDES comprend le DES composé de produits d'origine naturels tels que des acides, des sucres, des glucides, des alcools, des amines ou des acides aminés. Par conséquent, NaDES peut jouer un rôle important dans les organismes vivants en tant que milieu alternatif (par exemple l'eau) et donc dans différents produits naturels, ce qui a conduit à la découverte de NaDES dans plus de 100 ingrédients naturels^{35,36}.

³⁴Leron RB, Li MH. *ThermochimicaActa*.(2012). 530, 52-57.

³⁵Y.Dai,G.J.Witkamp,R.Verpoorte, Y.H.Choi*FoodChemistry*.(2015) .187,14–19

³⁶Y.H.Choi,J.vanSpronsen,Y.Dai,M.Verberne,F.Hollmann,I.W.Arends,G.J.Witkamp, R.Verpoorte,*Plant Physiology*. (2011).156,.4,.1701–1705.

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

Le concept de solvant eutectique profond naturel (NaDES) a été développé en observant la diversité des métabolites en excès dans les ressources naturelles et l'apparition de certains mélanges eutectiques naturels³⁷.

La littérature décrit³⁸ les NaDES les plus utilisés surtout dans le domaine de la préparation des matériaux biodégradables et qui sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau I-3**)

Tableau I.3: Composition des NaDES les plus utilisées dans la préparation des matériaux biodégradables.

DES	HBD	HBA	Ratio	Eau
ChCl:U	Choline chloride	Urée	1:2	0.33
ChCl:G	Choline chloride	Glycérol	1:2	0.05
ChCl:EG	Choline chloride	Ethylène glycol	1:2	0.06
ChCl:Lev	Choline chloride	Acide lévulinique	1:2	0.05

V-Utilisation des DESs en synthèse organique

Les mélanges eutectiques peuvent également être utilisés avec succès comme milieux réactionnels et/ou catalyseurs pour la synthèse de molécules organiques. On cite par exemple :

1. La synthèse d'indole de Fisher

La synthèse d'indole Fisher est acido-catalysée, utilisant des acides de Lewis dans des solvants toxiques, souffert de certains inconvénients tels que des temps de réaction prolongés et des rendements faibles, surtout lorsque des aldéhydes aromatiques substitués ont été utilisés.

³⁷Choi YH, van Spronsen J, Dai Y, Verberne M, Hollmann F, Arends IW, Witkamp GJ, Verpoorte R. *Plant Physiol.* (2011), 156:1701–1705.

³⁸Yang Liu, J. Brent Friesen, James B. McAlpine, David C. Lankin, Shao-Nong Chen, Guido F. Pauli. *J Nat Prod.* (2018), 81(3): 679–690.

Chapitre I Aperçu bibliographique sur les solvants eutectiques profonds

D'autres méthodes ont été développées, en particulier au cours des dernières années, dans le but d'améliorer les résultats et de surmonter ces problèmes. La littérature décrit l'utilisation d'un solvant eutectique ($\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$) comme catalyseur afin de préparer une variété d'indole avec de bons rendements et dans des temps de réaction relativement réduit par rapport les méthodes conventionnelles.³⁹ (Schéma I.1)

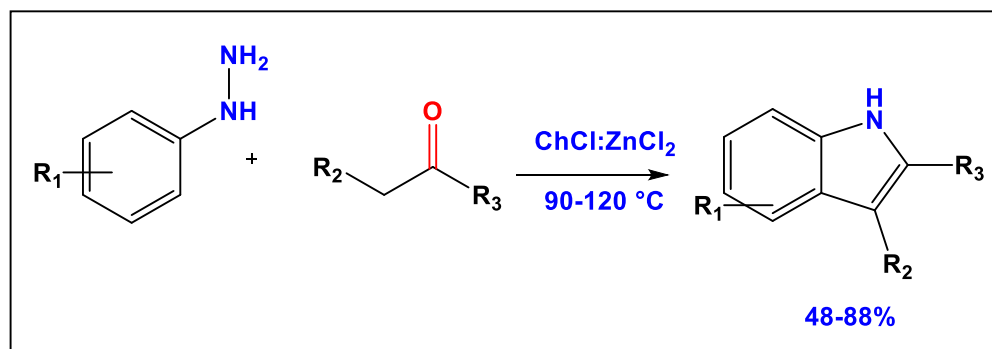


Schéma I.1: Synthèse d'indole de Fischer dans les DES

2. La synthèse des pyrroles

Les deux DES ChCl : Acide tartrique et $\text{ChCl}:\text{ZnCl}_2$ sont utilisés comme des catalyseurs très efficaces dans les réactions de *Clauson-Kaas* et *Paal-Knorr* pour la synthèse de pyrrole *N*-substitué, ce qui affecte considérablement l'évolution de la réaction en terme temps, température et rendement (schéma I.2)^{40,41}.

³⁹ Calderon Morales, R. Tambyrajah, V. Jenkins, P.R. et al. *Chem. Commun.* (2004). 158–159.

⁴⁰ Wang, P., Ma, F., Zhang, Z. *J. Mol. Liq.* (2014). 198: 259–262.

⁴¹ Shaibuna, M., Theresa, L.V., Sreekumar, K. *Catal. Lett.* (2018).148: 2359–2372.

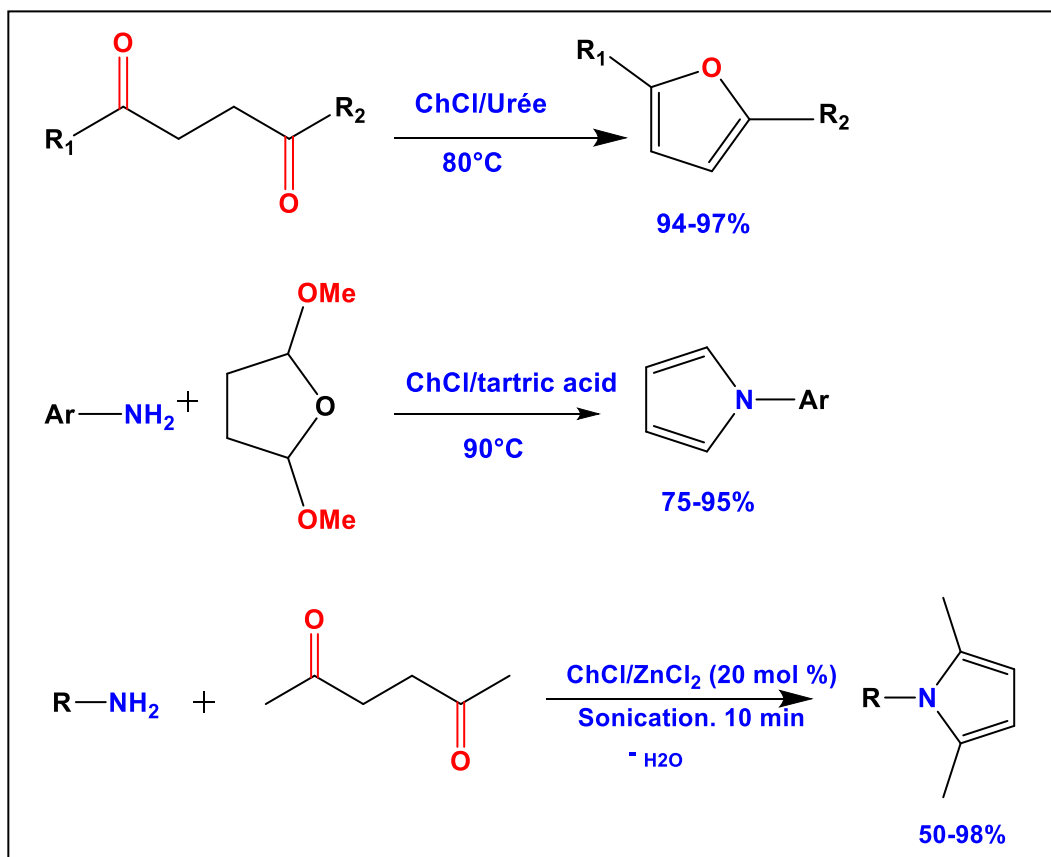


Schéma I.2: Réactions de Clauson – Kaas et Paal – Knorr médiées par DES pour la synthèse de N- substitués pyrroles.

3. Réaction de Diels-Alder

Différents DES ont été utilisés comme catalyseurs et milieux réactionnels dans la réaction de *Diels-Alder* permettant le couplage carbone-carbone avec une efficacité très remarquable de point de vue rendement et stéréosélectivité^{42,43}. (schéma I.3)

⁴²A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, H. Munro, R. K Rasheed V. Tambyrajah, *ChemCommun.*(2002)

⁴³Imperato, G., Eibler, E., Niedermaier, J., König, B. *Chem. Commun.* (2005). 0: 1170–1172

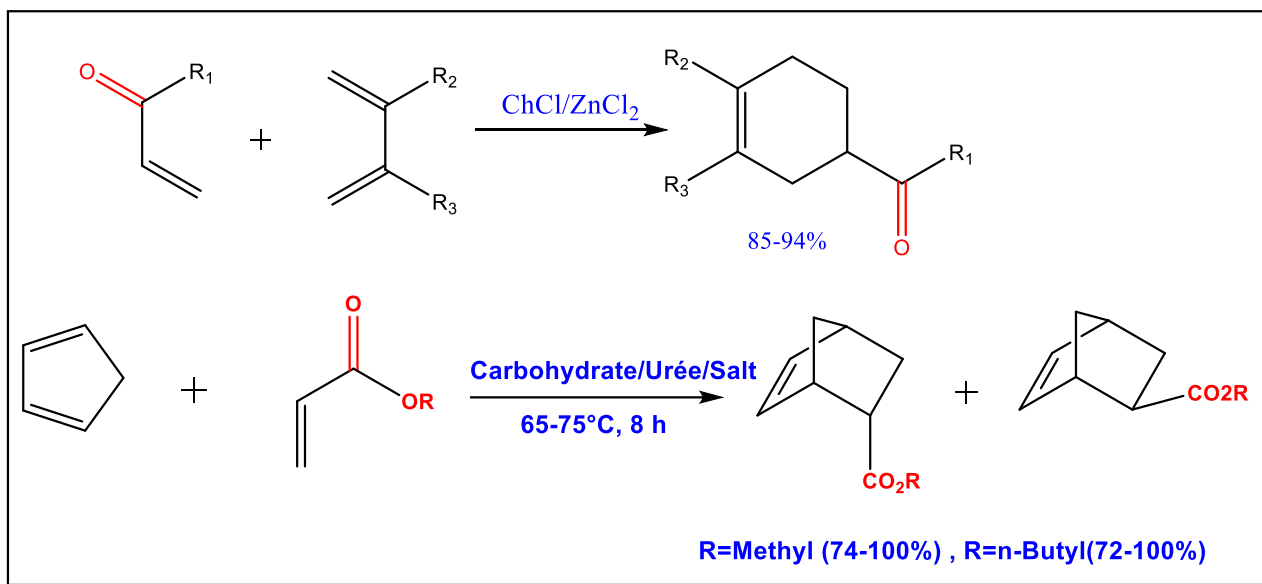


Schéma I.3: Réactions de Diels – Alderendo-exo sélectives en présence des DES.

Conclusion

Cette revue bibliographique montre qu'au cours des 20 années qui se sont écoulées depuis la première description du DESs, l'intérêt pour le DES a considérablement augmenté. Cependant, les différences chimiques entre les solvants organiques font que les domaines d'application des DESs trouvés jusqu'à présent un essor très important surtout en synthèse organique. Les DESs fournissent une alternative viable aux technologies existantes, de sorte que l'application et l'expansion de ces processus ont reçu une attention considérable. Il existe un grand potentiel à l'avenir pour élargir les types de sels et de donneurs de liaisons hydrogène utilisés, augmentant ainsi encore les applications de ces solvants.

Chapitre II

**Aperçu bibliographique sur
les α -aminophosphonates**

Introduction et généralités :

Les chimistes doivent continuer de développer des nouveaux composés organophosphorés polyvalents qui jouent un rôle important dans la chimie organique synthétique moderne et la chimie médicale, ainsi des stratégies qui peuvent résoudre des problèmes synthétiques et répondre aux diverses questions écologiques et économiques.

Le phosphore est un élément largement répandu dans la nature, il constitue environ 0,1% du nombre total d'atome de l'écorce terrestre et on lui connaît un seul isotope stable. Le phosphore est iso électronique de l'azote au point de vue de sa couche de valence, il a la capacité à former des composés hypervalents et de faire des liaisons avec des métaux pour faire des complexes à cause des orbitales(d) vides qui acceptent facilement des électrons provenant de bons donneurs. Ainsi que leur fort caractère oxophile, qui augmente leur réactivité en synthèse organique. Il est important de noter le rôle majeur du phosphore dans la stabilité de la charge négative en position α des ylures qui peuvent jouer le rôle d'un nucléophile pour préparer des oléfines *via* la réaction de *Wittig* et celle de *Wittig-Horner* en utilisant des phosphonates.

I. Les composés organophosphorés:

Les organophosphorés (OPS) sont des composés qui portent au moins un atome de phosphore, ils se répartissent en différentes classes selon le degré d'oxydation du phosphore, aussi la nature des substituants et le nombre de liaisons liés au phosphore.⁴⁵ Parmi celles-ci on retrouve (**Figure II.1**):

- Composés pentavalents tétra coordonnés du phosphore P(V).
- Composés trivalents du phosphore P(III).
- Ainsi l'ylure de phosphore et le sel de phosphonium.

Les propriétés physico-chimiques et la toxicité des composés organophosphorés sont très différentes, et cela dépend de la modification structurelle de ces composés. Actuellement, les composés organophosphorés constituent une classe importante dans la

⁴⁵R.Engel,J .IolaniCohen.“*Synthesis of carbon phosphorus bonds*”, ISBN 0-8493-1617-0,QD305.P46E542003

Chapitre II: généralités sur les α -aminophosphonates

composition des médicaments qu'agents antioxydants,⁴⁶ antibiotiques,⁴⁷ inhibiteurs enzymatiques,⁴⁸etc.

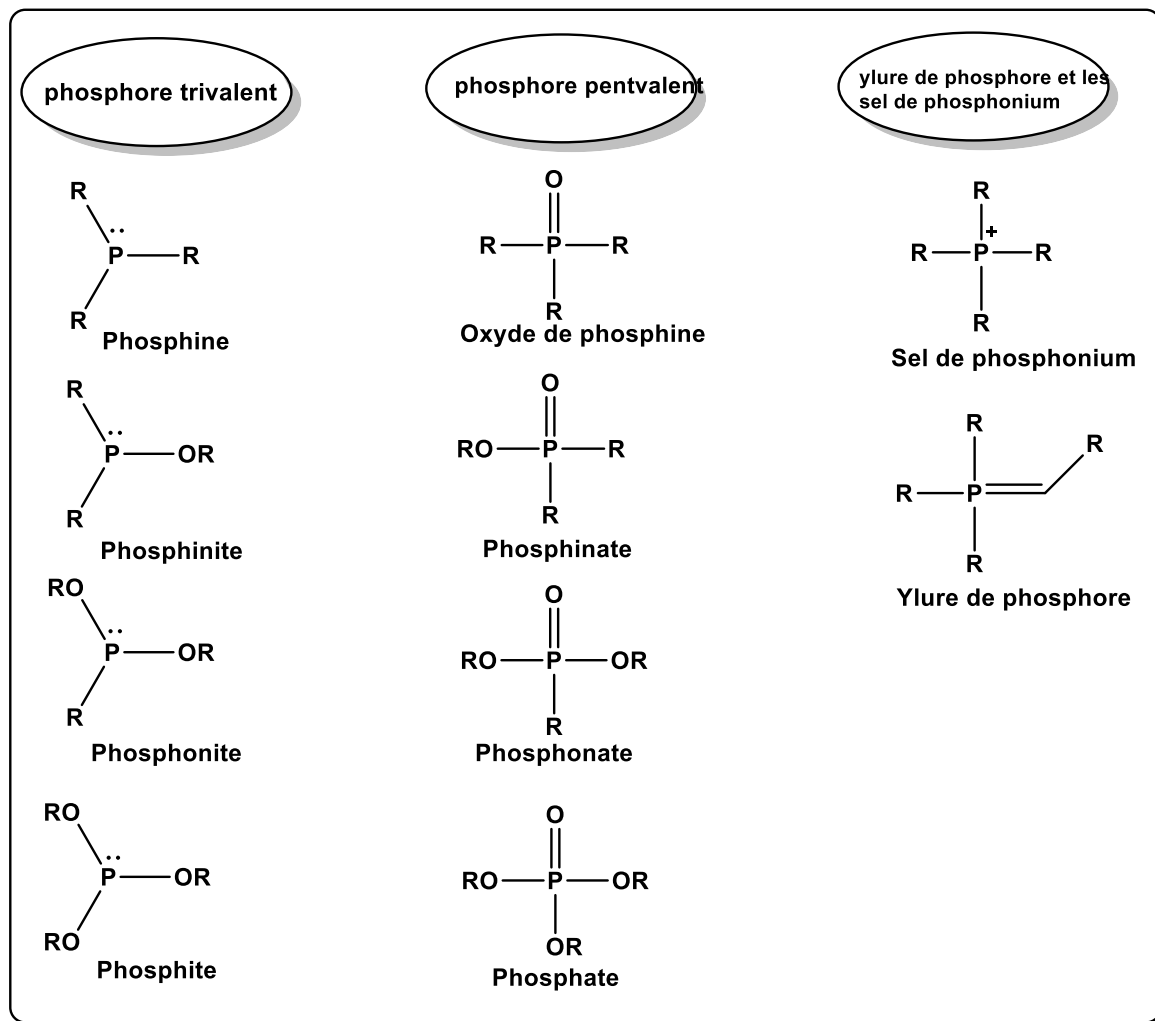


Figure II.1: Classements des structures organophosphorés.

Parmi ces différents classements d'organophosphorés, nous nous sommes intéressés à la famille des phosphonates (ou esters phosphoniques) dont le phosphore est dans son état d'oxydation le plus élevé.

⁴⁶ a) J. Hall, C. H. Hassall, S.W. Holmes, R.W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature*. (1978), 272, 56; b) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, R.W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Agents chem.* (1979), 15, 684.

⁴⁷ a) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* (1989), 32, 1652; (b) D. Skropeta, R. Schwoerer, R.R. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2003), 13, 3351.

⁴⁸ a) A. K. Bhattacharya, K.C. Rana, *Bioorg. Med. Chem.* (2011), 19, 7129; b) A.K. Bhattacharya, K. C. Rana, C. Pannecouque, E. DeClercq, *Med Chem* (.2012), 7, 1601.

II. Les phosphonates :

Les phosphonates sont des analogues des phosphates naturels, en remplaçant la liaison P-O par une liaison P-C plus stable ce qui empêche leur hydrolyse par les phosphatase (**Figure II.2**).⁴⁹ Ces deux dérivés ont des propriétés chimiques et biologiques différentes, ce qui leur confère des applications biologiques et pharmacologiques importantes.

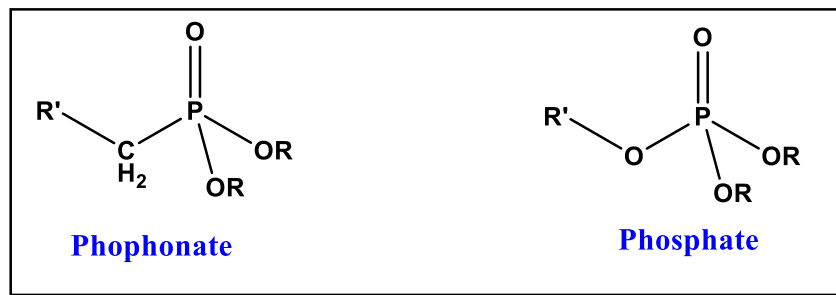


Figure II.2: Structure phosphonate / phosphate

Les phosphonates ont été extraites des aquatiques, des animaux terrestres et des micro-organismes. Plus tard un nombreux de dérivés de phosphonate sont été synthétisés par différentes méthodes.⁵⁰ Les phosphonate sont des applications très répandues, principalement dans l'agriculture comme herbicides, insecticides, et régulateurs de la croissance des plantes.⁵¹ Enter mes de réactivités, les phosphonates donnent lieu à une gamme diverse de réactions qui permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités, notamment à la fois à la synthèse au laboratoire et dans la production industrielle.

⁴⁹R.Engel, *Chem. Rev.* (1977), 77, 349–367

⁵⁰a) S. Guezane-Lakoud, M. Merabet-Khelassi, L. Aribi-Zouiouèche, *Res. Chem. Intermed.* (2016), 42, 4403; b) S. Sobhani, A. Vafae, *Synthesis* (2009), 1909; c) O. I. Kolodiazhnyi, V. P. Kukhar A. O. Kolodiazhna, *Tetrahedron: Asymmetry* (2014), 25, 865; d) M. Bedolla Medrano, E. Hernandez-Fernandez, M. Ordóñez, *Synlett* (2014), 1145; e) J. A. Mehraban, M. S. Jalali A. Heydari, *Chem. Pap.* (2018), 1–9.

⁵¹a) R. Hirschmann, A. B. Smith, C. M. Taylor, P. A. Benkovic, S. D. Taylor, M. Yager, P. A. Sprengler .S. J. Benkovic, *Science* (1994), 265, 234–237; b) J. Grembecka, A. Mucha, T. Cierpicki and P. Kafarski, *J. Med. Chem.* (2003), 46, 2641–2655; c) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* (1994), 116, 9377–9378; (d) U. Groth, L. Lehmann, L. Richter, U. Schollkopf, *Heterocycles* (1993), 4, 427–431; (e) L. Maier, H. Sporri, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* (1991), 61, 69–75

Chapitre II: généralités sur les α -aminophosphonates

III. Réactions les plus célèbres pour accéder aux phosphonates :

1. Réaction de Michaelis-Arbuzov:

La réaction de *Michaelis-Arbuzov*⁵² est une réaction qui se fait entre un trialkylphosphite et un halogénure d'alkyle conduisant à la formation d'un phosphonate (**Schéma II.1**).

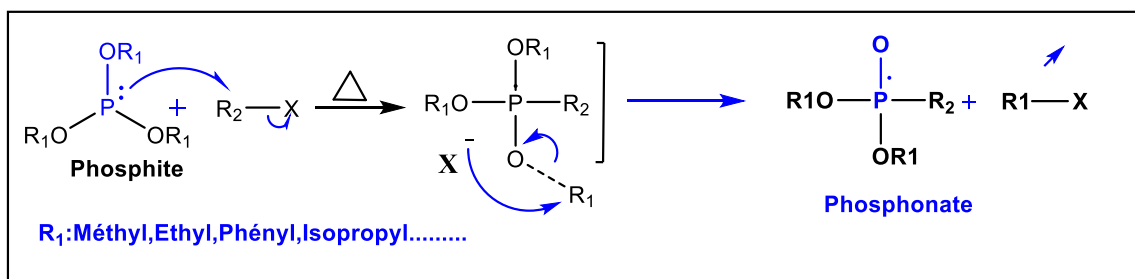


Schéma II.1: Synthèse des phosphonates par réaction de Michaelis-Arbuzov

2. Réaction de Michaelis-Becker:

Dans cette réaction, une base doit être utilisée dans un solvant anhydre pour arracher le proton de diéthylphosphite pour enrichir leur caractère nucléophile. Ce dernier attaque l'halogénure d'alkyle en conduisant aux phosphonates⁵³ (**Schéma II.2**).

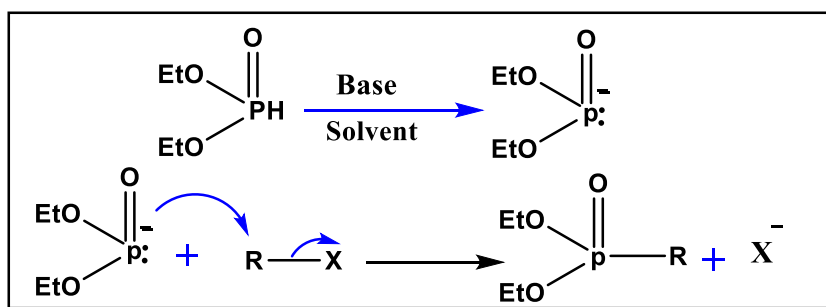


Schéma II.2: Synthèse des phosphonates par réaction de Michaelis-Becker

3. Réaction d'Abramov:

La réaction d'Abramov⁵⁴ consiste en l'addition d'un trialkylphosphite sur un dérivé carbonyle afin d'obtenir des α -hydroxyphosphonates (**Schéma II.3**).

⁵²A.E.J. Arbuzov, Russ. Phys. Chem. Soc. (1906), 38, 687.

⁵³A. Michaelis and T. Becker, Chem. Ber. (1897), 30, 1003

⁵⁴A.N. Pudovik, Doklady Akad. Nauk SSSR. (1952), 83, 865, Chem. Abstr. (1953), 47, 4300.

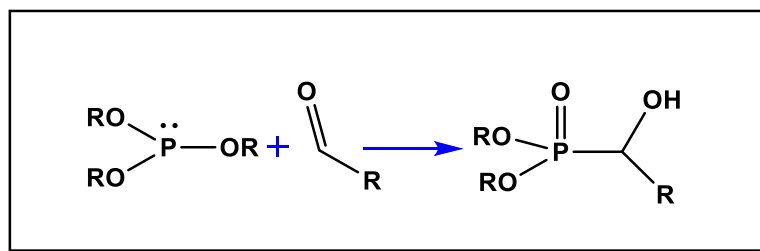


Schéma II.3: Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction d'Abramov

4. Réaction de Pudovik :

Cette réaction se traduit par l'addition d'un dialcylphosphite sur un dérivé carbonyle pour obtenir des α -hydroxyphosphonates⁵⁵ (Schéma II.4).

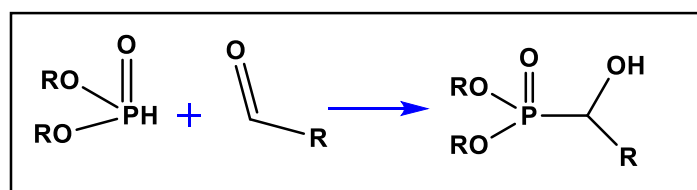


Schéma II.4: Synthèse d'hydroxyphosphonates par réaction de Pudovik

- ❖ Les α -aminophosphonates sont également synthétisés selon la réaction de Pudovik, à partir d'une imine qui fait réagir avec un dialcylphosphite (Schéma II.5).

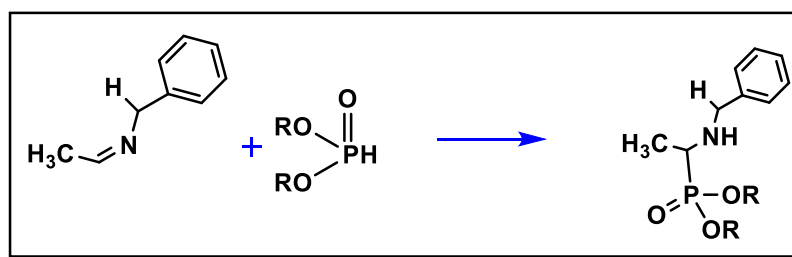


Schéma II.5: Synthèse d' α -aminophosphonates par réaction de Pudovik.

5. Réaction de Kabachnik-Fields:

La réaction de Kabachnik-Fields⁵⁶ permet de synthétiser des α -aminophosphonates par condensation de trois composants d'un aldéhyde, une aniline et un dialcylphosphite en une seule étape (Schéma II.6).

⁵⁵ (a) V.S. Abramov; Dokl. Akad. Nauk SSSR. (1950), 73, 487. Chem. Abstr. (1951), 45, 2855; (b) V.S. Abramov; Zh. Obshch. Khim. 1952, 22, 647. Chem. Abstr. (1953), 47:5351e.

⁵⁶ (a) M.J. Kabachnik, T. Medved. Izv. Akad. Nauk SSSR 1953, 1126; (b) M.J. Kabachnik, T. Medved. Izv. Akad. Nauk SSSR (1954), 1024; (c) E.K. Fields, J. Am. Chem. Soc. (1952), 74, 1528.

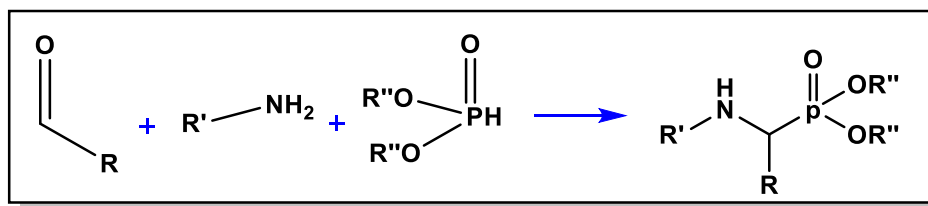


Schéma II.6: Synthèse d' α -aminophosphonate par réaction de Kabachnik-Fields

Dans ce qui suit, nous allons présenter les différentes méthodes permettant l'accès aux α -aminophosphonates qui sont décrites dans la littérature.

IV.4- Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates :

Une grande variété de méthodes est présentée dans la littérature pour la préparation des dérivés α -aminophosphonates^{57,58,59,60}. Les différentes stratégies sont résumées sur le schéma suivant.

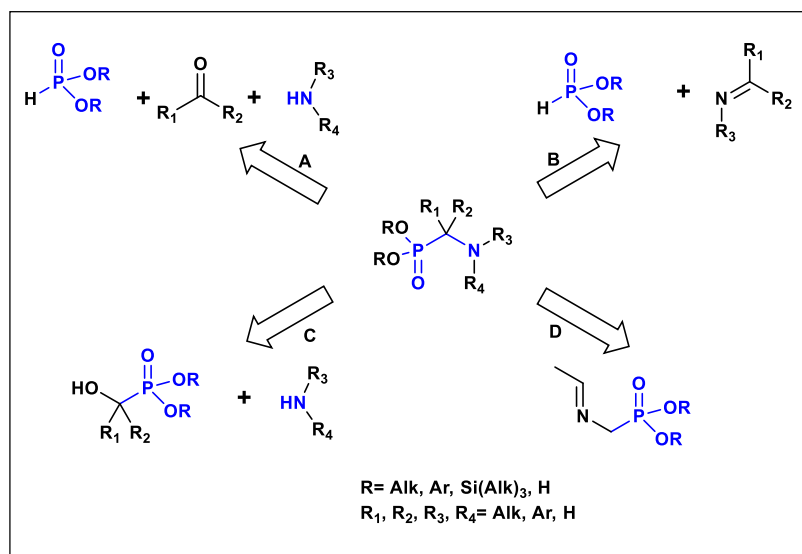


Schéma II.7 : Principales stratégies de synthèse des dérivés α -aminophosphonates

Au début des années 1950, Kabachnik⁶¹ et Fields⁶² ont montré indépendamment que la réaction d'une amine, d'un composé carbonyle et d'un phosphite de dialcylemène à la formation de

⁵⁷Kukhar, V. P. Russ. Chem. Rev. (1987), 56, 859.

⁵⁸Cherkasov, R. A. Russ. Chem. Rev. (1998), 67, 857.

⁵⁹Kukhar, V. P. Hudson, H. R. New York: Wiley. (2000), 634.

⁶⁰Syamala, M. Org. Prep. Proced. Int. (2005), 37, 409.

⁶¹Kabachnik, M. I. Medved, T. Y. Dokl. Akad. Nauk SSSR. (1952), 83, 689.

⁶²Fields, E. K. J. Am. Chem. Soc. (1952), 74, 1528. [9] Pudovik, A. N. Dokl. Akad. Nauk SSSR. (1952), 83, 865.

Chapitre II: généralités sur les α -aminophosphonates

dérivés α -aminophosphonates(voie A). Cette réaction porte aujourd'hui le nom de ses créateurs et est donc connue sous le nom de réaction de *Kabachnik-Fields*.

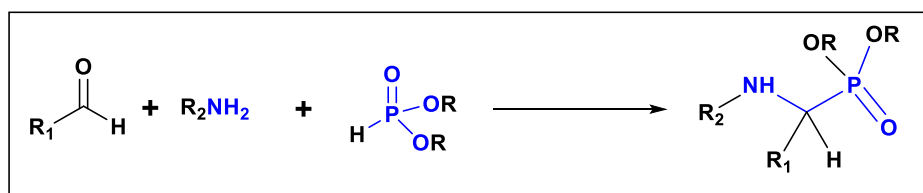


Schéma II.8: Réaction de Kabachnik-Fields

La gamme de composés qui peut être impliquée dans ce procédé est extrêmement large. La réaction peut être effectuée avec ou sans catalyseur, avec ou sans solvant. Il y a beaucoup d'exemples de cette réaction dans la littérature, son mécanisme dépend de la nature des substrats (**Schéma II.9**). L'amine et le composé hydrophosphorylé forment un complexe où un des deux partenaires peut réagir avec le composé carbonylé. Souvent, la basicité de l'amine permet de déterminer la voie que prend la réaction. Des amines peu basiques comme l'aniline, qui peuvent agir comme donneurs de proton dans des liaisons hydrogènes, favorisent la formation de l'imine, alors que les amines alkylées comme la cyclohexanamine ne forment pas d'imine⁶⁰.

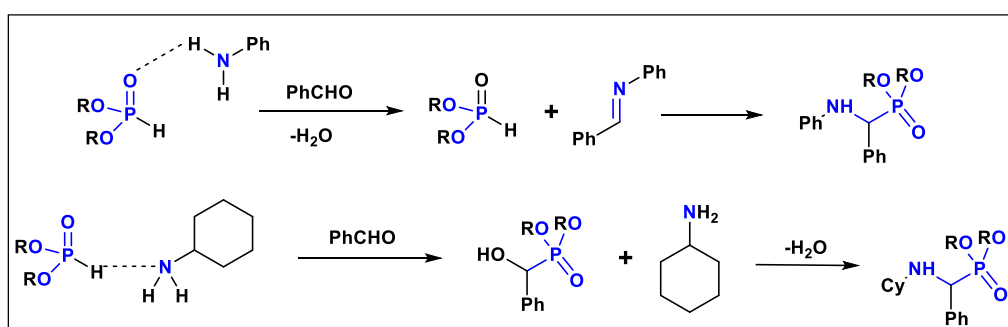


Schéma II. 9: les voies d'oxydation pour la réaction de Kabachnik-Fields

L'addition catalysée ou non-catalysée d'un composé hydrophosphorylé sur une imine est en fait une réaction de *Pudovik*(voie B). Beaucoup d'acides aminophosphoniques ont été obtenus par l'addition du phosphite de diéthyle sur une imine portant un groupement benzyle qui pourra être clivé par la suite par une réaction d'hydrogénation avec un catalyseur au palladium. Cette réaction peut être effectuée en présence des catalyseurs acides ou basiques ou juste en chauffant. Beaucoup d'exemples de cette réaction sont décrits dans la littérature et plusieurs revues y sont en partie consacrées^{59,60}.Voici un exemple de cette réaction appliquée

Chapitre II: généralités sur les α -aminophosphonates

à une imine chirale (**Schéma II.10**). L'aminophosphonate est obtenu par une réaction avec un excès de sel de sodium du phosphite de diéthyle en solution dans le phosphite de diéthyle avec un rendement de 98% et un excès diastéréomérique de (95%)⁶³. L'hydrogénation du groupement α -méthyl-benzyle et la déprotection du groupement phosphonate conduisent au dérivé aminophosphonique.

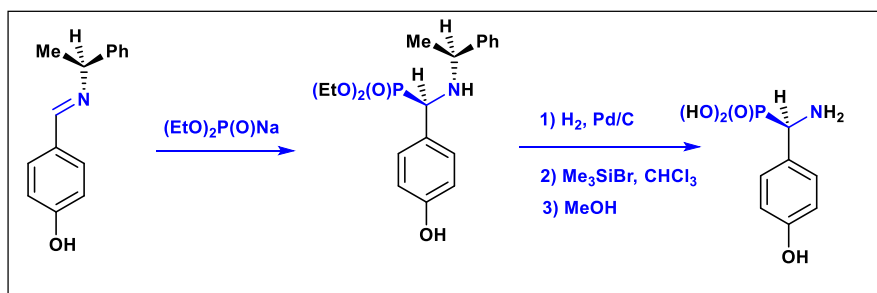


Schéma II.10: Réaction de Pudovik sur une imine chirale

La réaction de *Pudovik* peut aussi être activée par un acide de *Lewis* comme $ZnCl_2$, $PdCl_2$, $NiCl_2$, $LaCl_3$, $AlCl_3$ et CdI_2 . *Kabachnik et al.*⁶⁴ ont synthétisé différents aminophosphonates par une réaction de *Pudovik* catalysée par de l'iodure de cadmium (**Schéma II.11**).

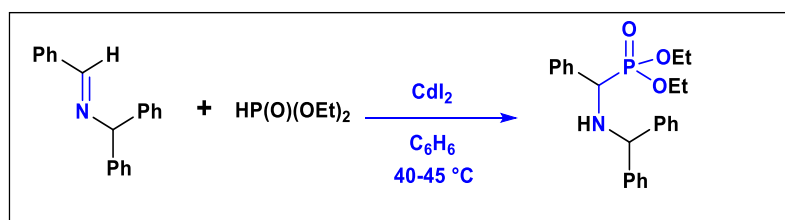


Schéma II.11: Réaction de Pudovik catalysée par CdI_2 .

La voie C'est l'amination nucléophile d'un hydroxyphosphonate. Elle peut être réalisée par une réaction de Mitsunobu, soit une réaction one-pot entre un alcool, un triphénylphosphine et un nucléophile comme l'azide (HN_3) (**Schéma II.12**)⁶⁵.

⁶³Cherenok, S. Vovk, A. Muravyova, I. Shivanyuk, A. Kukhar, V. Lipkowski, J. Kalchenko, V. *Org. Lett.* (2006), 8, 549.

⁶⁴Kabachnik, M. M. Ternovskaya, T. N. Zobnina, E. V. Beletskaya, I. P. Russ. *J. Org. Chem.* (2002), 38, 480.

⁶⁵Gajda, T. Matusiak, M. *Synth. Commun.* (1992), 22, 2193

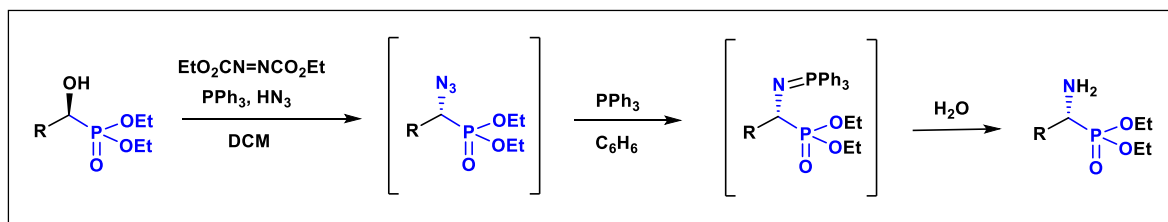


Schéma II. 12 : Réaction de Mitsunobu.

La première étape conduit à l'azoture correspondant avec une inversion de configuration. L'azoture est ensuite réduit en amine par traitement avec la triphénylphosphine et suivi par une hydrolyse avec un rendement entre 70 et 90%.

De nombreuses méthodes de synthèse des dérivés aminophosphoniques, basées sur la voie D, supposent que la combinaison d'un groupement phosphoryle, d'un carbone α et d'une amine soit utilisée comme synthon. La synthèse de l'aminophosphonique ciblé est alors effectuée par l'introduction des groupements fonctionnels désirés sur le carbone α ou/et sur l'atome d'azote ou/et sur l'atome de phosphore. La génération de carbanions sur les dérivés aminophosphonates et leur fonctionnalisation avec un agent électrophile approprié est une approche populaire pour la synthèse de dérivés aminophosphonates polyfonctionnalisés divers. Dans ces processus, une imine synthétisée à partir d'un dérivé aminophosphonique et d'un aldéhyde ou d'une cétone est souvent utilisée comme produit de départ.

L'alkylation énantiosélective de l'imine d'un dérivé du camphre est effectuée par traitement de l'imine avec du diisopropylamide de lithium et divers agents alkylants (**Schéma II.13**).⁶⁶

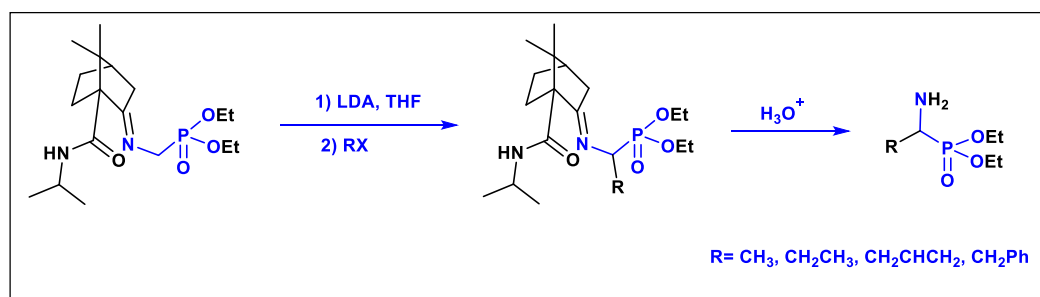


Schéma II.13: Alkylation énantiosélective

⁶⁶Cabella, G. Jommi, G. pagliarin, R. Sello, G. Sisti, *M. Tetrahedron.*(1995), 51, 1817.

Chapitre II: généralités sur les α -aminophosphonates

Les rendements sont de l'ordre de 70 % pour l'étape d'alkylation et de 60 à 70% pour l'étape d'hydrolyse. L'énantiosélectivité est faible lorsque R=Me (22%), moyenne lorsque R=Et (56%) et excellente lorsque R=CH₂-CH=CH₂ et CH₂Ph (91% et 99% respectivement).

V. Activités biologiques

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des esters α -aminophosphonates et des acides α -aminophosphoniques qui sont connus comme analogues des acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antibiotique⁶⁷, antibactérien^{68,69}, antiviral⁷⁰ et herbicide⁷¹.

1 α -aminophosphonates comme agents antitumoraux

Ces dernières années, plusieurs dérivés d' α -aminophosphonates ont montré une grande efficacité thérapeutique contre différentes tumeurs cancéreuses^{72,73}.

Parmi les nombreux exemples présents dans la littérature, *Huang et al.*⁷³ ont développé la synthèse d'une nouvelle série des α -aminophosphonates dérivés de l'acide déhydroabiétique (**Figure II.3**). Ces dérivés ont été examinés in vitro vis-à-vis des cellules tumorales. Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à celle de 5-fluorouracil (médicament anticancéreux utilisé comme référence).

⁶⁷Lejczak, B. Kafarski, P. Sztajer, H. Mastalerz, *P. J. Med. Chem.* (1986), 29, 2212.

⁶⁸Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, *P. J. Med. Chem.* (2003), 46, 2641.

⁶⁹Liu, W. S. Rogers, C. J. Fischer, A. J. Toney, M. D. *Biochemistry.* (2002), 41, 12320

⁷⁰Huang, J. Chen, R. *Heteroatom. Chem.* (2000), 11, 480.

⁷¹Chen, T. He, H. W. *J. Fluorine Chem.* (2006), 127, 291. 44 .

⁷²Ye, M. Y. Yao, G. Y. Pan, Y. M. Liao, Z. X. Zhang, Y. Wang, H. S. *Eur. J. Med. Chem.* (2014), 83, 116.

⁷³Huang, X. C. Wang, M. Pan, Y. M. Tian, X. Y. Wang, H. S. Zhang, Y. *bioorg. med. Chem. Lett.* (2013), 23, 5283.

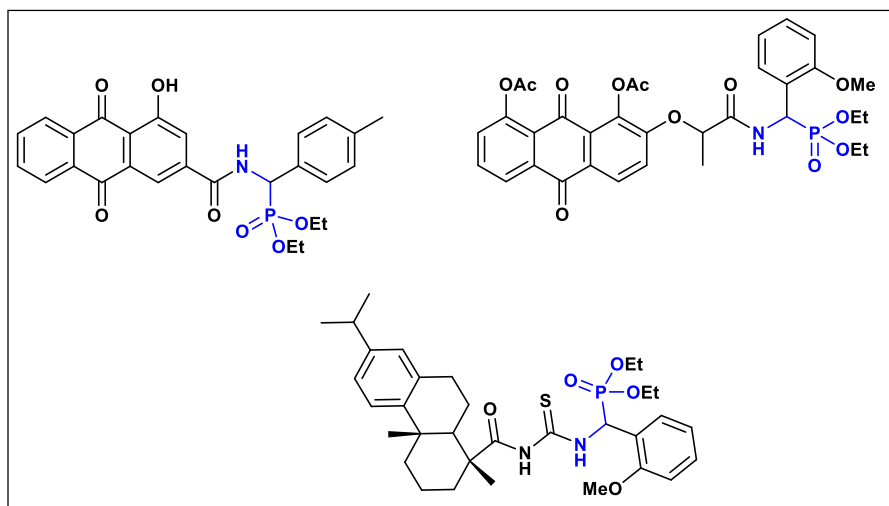


Figure II.3: Structures d' α -aminophosphonates à activité antitumorale.

2 α -aminophosphonates comme agents antibactériens

Récemment, une nouvelle série d' α -aminophosphonates a été synthétisée par NarayanaReddy *et al.*⁷⁴ (Figure II.4), et évaluée pour son activité antibactérienne in vitro vis-à-vis des bactéries à Gram positif (*Escherichia coli*) et à Gram négatif (*Staphylococcus aureus*). Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à la pénicilline (médicament utilisé dans le traitement d'infections bactériennes).

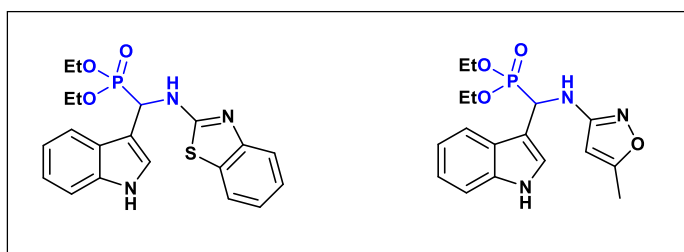


Figure II.4: Structures d' α -aminophosphonates à activité antibactérienne.

3 α -aminophosphonates comme inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le rétrovirus responsable du tristement célèbre syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Comme tous les rétrovirus, les inhibiteurs de protéases constituent une classe thérapeutique d'antirétroviraux, ils ont pour fonction de protéger l'organisme d'une activité protéolytique exogène en empêchant une cellule infectée de produire de nouvelles particules virales. Plusieurs dérivés d' α -

⁷⁴Narayana Reddy, M. V. Siva Kumar, B. Balakrishna, A. Reddy, C. S. Nayak, S. K. Reddy, C. D. *ARKIVOC*.(2007), xv, 246.

Chapitre II: généralités sur les α -aminophosphonates

aminophosphinates (**Figure II.5**) ont été testés pour leur activité inhibitrice de la protéase du VIH.⁷⁵

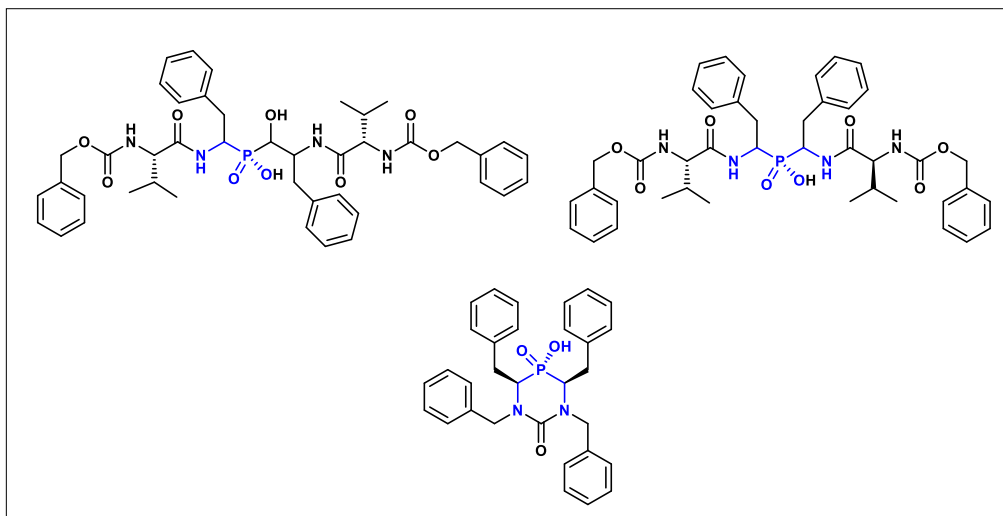


Figure II.5: Différentes structures d' α -aminophosphinates à activité inhibitrice de la protéase.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue quelques composés contenant le motif α -aminophosphonate qui a été créé dans le but de trouver de nouvelles biomolécules capables d'interagir sélectivement ou bien d'interférer avec les processus biologiques. Il paraît évident que la présence du motif groupement phosphonate dans différentes molécules génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes. L'objectif de ce travail est de synthétiser des α -aminophosphonates en utilisant une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement

⁷⁵(a) Stowasser, B. Budt, K. H. Jian-Qi, L. Peyman, A. Ruppert, *D. Tetrahedron Lett.* (1992), 33, 6625; (b) *US patent* 5663139, Sep 2, (1997); (c) Dreyer, G. B. AbdelMeguid, S. S. Zhao, B. Murthy, K. Winborne, E. Choi, J. W. DesJarlais, R. L. Minnich, M. D. Culp, J. S. Debouck, C. Tomaszek, T. A. Jr. Meek, T. D. *Biochemistry.* (1993), 32, 7972; (d) *World patent* 9200954, Jan 23, (1992); (e) *US patent* 5707979, Jan 13, (1998); (f) Cristau, H. J. HerveÂ, A. Virieux, *D. Tetrahedron.*(2004), 60, 877.

Chapitre III

**Synthèse des α -
aminophosphonates en
présence des NaDES**

Introduction :

Les organophosphorés constituent une classe importante de composés de grande activité dans différents domaines industriels, agricoles et médicales. Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates qui sont connus comme analogues aux acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité antibiotique⁷⁶, antibactérien^{77,78}, antiviral⁷⁹ et herbicide⁸⁰. Une diversité de méthodes de synthèse de ces composés a été développée. La réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields⁸¹, est particulièrement importante pour produire des α -aminophosphonates, cette réaction implique la condensation de trois composants : une amine primaire, un composé carbonylé et un dialcyle phosphite (Schéma III. 1)

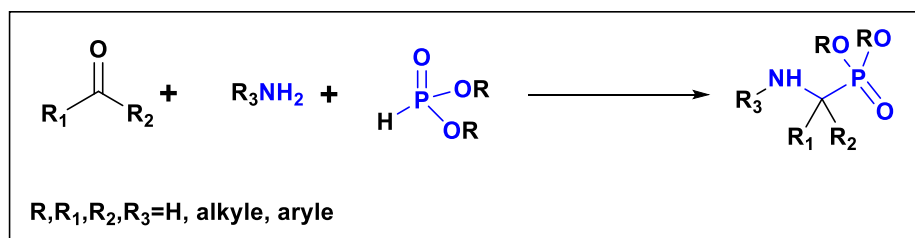


Schéma III.1: la réaction de Kabachnik-Fields

Depuis plusieurs années, différents rapports de recherche ont attiré l'attention sur cette réaction de synthèse catalysée par différents acides de Lewis : SnCl₄⁸², In(OTf)₃-MgSO₄⁸³, SiO₂-ZnCl₂⁸⁴, BF₃·OEt₂⁸⁵, et MgBr₂⁸⁶, FeCl₃⁸⁷ et YbCl₃⁸⁸. Généralement, la synthèse des dérivés d' α -aminophosphonate nécessite de travailler à des températures élevées ou d'utiliser des solvants ou catalyseurs toxiques comme les acides de Lewis. Jusqu'à aujourd'hui, une variété des DESs a été utilisé avec une grande efficacité pour les réactions multi composantes

⁷⁶ Lejczak, B. Kafarski, P. Sztajer, H. Mastalerz, *P. J. Med. Chem.* (1986), 29, 2212.

⁷⁷ Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, *P. J. Med. Chem.* (2003), 46, 2641.

⁷⁸ Liu, W. S. Rogers, C. J. Fischer, A. J. Toney, *M. D. Biochemistry.* (2002), 41, 12320.

⁷⁹ Huang, J. Chen, R. *Heteroatom. Chem.* (2000), 11, 480.

⁸⁰ Chen, T. He, H. W. J. *Fluorine Chem.* (2006), 127, 291.

⁸¹ (a) Kabachnik, M. I. Medved, T. Y. Dokl. Akad. Nauk SSSR. (1952), 83, 689; (b) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* (1952), 74, 1528.

⁸² Laschat, S. Kunz, *H. Synthesis.* (1992), 90.

⁸³ Ghosh, R. Maiti, S. Chakraborty, A. Maiti, D. *J. Mol. Catal. A.* (2004), 210, 53.

⁸⁴ Subba, R. D. Rasheed, S. Thaslim, B. S. K. Naga, R. C. Naresh, K. *Der PharmaChemica.* (2013), 5, 61.

⁸⁵ Ha, H. J. Nam, G. S. *Synth. Commun.* (1992), 22, 1143.

⁸⁶ Zon, J. *Pol. J. Chem.* (1981), 55, 643.

⁸⁷ Rezaei, Z. Firouzabadi, H. Iranpoor, N. Ghaderi, M. A. Jafari, R. Jafari, A. A. Zare, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* (2009), 44, 4266.

⁸⁸ Xu, F. Luo, Y. Q. Wu, J. T. Shen, Q. Chen, H. *Heteroatom. Chem.* (2006), 17, 389.

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

MCRs⁸⁹, mais malgré, toutes les études achevées de la réaction de *Kabachnik-Fields* rapportées dans la littérature, l'utilisation des DESs comme catalyseur dans la synthèse des α -aminophosphonates est peu décrit et surtout avec les DESs préparés au laboratoire.

*Shaibuna et al.*⁹⁰ ont examiné six DESs à base de sels de zirconium et cérium ($ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ et $CeCl_3 \cdot 7H_2O$) comme HBA avec trois HBD à savoir le glycérol, l'éthylène glycol et l'urée, les auteurs ont utilisé ces six DESs comme catalyseurs et milieux réactionnel pour la réaction de *Kabachnik-Fields* et ont obtenu des très bons résultats en termes rendements et temps de réaction en utilisant $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$:Urea avec un ratio molaire (1:5).

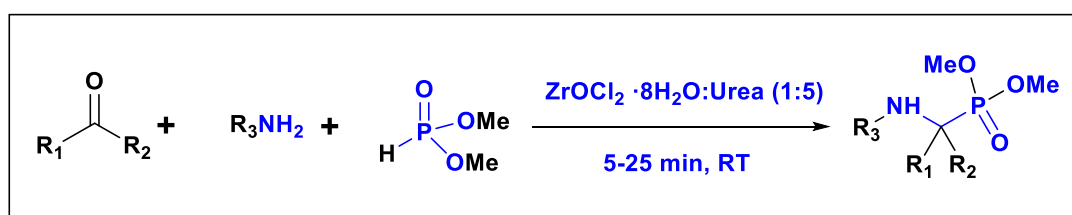


Schéma III.2 : la réaction de *Kabachnik-Fields* en présence de $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$:Uréé (1:5)

Encouragé par les travaux de *Shaibuna et al.*, on envisage que la réaction de *Kabachnik-Fields* pourrait être développée sous des conditions exemptées de solvants tout en utilisant un NaDES facile à préparer au niveau du laboratoire. Pour ce fait, nous avons choisi de travailler avec une méthode de synthèse propre, simple, et plus efficace en respectant les principes de la chimie verte, tout en utilisant des NaDES préparés au laboratoire et ne présentant aucune toxicité d'après la littérature.

➤ OBJECTIF D'ÉTUDE :

La catalyse est un domaine fortement positionné à l'interface entre recherche fondamentale et recherche industrielle, un catalyseur permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps et l'énergie, ainsi la catalyse demeure un outil adéquat, innovant et performant pour apporter des solutions. La catalyse est la clé de l'éco-compatibilité.

L'utilisation des NaDES autant que catalyseur offre la possibilité de synthétiser une variété d' α -aminophosphonates. Dans cette étude, nous avons focalisé notre objectif sur l'utilisation de la catalyse avec des NaDES à base de la Bétaine comme accepteur de liaison hydrogène non toxique, et cela en raison de leurs importances chimiques. Pour ce faire, nous avons commencé par la préparation des NaDES selon des méthodes décrites dans la littérature,

⁸⁹Juana M. Perez and Diego J. Ramon. *ACS Sustainable Chem. Eng.* (2015). DOI: 10.1021/acssuschemeng.5b00689.

⁹⁰M. Shaibuna and K. Sreekumar. *ChemistrySelect.* (2020), 5, 13454–13460

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

suivie d'une optimisation de conditions réactionnelles en présence *NaDES* comme catalyseurs, en suite a synthèse d'une variété d' α -aminophosphonate.

I- Préparation des NaDES:

Basé sur des travaux décrits dans la littérature,⁹¹ nous avons préparé des NaDES par la réaction entre Bétaine comme **HBA** et une variété d'acide organique d'origine naturel(**HBD**) avec différents ratio molaires.

En fonction du ratio molaire entre le sel d'ammonium (**Bétaine**) et le donneur de liaison hydrogène, les mélanges sont préparés en pesant chaque composé directement dans un ballon. Les *NaDES* sont ensuite obtenus par agitation et chauffage à 80°C pendant 4h. Les *NaDES* ont été récupéré après évaporation à longue durée puis séché pendant 24h pour assurer le dégagement des traces d'humidité. Les propriétés physique des *NaDES* ont été rassemblées dans le **Tableau III.1**.

Tableau III.1 : Composition et ratio molaire des différents NaDES synthétisés

HBA	HBD	DES	Ratio molaire	Etat physique
Bétaine	Acide oxalique. H ₂ O	Bét:OA:H₂O	(1 :1:1)	Poudre
			(1 :1.5:1)	Poudre
			(1 :2:1)	Liquide
Bétaine	Acide lactique	Bét:LA	(1 :1)	Poudre
			(1 :1.5)	Liquide
			(1 :2)	Liquide
			(1 :2.5)	Liquide
Bétaine	Glycérol	Bét:Gly	(1:1)	Poudre
			(1:2)	Poudre
			(1:3)	Liquide
			(1:4)	Liquide

⁹¹a) Ivo M. Aroso, Alexandre Paiva, Rui L. Reis, Ana R.C. Duarte, *Journal of Molecular Liquids* (2017), doi: 10.1016/j.molliq.2017.06.051; b) Divyang M. Patel and Hitendra M. Patel. *ACS Sustainable Chem. Eng.* (2019), 7, 18667–18676.

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

Bétaine	Acide tartrique	Bét:TA	(1:1)	Poudre
			(1:2)	Poudre
Bétaine	Acide citrique	Bét:CA	(1:1)	Poudre
			(1:2)	Liquide
			(1:3)	Liquide
Bétaine	Urée	Bét:U	(1:1)	Poudre
			(1:2)	liquide
			(1:3)	liquide
Bétaine	Acide Succinic	Bét:SA	(1:1)	Poudre
			(1:2)	

Généralement l'état physique de la plupart des NaDES obtenus dépend du ratio molaire de l'entité donneur de liaison d'hydrogène utilisée. Pour le cas de la Bétaine :Acide lactique, les résultats obtenus sont en accord avec la littérature⁹² en ce qui concerne l'état physique du NaDES préparés.

II- Conditions réactionnels envisagés

Afin de déterminer le maximum des propriétés physiques (point de fusion et rapport frontal) des α -aminophosphonate, nous avons décidé de mener la réaction de Kabachnik-Fields en premier temps sous des conditions décrites de point de vue solvant et catalyseurs. La réaction modèle est réalisée en mettant en jeu l'aniline (1éq), le benzaldéhyde (1éq) et le diéthyle phosphite (1éq) en une seule étape (MCRs) et en absence de solvant à température ambiante. On a pu obtenir l' α -aminophosphonate correspondant avec un très faible rendement 16%, même avec un temps de réaction prolongé jusqu'à 24 heures. Le produit obtenu a été récupéré sous forme d'une poudre jaune par une simple recristallisation dans le mélange éther/hexane (3 :7), ce résultat est en accord avec la littérature.

⁹²Alberto Gutiérrez, Rafael Alcalde, MertAtilhan, and SantiagoAparicio. Insights on Betaine Lactic Acid Deep Eutectic Solvent. *Ind. Eng. Chem. Res.*, (2020).

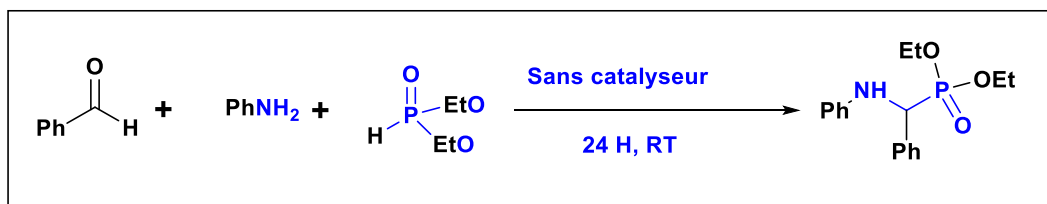


Schéma III.3 : les conditions opératoire modèles

1. Caractérisation:

Le produit désiré a été isolé par une purification après une recristallisation avec éther/hexane.

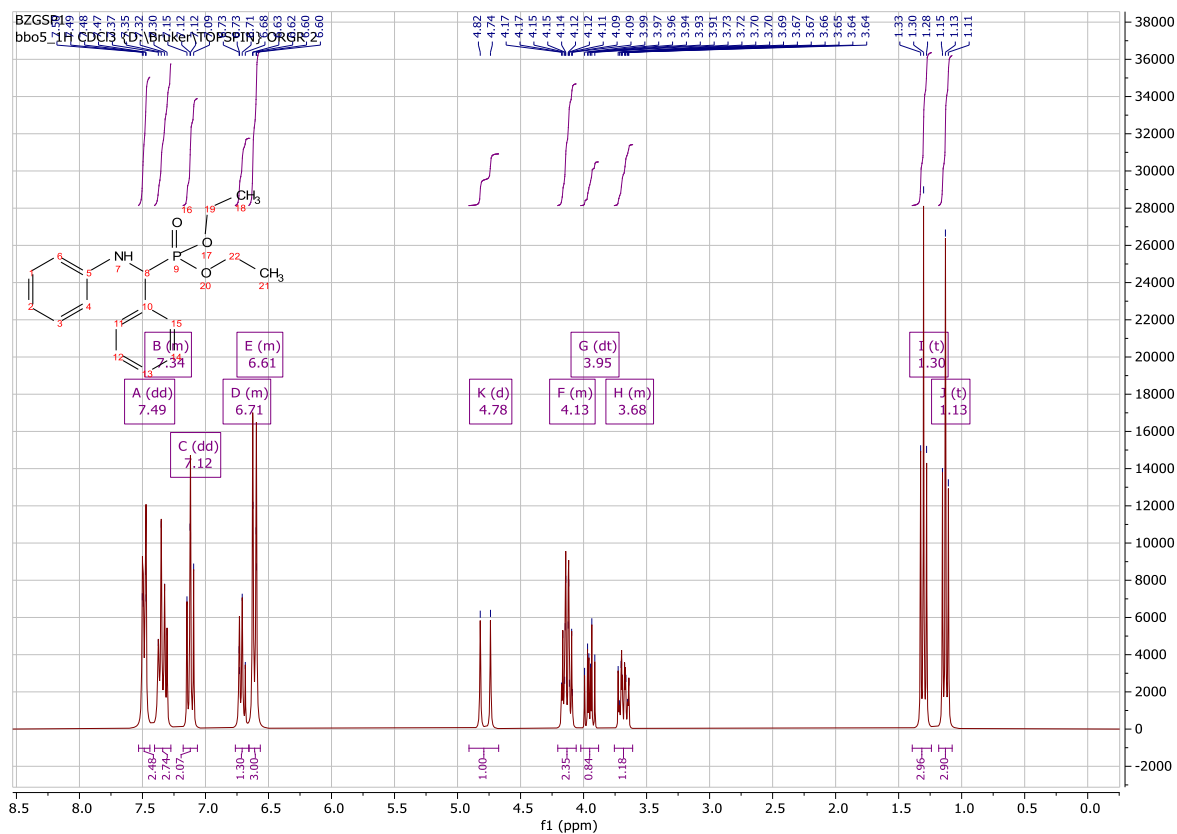
La structure d' α -aminophosphonate a été élucidée sur la base des données spectroscopiques usuelles: RMN ^1H , ^{31}P et ^{13}C .

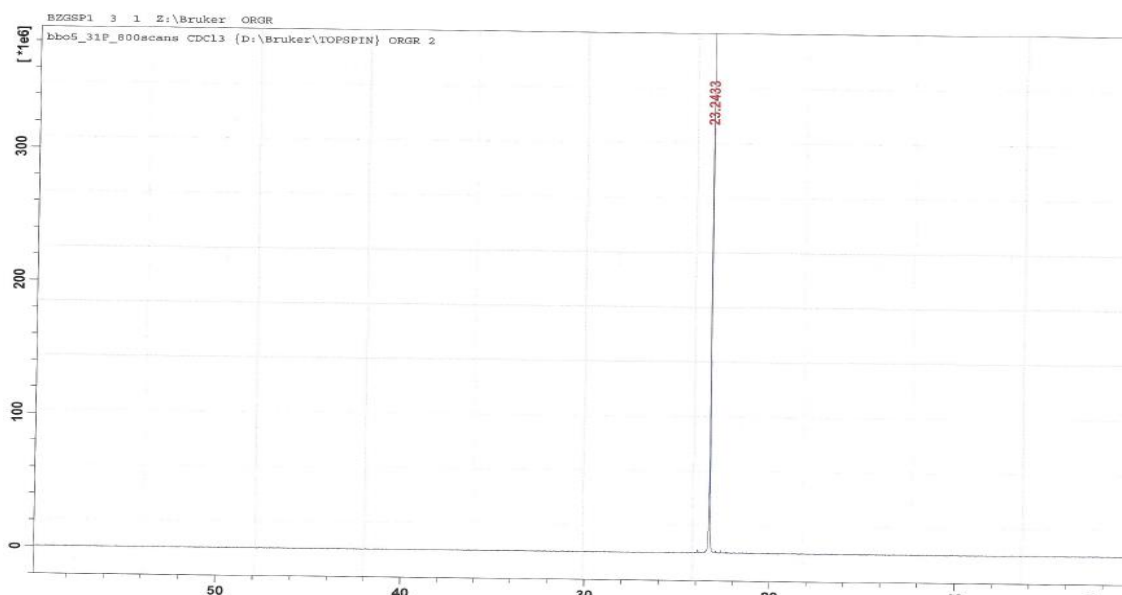
En RMN ^1H : Ce composé est caractérisé par l'apparition d'un proton lié au carbone asymétrique vers 4,75 ppm sous forme d'un doublet, un massif correspond aux protons du méthylène d'un éthoxy vers 4,00 ppm, deux triplets bien séparés vers 1,2 ppm correspond aux protons du méthyl d'un éthoxy.

En RMN ^{13}C : La structure est confirmée par deux pic vers 16 ppm qui correspondent aux carbones du méthyl de l'éthoxy ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) avec une constance de couplage \mathbf{J}^3 , les pics d'aromatiques apparaissent entre 112 et 114 ppm, deux pics vers 57 et 55 ppm correspondant aux carbones du méthylène d'éthoxy et un autre pic vers 60 ppm correspond au carbone asymétrique.

En RMN ^{31}P : les α -aminophosphonates sont caractérisés par l'apparition d'un pic vers 23 ppm correspond au groupement aminophosphonates.

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES





III- Optimisation de conditions réactionnelles

Après le test préliminaire dépourvu de catalyseur, nous avons décidé de définir les conditions optimales (la quantité catalytique, température et rapport stœchiométrique), tout en utilisant les NaDES préalablement préparés.

Dans cette étude, nous avons testé les sept NaDES synthétisés avec la quantité catalytique (20 mol%) (La plus fréquemment décrites dans la littérature pour la réaction de *Kabachnik-Fields*). D'autre part, le choix de ces milieux a également été fait dans le but d'obtenir des informations sur la quantité des HBD utilisés (glycérol, acide oxalique, acide tartrique, acide citrique et urée). Pour cette raison, nous avons abordé la phase de screening du bon système catalytique avec un ratio molaire Bétaine : HBD (1:1). Vu la relation proportionnel viscosité-température dans le cas des NaDES⁹³ synthétisés, nous avons décidé de procéder le screening avec une température de 60°C.

Les résultats de la réaction de *Kabachnik-Fields* en utilisant les mêmes substrats du test préliminaire en présence des différents NaDES sont indiqués dans le (Tableau III. 2) ci-après.

⁹³/ P. B. Sánchez, B. González, J. Salgado, J. J Parajó, Á. Domínguez. *J. Chem. Thermodynamics* 131 (2019) 517–523

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

- En utilisant une quantité catalytique de 20 mol % de tous les NaDES, nous avons obtenu l' α -aminophosphonate avec des faibles rendements de 45% et 52% en présence respectivement de **Bét :U (1:1)** et **Bét :Gly (1:1)** dans des temps de réactions de 4-5 heures.
- Les réactions en utilisant les NaDES contenant des HBD de types acides organiques (**Bét :OA :H₂O (1:1:1)**, **Bét :LA (1:1)**, **Bét :TA (1:1)**, **Bét :CA (1:1)** et **Bét : Suc (1:1)**) ont donné respectivement des bons rendements (68%, 89%, 75%, 83% et 79%) dans des temps de réactions réduits par rapport au test sans catalyseur. Ces résultats sont peut-être expliqués par la présence des hydrogènes acides capables de fortement activer le carbonyle de la fonction aldéhyde et les rendent très réactifs.

Tableau III. 2: Screening des différents NaDES sur la synthèse de α -aminophosphonate^a

NaDES	Temps de réaction	rendements
Bét :OA :H₂O (1:1:1)	30 min	68%
Bét :LA (1:1)	15 min	89%
Bét :Gly (1:1)	4 H	52%
Bét :TA (1:1)	30 min	75%
Bét :CA (1:1)	30 min	83%
Bét :U (1:1)	5 H	45%
Bét : Suc (1:1)	1 H	79%

a) Conditions de réaction: benzaldéhyde (1 mmol), aniline (1 mmol), triéthylphosphite (1.2 mmol), Catalyseurs utilisés: (20 mol%), réaction sans solvant. Température : 60°C.

IV- Effet du ratio molaire sur la synthèse de α -aminophosphonate

Sans doute l'un des paramètres les plus importants permettant de valider ou non si un NaDES peut être un bon catalyseur et après avoir choisi les NaDES contenant des HBD de types acides organiques et surtout (**Bét:LA**, **Bét:CA**) comme des bons systèmes catalytiques de la réaction de *Kabachnik-Fields*, nous allons étudier l'effet du ratio molaire du donneur de liaison hydrogène sur l'évolution de la réaction au bout de 30 minutes. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Les résultats obtenus montrent que l'augmentation du ratio molaire en terme HBD jusqu'à 2,5 et 3 fois par rapport à la Bétaine a une énorme influence sur le rendement α -

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

aminophosphonates et que l'excellent rendement est obtenu avec tous les deux ratio **Bét :LA(1:1)** et **Bét :LA(1:1,5)**(89%, 95%) respectivement.

La forte augmentation de la quantité d'acide organique pour les deux NaDES provoque une diminution du rendement **Bét :LA (1:1,5)** et **Bét :CA(1:3)** (74%, 66%), ce qui montre l'importance des interactions de type liaison hydrogène dans la structure de NaDES pour le pouvoir catalytique.

D'après les deux essais avec le **Bét :LA (1:1,5)**, nous observons que l'utilisation de 15 ou 20mol % ne joue pas en faveur sur le rendement Rdt>95% dans 30 min.

Tableau III.3: Influence du ratio molaire sur la synthèse des α -aminophosphonates*

NaDES	Ratio molaire	Rendements
Bét :LA	(1:1)	89%
	(1:1,5)	94, 95**%
	(1:2)	99%
	(1:2,5)	74%
Bét :CA	(1:1)	83%
	(1:2)	86%
	(1:3)	66%

*Conditions de réaction: benzaldéhyde (1mmol), aniline (1mmol), triéthylphosphite (1.2mmol), Catalyseurs utilisés: (20mol%), réaction sans solvant. Température : 60°C, 30 min.

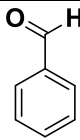
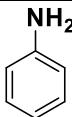
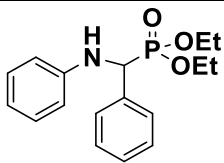
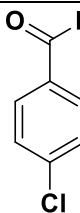
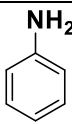
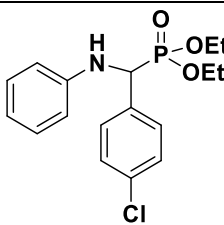
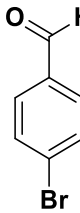
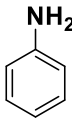
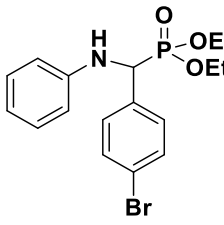
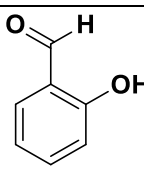
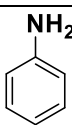
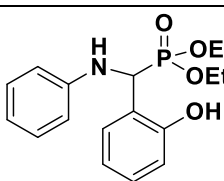
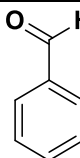
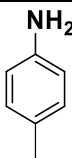
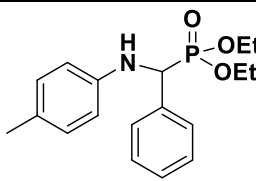
**la réaction est effectuée avec les mêmes conditions mais avec (15mol%)

V- Synthèse d'une série de α -aminophosphonates:

Afin de vérifier cette méthode de synthèse mettant en jeu le NaDES **Bét :LA (1:1,5)** comme catalyseur, nous allons présenter les résultats de synthèse des α -aminophosphonates obtenus par la réaction *Kabachnik-Fields*, en utilisant une variété d'aldéhyde et d'aniline différemment substitués par des groupements électro-attracteurs et donneurs (disponibilité des réactifs dans les réserves) (**Tableau III. 4**)

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

Tableau III.4: Synthèse des α -aminophosphonates en présence de la catalyseur Bétaine:
Acide lactique(1:1.5)

N°	Aldéhyde	Amine	Produit	Rdt % ^(*) Bét :LA (1:1,5)
1				94
4				85
5				81
6				89
7				92

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

8				94
9				96
10				93
11				95**

* Conditions de réaction: benzaldehyde (1mmol), aniline (1mmol), triéthylphosphite (1.2mmol), (15mol%), réaction sans solvant. Température : 60°C, 30 min.

** cette réaction est effectuée en présence du minimum d'éthanol et le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche après un lavage à l'eau sans recristallisation.

D'après les résultats du tableau, nous observons que l'utilisation de **Bét :LA (1:1,5)** avec la quantité de 15mol % joue en faveur de l'hydrophosphination avec un excellent rendement Rdt > 90% dans 30 min par la réactions Kabachnik-Fields des aniline et des aldéhydes aromatiques substitués par différents groupements électro-donneurs et électro-attracteurs et le triéthylphosphite, cela est dû à l'effet du catalyseur sur l'évolution de la réactions.

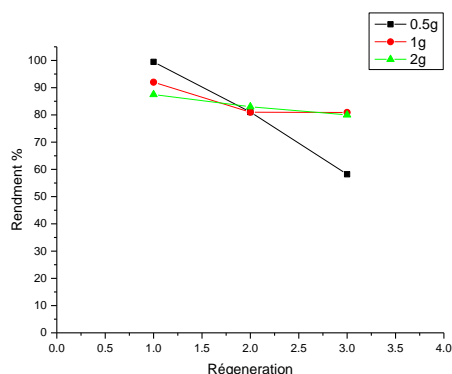
Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

Cependant, lors de l'utilisation de **Bét :LA (1:1,5)** qui est un catalyseur hétérogène à température ambiante avec la même quantité utilisée auparavant, nous avons obtenu des rendements médiocres et parfois des traces des produits souhaités, pour cela nous avons fixé la température à 60°C. Cette remarque est en accord avec les données de la littérature concernant l'augmentation de viscosité avec l'augmentation de la température.⁹²

Nous constatons que le **Bét :LA (1:1,5)** est un catalyseur très efficace pour la synthèse des dérivés α -aminophosphonate par condensation *in one pot* d'un aldéhyde aromatique, une amine primaire et le triéthylphosphite en milieu sans solvant comparé avec les catalyseurs rapportés dans la littérature.

VI- Recyclage du catalyseurs et Evaluation du procédé à l'échelle multi-grammes

Pour évaluer un catalyseur en synthèse organique sur le plan économique, il faut qu'il soit non couteux et régénérable plusieurs fois sans affecter les rendements d'une manière importante. D'autre part, un bon procédé de synthèse est toujours évalué à l'échelle multi-grammes pour garantir le passage à l'échelle industrielle. Pour cela, nous avons décidé d'utiliser l'entrée **11** comme un modèle pour cette étude, vue la facilité d'obtention du produit final^{**}.



régénération	Rdts (0.5g)	Rdts (1g)	Rdts (2g)
1 ^{er} fois	99.45%	92%	87.5%
2 ^{ème} fois	81.06%	81%	83%
3 ^{ème} fois	58.2%	80.9%	80%

Tableau III.5. Recyclage du catalyseur à l'échelle multi-grammes

La réaction s'est généralement révélée très propre, sans une formation de produit secondaire à l'échelle de 0,5 – 2g avec de bons rendements de 99.45 à 80%. Dans les expériences à plus grande échelle (échelle >2g), la réaction a été effectuée à 80°C, les rendements ont été modérément réduits (80%) et une formation des sous-produits limités ont été observés lors du 3^{ème} régénération du catalyseur.

Chapitre III : Synthèse des α -aminophosphonates en présence des NaDES

VII- Mécanisme réactionnel proposé

Les interactions de type liaison hydrogène assurées par les hydrogène très polaire dans la structures des NaDES avec les doublets électroniques du groupement carbonyle du benzaldéhyde rendent ces derniers plus électrophile, et plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet de l'atome d'azote de l'aniline, en conséquence les imines, caractérisées par la double liaison $C=N$, qui va être attaquée par le doublet libre de l'atome du phosphore pour fournir les α -aminophosphonates après hydratation et élimination d'une molécule d'alcool.

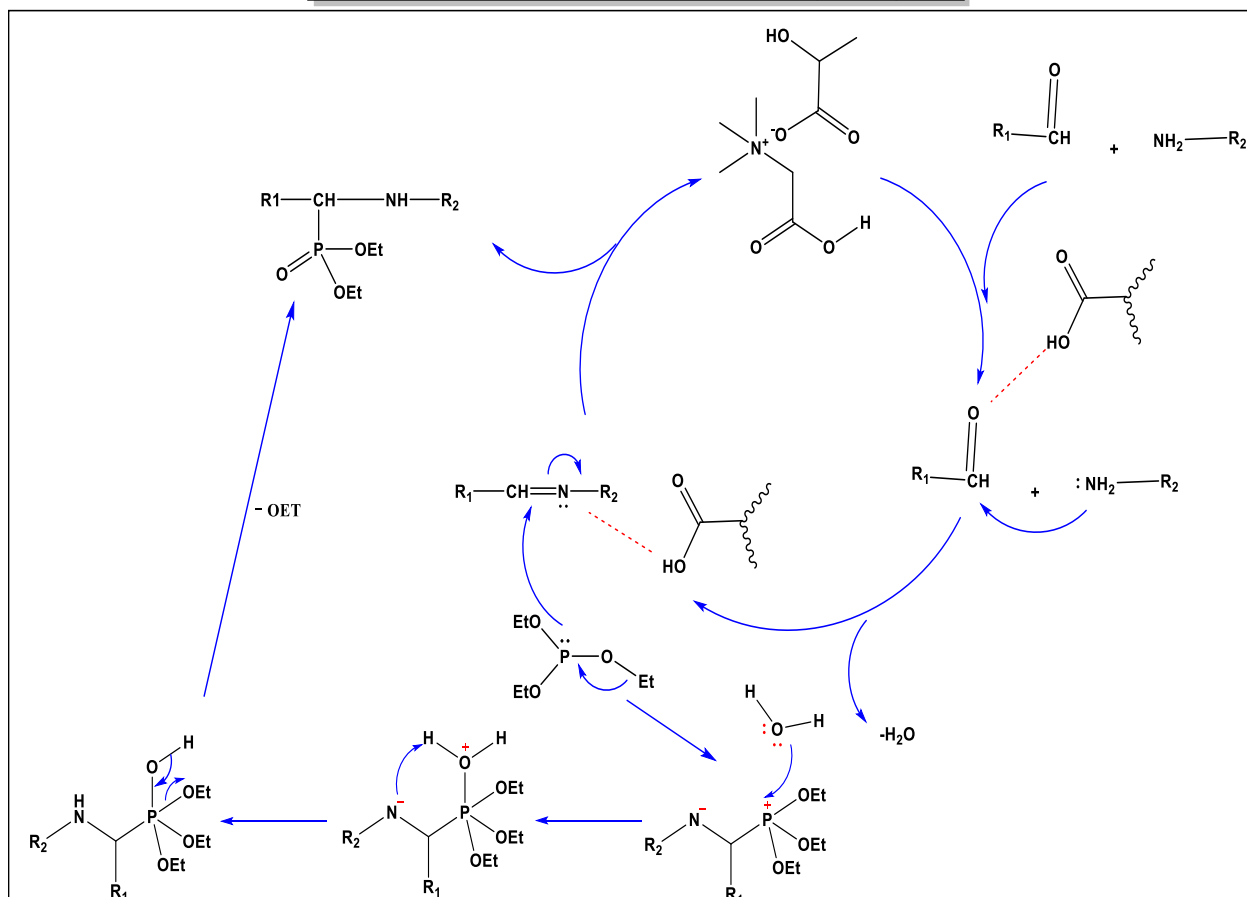
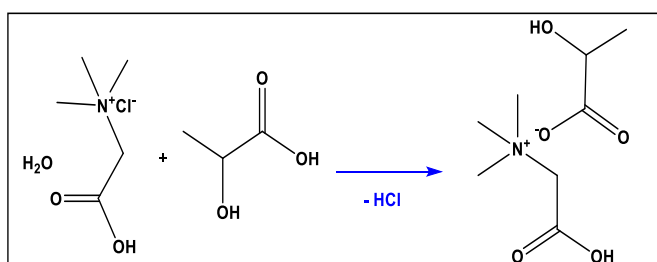



Schéma III.4 : Mécanisme proposé pour la formation des α -aminophosphonates en présence de NaDES

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu développer la synthèse d'une série d' α -aminophosphonates par la réaction de *Kabachnik-Fields* en utilisant des solvants eutectiques profonds naturels.

Ce qui concerne l'efficacité et le temps de la réaction, les résultats obtenus ont permis de montrer que cette méthode est non seulement très respectueuse de l'environnement, mais elle est très économique de point de vue réutilisabilité du catalyseur.

Les structures des molécules synthétisées ont été convenablement déterminées par les méthodes physicochimiques et spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C .



Conclusion
générale

Conclusion Générale

Conclusion Générale :

Le but de ce travail était de synthétiser d' α -aminophosphonates *via* la réaction de *Kabacnich-Fields*, nous avons d'abord commencé notre étude par un aperçu bibliographique et on a montré l'importance des solvants eutectique profonds et plus précisément les DESs naturels qui occupent une place très appréciable en chimie organique.

Notre travail est consacré d'une part à l'étude de l'effet des différents catalyseurs de type NaDES sur la réaction de *Kabacnich-Fields* et l'optimisation des conditions opératoires. Les principaux résultats obtenus révèlent qu'un excellent rendement de 98% en α -aminophosphonates est enregistré en présence d'une quantité catalytique 20 mol % de **Bet:LA (1:1,5)**, ces résultats montrent que la réaction de *Kabachnik-Fields* était réalisable en présence de NaDES.

A retenir, que les molécules synthétisées sont identifiées par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , RMN ^{13}C .

En conclusion, le NaDES **Bet:LA (1:1,5)** est bien avisés comme un catalyseur de la réaction de *Kabacnich-Fields*. Cette procédure offre plusieurs avantages ;

- 1- Le **Bet:LA** est une solution rentable et environnementale.
- 2- Une synthèse verte (en évitant les solvants organiques toxiques pour le traitement),
- 3- Applicabilité à gamme d'aldéhydes substitués.
- 4- Réaction effectué dans des conditions simples avec des temps de réaction courts, de meilleurs rendements et un travail facile à mettre en œuvre de point de vue purification et traitement post réactionnel.

Chapitre IV
Partie
expérimentale

Chapitre IV Partie expérimentale

I-1 Notes techniques :

Les solvants ou réactifs anhydres utilisés au cours des différentes réactions sont fournis par **SIGMA-ALDRICH**.

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant :

Chromatographie:

Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur plaques de silice *Merck 60F254* et sont révélées soit par UV soit avec un révélateur (Ninhydrine).

Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

Les spectres de **RMN** du proton et du carbone ont été enregistrés sur des appareils *Bruker* AC-300 (fréquences de résonance de 300 MHz pour ^1H , de 75 MHz pour ^{13}C , et de 120 MHz pour ^{31}P) ou AC-400 (fréquences de résonance de 400 MHz pour ^1H , de 100 MHz pour ^{13}C , et de 160 MHz pour ^{31}P). Les déplacements chimiques δ sont rapportés en partie par million (**ppm**) par rapport au solvant résiduel (^1H : 7,26, ^{13}C : 77 ppm pour le CHCl_3 et ^1H : 2,50, ^{13}C : 39 ppm pour le DMSO). Les constantes de couplages notées **J** sont exprimées en Hertz (Hz), les abréviations suivantes sont utilisées pour définir le mode de couplage: **s** : singulet, **d** : doublet, **dd** : doublet de doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet et **m** : multiplet.

II-2. Préparation des NaDES

Mode opératoire générale

Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on introduit 1.0 éq Bétaine chlorhydrate et la quantité approprié (ratio molaire) du HBD dans 10 mL d'eau, sous agitation à 80 °C pendant 4 heures. Le brut réactionnel est évaporé sous vide durant longue durée afin d'assurer la disparition de l'humidité puis séché pendant 24heures dans l'étuve.

III-3 Synthèses des α -aminophosponates

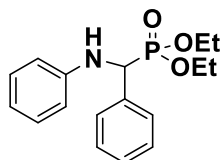
Mode opératoire

Dans un ballon, 1 éq d'aniline substitué, 1 éq de benzaldéhyde, et 1,05 éq de triéthyl phosphite et la quantité catalytique approprié du NaDES, sont mélangés sans l'ajout de solvant organique, le milieu réactionnel est ensuite agité à 60 °C jusqu'à la consommation totale des

Chapitre IV Partie expérimentale

produites de départ. La réaction est suivie par CCM montrant l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que l'aniline et révélé à la ninhydrine.

En fin de réaction, le catalyseur est éliminé par un simple lavage à l'eau, le mélange résultant est cristallisé dans un mélange de l'éther éthylique et le n-hexane, la majorité des produits sont récupérés sous forme des cristaux.



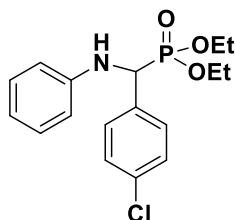
Diethyl (phenyl (phenylamino) methyl) phosphonate:

Masse molaire = 319 g/mol, **Formule brute:** C₁₇H₂₂NO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **Rdt** = 95 %; **R_f** = 0.32 (DCM/MeOH : 95/5);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 3H), 4.78 (d, *J*_{H-P} = 24.6 Hz, 1H, P*CHN), 4.20 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (dt, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.38, 146.18, 135.87, 129.16, 128.59 (d, *J*_{C-P} = 2.6 Hz), 127.83 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz), 118.37, 113.83, 63.29 (d, *J*_{C-P} = 4.0 Hz), 57.03, 55.03, 30.95, 16.44 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz), 16.20 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz).

RMN³¹P (120 MHz, CDCl₃): δ = 23.24 ppm.



Diethyl ((4-chlorophenyl)(phenylamino)methyl)phosphonate:

Masse molaire = 353 g/mol, **Formule brute:** C₁₇H₂₁ClNO₃P; **Aspect:** poudre blanche; **Rdt** = 85 %; **R_f** = 0.27 (DCM/MeOH : 95/5);

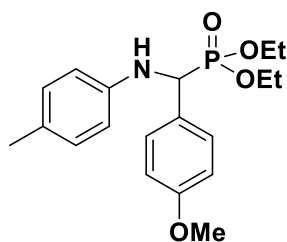
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 6.63 – 6.53 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.13 – 3.91 (m, 1H), 3.80 (ddq, *J* = 10.1, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.01 (d, *J*_{C-P} = 14.6 Hz), 134.60 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz), 133.70 (d, *J*_{C-P} = 3.9 Hz), 129.23, 129.15 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz), 128.79 (d, *J*_{C-P} = 2.6 Hz), 118.66,

Chapitre IV Partie expérimentale

113.83, 63.38 (t, $J_{C-P} = 6.8$ Hz), 56.52, 54.53, 16.45 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz), 16.27 (d, $J_{C-P} = 5.8$ Hz).

RMN³¹P (120 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.56$ ppm.



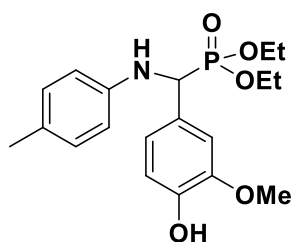
diethyl ((4-methoxyphenyl) (p-tolylamino)methyl)phosphonate:

Masse molaire = 363 g/mol, **Formule brute**: C₁₉H₂₆NO₄P; **Aspect**: cristaux; **Rdt** = 93 %; **R_f** = 0.30 (DCM/MeOH : 95/5);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 2H), 6.94 – 6.81 (m, 4H), 6.54 – 6.47 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 23.9$ Hz, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.95 (dp, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.29 (d, $J_{C-P} = 3.1$ Hz), 144.14, 143.99, 129.65, 128.96 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz), 127.90 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz), 127.58, 114.05 (d, $J_{C-P} = 2.0$ Hz), 63.20 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz), 63.13 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz), 56.48, 55.22, 54.97, 20.34, 16.44 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz), 16.26 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.03.



diethyl ((4-hydroxy-3-methoxyphenyl) (p-tolylamino)methyl)phosphonate:

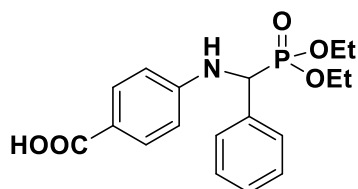
Masse molaire = 379 g/mol; **Formule brute**: C₁₉H₂₆NO₅P; **Aspect**: poudre jaunâtre; **Rdt** = 96 %; **R_f** = 0.23 (DCM/MeOH : 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 3H), 6.85 (dt, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 22.3$ Hz, 2H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.95 (dtd, $J = 10.1, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.72 (ddq, $J = 10.1, 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Chapitre IV Partie expérimentale

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.91, 145.49 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 144.23, 144.08, 129.65, 127.66, 121.02 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz), 114.46 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz), 114.07, 110.26 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz), 63.23 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 56.95, 55.98, 55.44, 20.35, 16.45 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.46.



4-(((diethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl)amino)benzoic acid:

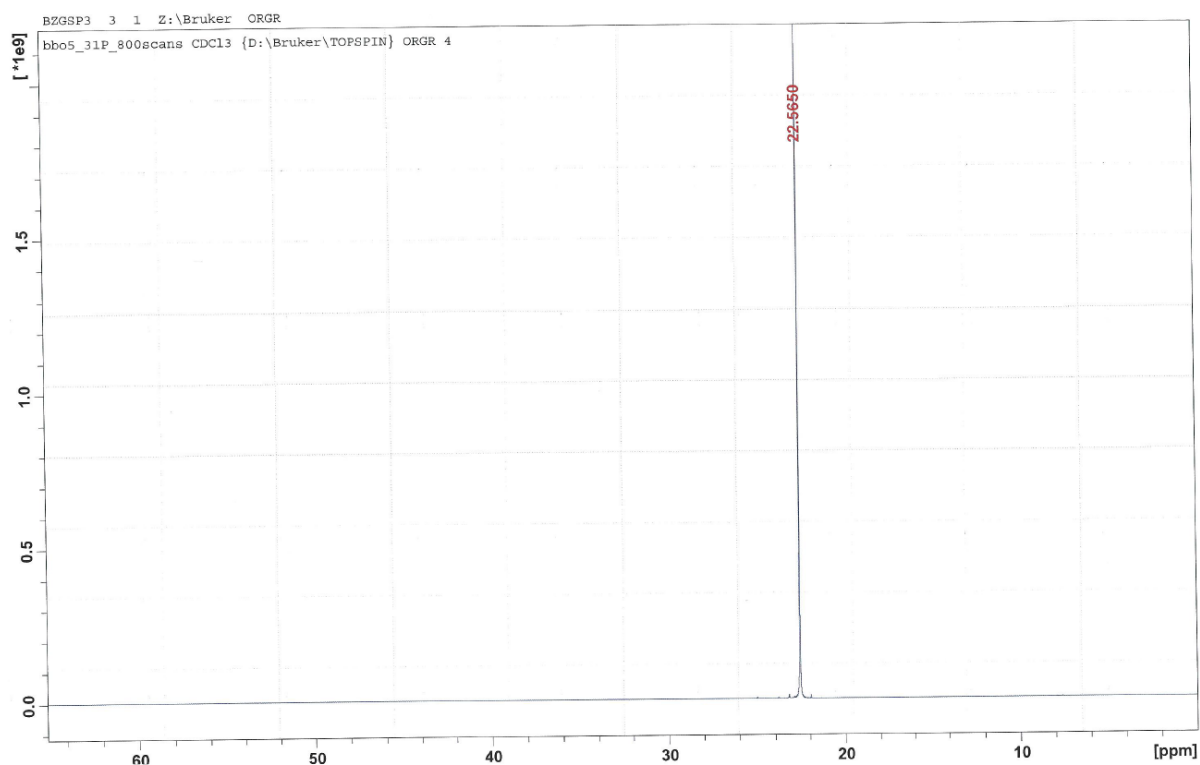
Masse molaire = 363 g/mol; **Formule brute:** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$; **Aspect:** poudre blanche; **Rdt** = 97 %; **R_f** = 0.35 (DCM/MeOH : 90/10);

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 12.03 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.04 (dq, $J = 8.8, 7.1, 4.8$ Hz, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 1H), 3.73 (ddq, $J = 10.3, 8.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

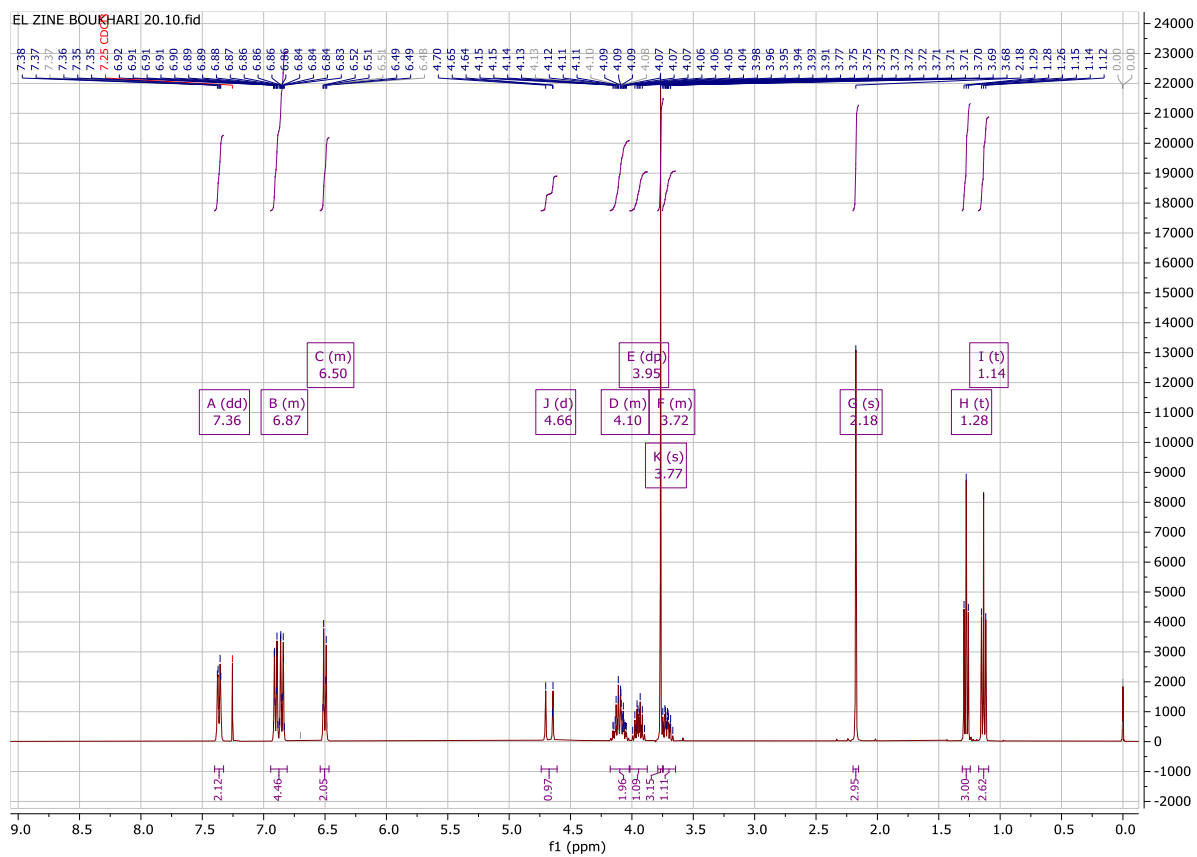
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 169.98, 153.92, 139.10, 133.40, 130.97 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz), 130.21 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz), 121.09, 115.04, 65.02 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 56.93, 55.42, 18.95 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.2$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 24.36.

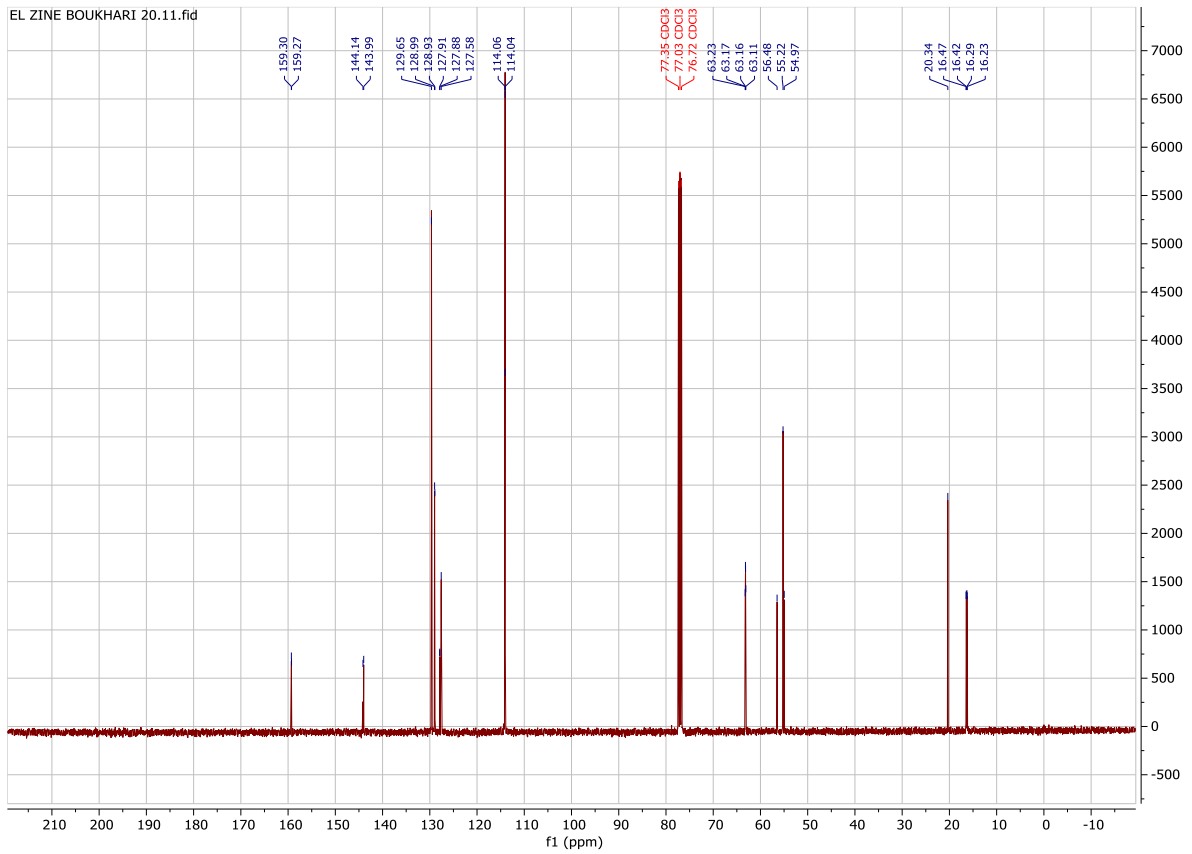
Annexe



Spectre RMN ^{31}P de diethyl ((4-chlorophenyl)(phenylamino)methyl)phosphonate



Spectre RMN ^1H de diethyl ((4-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate



Spectre RMN ¹³C de diethyl ((4-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate

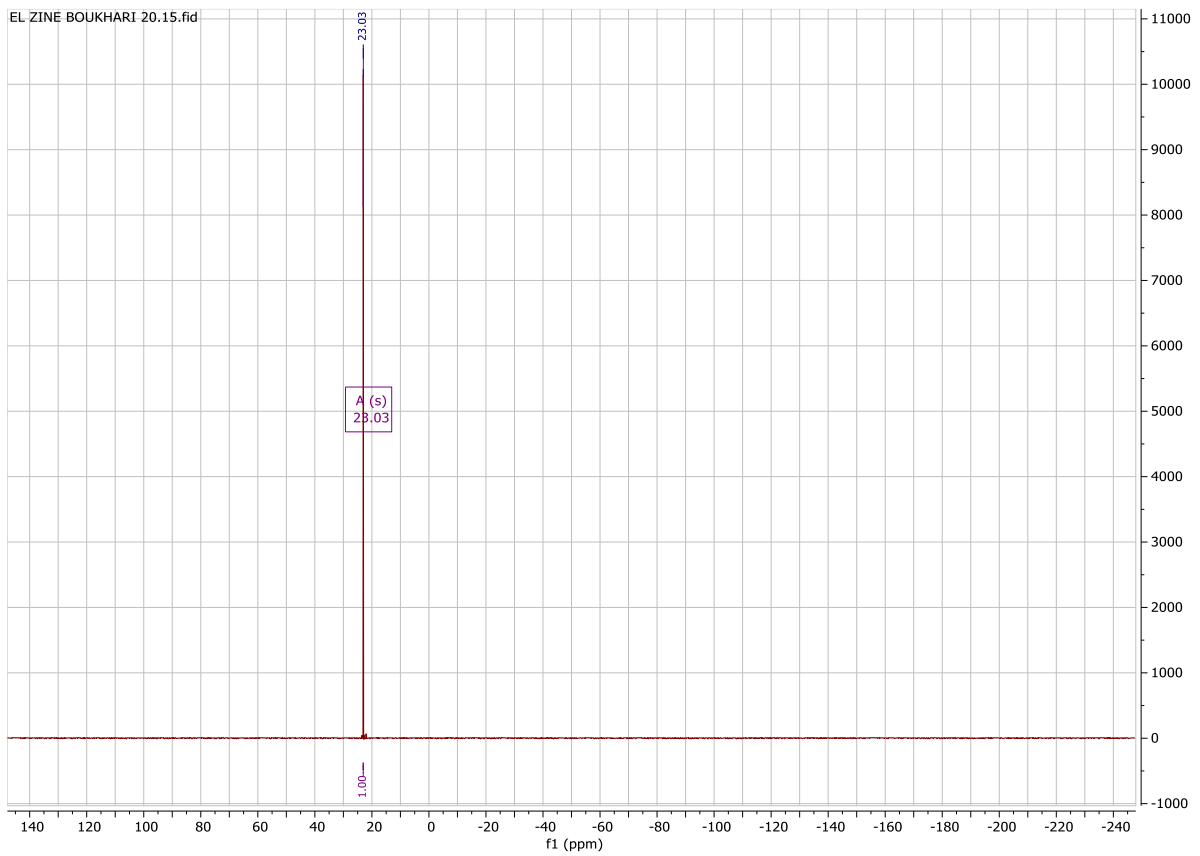
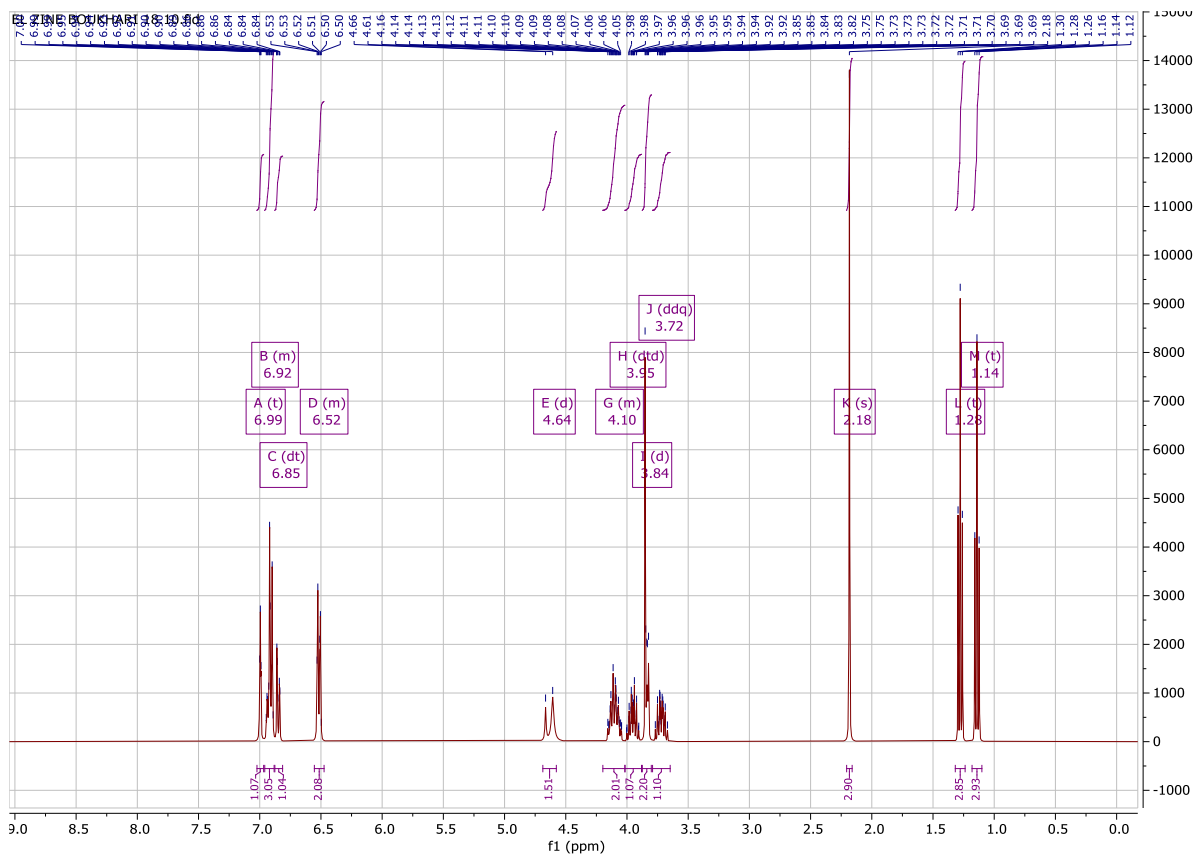
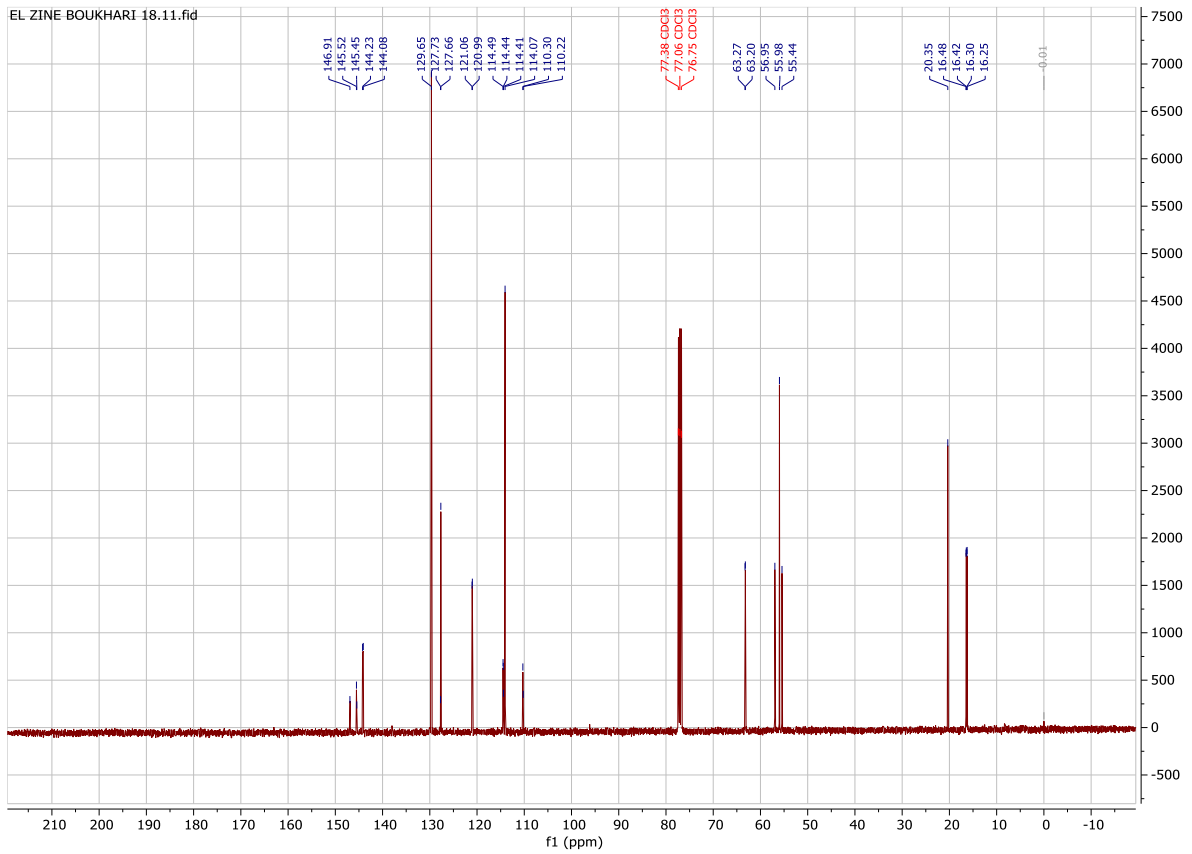


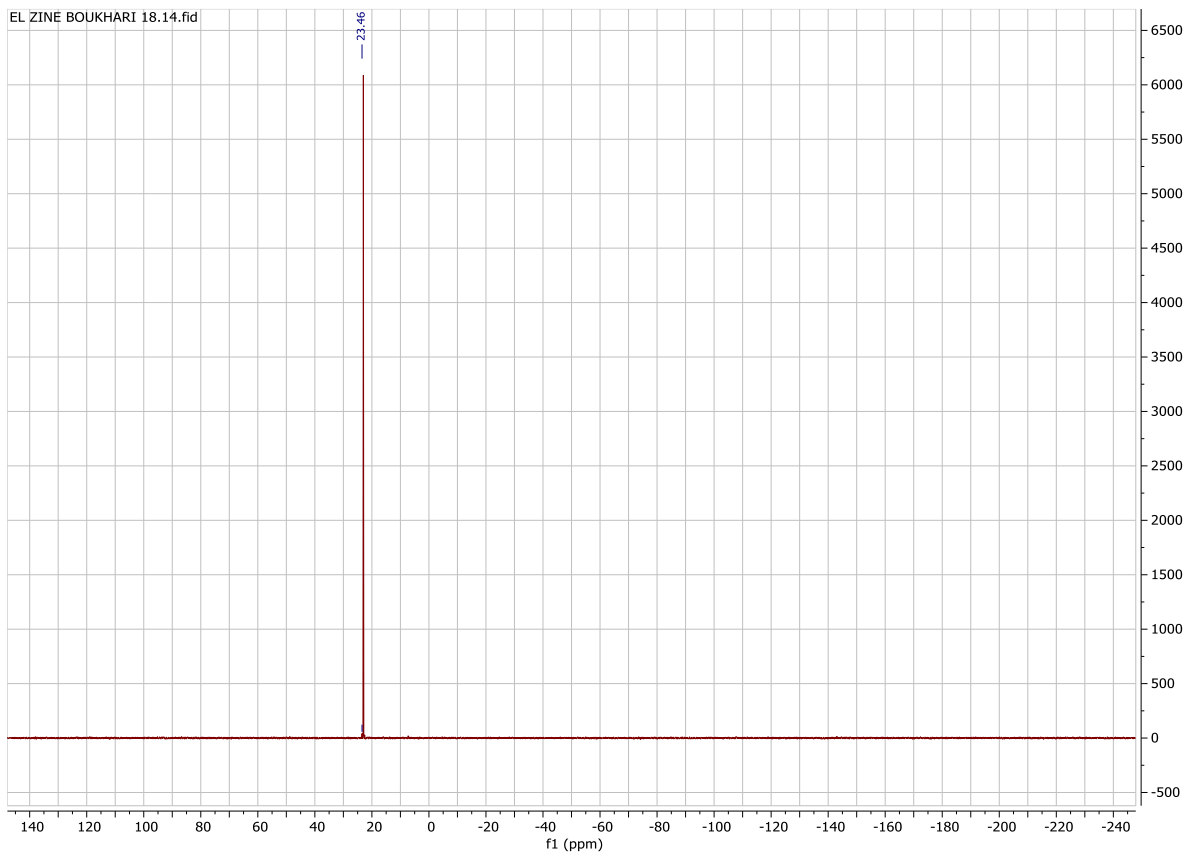
Figure.2.3: Spectre RMN ³¹P de diethyl ((4-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate



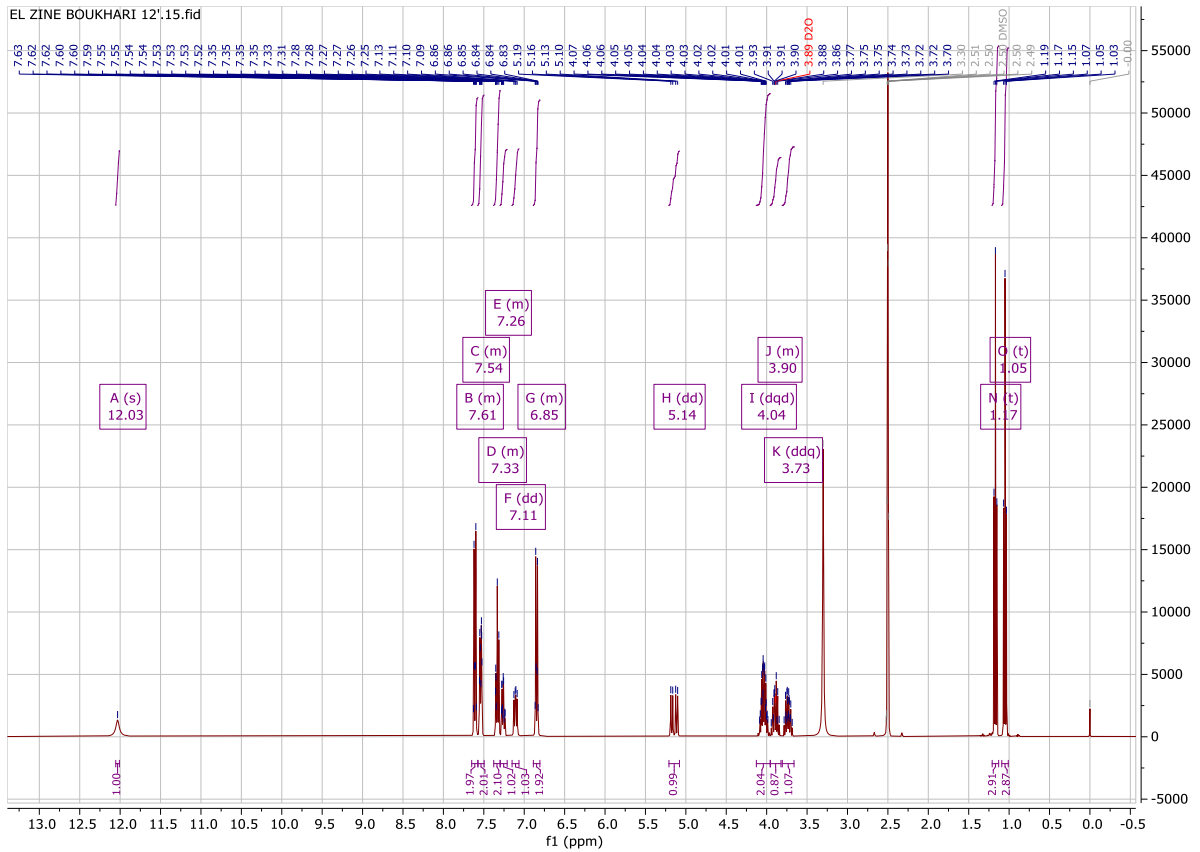
Spectre RMN ^1H de diethyl ((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate



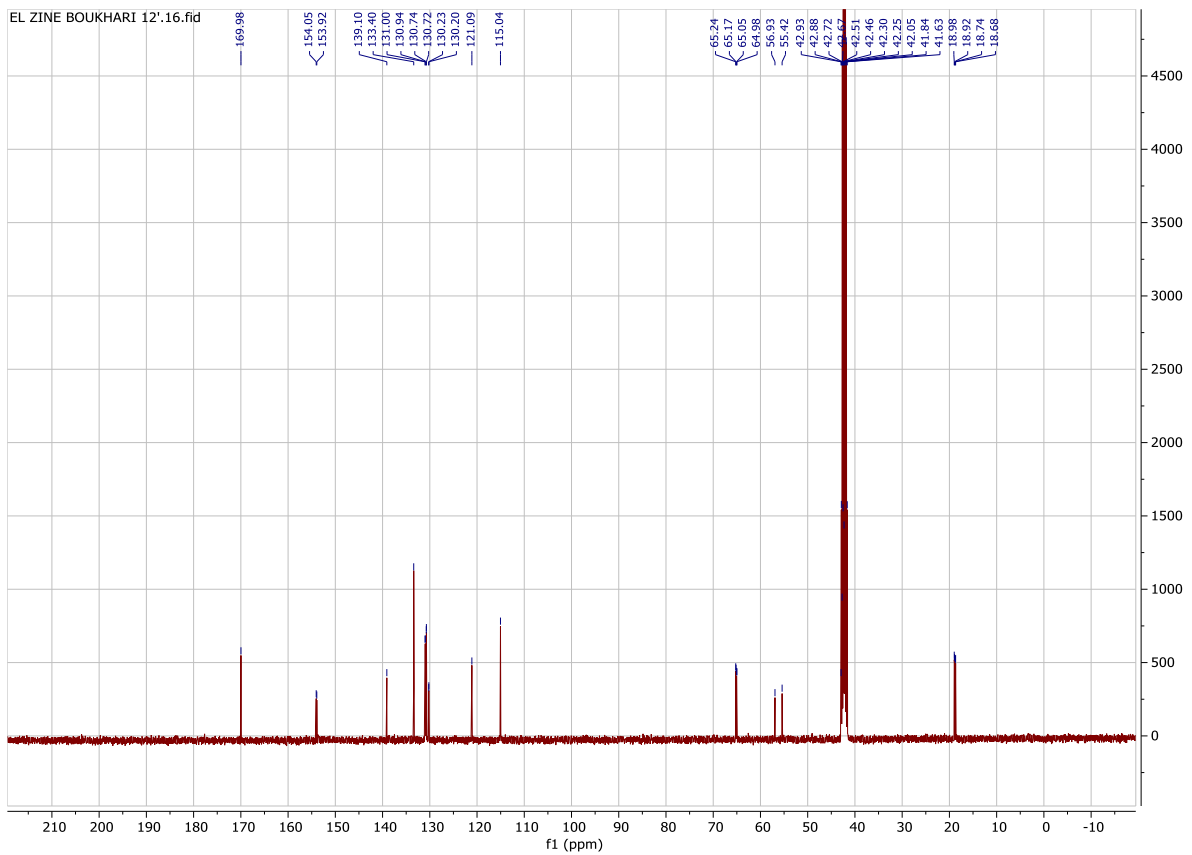
Spectre RMN ¹³C de diethyl ((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate



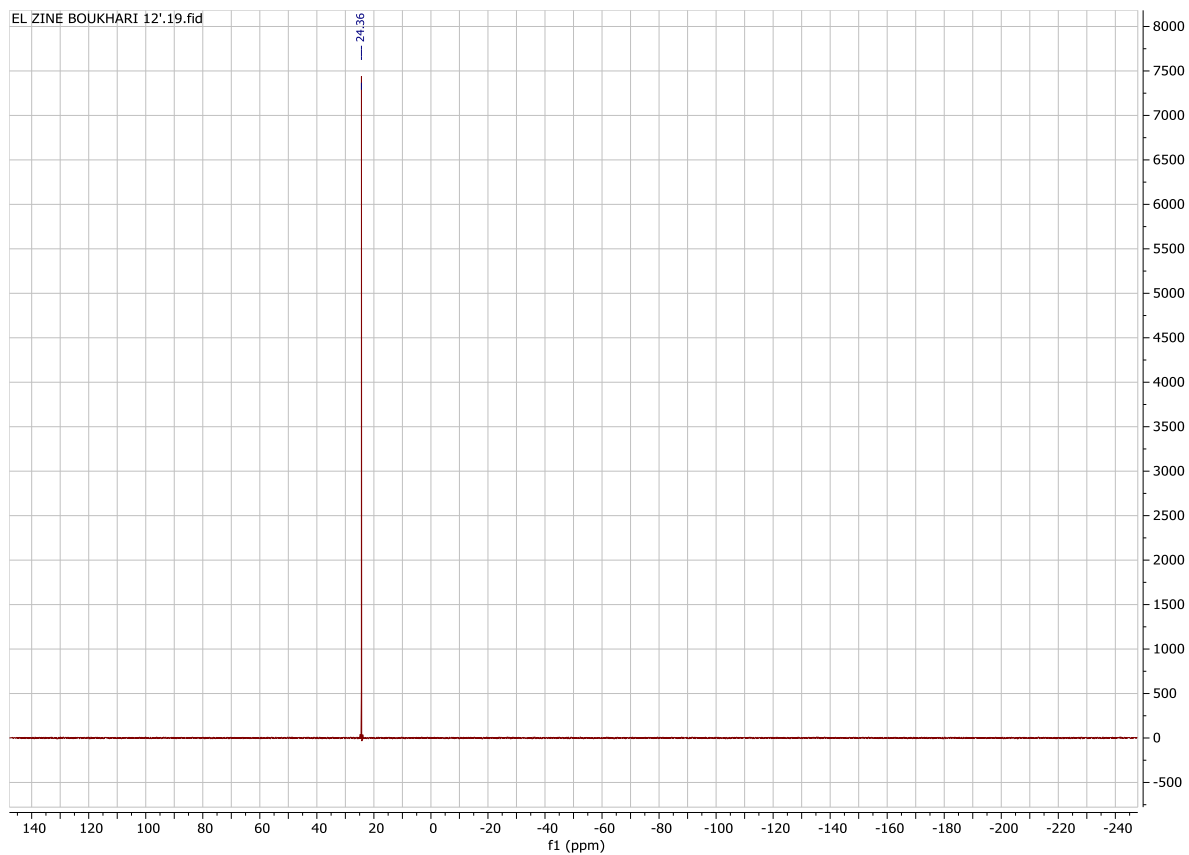
Spectre RMN ¹³C de diethyl ((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)(p-tolylamino)methyl)phosphonate



Spectre RMN ^1H de 4-(((diethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl)amino)benzoic acid



Spectre RMN ^{13}C de 4-(((diethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl)amino)benzoic acid



Spectre RMN ^{31}P de 4-(((diethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl)amino)benzoic acid

Auteur : HAFDALLAH Salsabil ; BOUDIBA Roumaïssa

Titre : *Synthèse des alpha aminophosphonates dans des solvants eutectiques profonds naturels*

Directeur de mémoire : Dr. CHERAIET Zinelaabidine

Les mots clés : Réaction de *Kabachnik-Fields*, α -aminophosphonates, solvants eutectiques profonds naturels (NaDES), MCRs

Résumé :

Le but de ce travail est de préparer des dérivés des α -aminophosphonates via la réaction de *Kabachnik-Fields* dans des conditions éco-environnementales en utilisant un catalyseur de type solvants eutectiques profonds naturels NaDES, les dérivés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements dans des temps de réaction relativement courts sans travail post réactionnel.

Les méthodes spectroscopiques RMN¹H, ¹³C ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres aux produits synthétisés.

Summary:

The purpose of this work is to prepare α -aminophosphonates derivatives via *Kabachnik-Fields* reaction in eco-environmental conditions using natural deep eutectic solvents (NaDES) as catalyst with, the synthesized derivatives are obtained in good yields and relatively reduced reaction time without any work-up reaction.

The NMR spectroscopic methods ¹H, ¹³C were used to establish the specific structural characteristics of the synthesized products.

ملخص

الغرض من هذا العمل هو إعداد مشتقات α -aminophosphonates من خلال تفاعل *Kabachnik-Fields* في ظروف ملائمة للبيئة باستخدام محفز من نوع المذيبات الطبيعية ذات الانصهار المعقم (NaDES)، المشتقات المركبة تم الحصول عليها بمرودود جيد، في وقت تفاعل قصير و بدون عمل ما بعد التفاعل.

استخدمت الطرائق الطيفية الرنين المغناطيسي النووي NMR البروتون 1 و الكربون 13، لتحديد الخصائص الهيكلية الخاصة بالمنتجات المصنعة.