Recherche de nouveaux antiviraux phosphoniques : utilisation du fluorure de potassium sur alumine pour la fonctionnalisation de méthylènes activés et préparation d'analogues de nucléotides

Frederic Thibault-Starzyk

▶ **To cite this version:**

Frederic Thibault-Starzyk. Recherche de nouveaux antiviraux phosphoniques : utilisation du fluorure de potassium sur alumine pour la fonctionnalisation de méthylènes activés et préparation d'analogues de nucléotides. Chimie organique. Université de Caen, 1992. Français. NNT : . tel-02172404

HAL Id: tel-02172404
https://theses.hal.science/tel-02172404

Submitted on 3 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CAEN

Thèse

Présentée à l'UFR des Sciences
pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE CAEN

SPECIALITE SCIENCES

par
Frédéric THIBAULT-STARZYK

Recherche de Nouveaux Antiviraux Phosphoniques : Utilisation du Fluorure de Potassium sur Alumine pour la Fonctionnalisation de Méthylènes Activés et Préparation d'Analogues de Nucléotides.

Soutenue le 8 Octobre 1992 devant le jury composé de :

M. N. Collignon	Professeur à l'INSA de Rouen
Mme. F. Texier-Boullet	Maître de Conférences à l'Université de Rennes
M. Y. Leroux	Professeur à l'Université de Paris XIII
M. S. Masson	Directeur de Recherche au CNRS - ISMRA
M. D. Villemin	Professeur à l'ENSI de Caen - ISMRA

Ces recherches ont été effectuées au sein du Laboratoire de Chimie des Composés Thio-organiques (URA 480) de l'Institut des Sciences de la Matière et du Rayonnement (ISMRA) de Caen, sous la direction de M. le Professeur D. Villemin. Je lui adresse mes sincères remerciements pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour avoir dirigé mes travaux avec une grande disponibilité et pour m'avoir soutenu tout au long de ma thèse.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre notre laboratoire et la société Rhône-Poulenc Rorer dans le cadre d'une recherche de molécules susceptibles de bloquer le fonctionnement du virus du sida, action coordonnée par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS). Il a été permis par l'attribution d'une bourse de recherche par l'ANRS, que je remercie vivement.

Mes remerciements sont également adressés à M. Serge Masson, Directeur de Recherche au CNRS à l'ISMRA, pour sa constante collaboration et pour avoir accepté de faire partie du jury, à Mme. Texier-Boullet, qui a accepté de juger mon travail et avec laquelle j'ai eu de fructueuses discussions, ainsi qu'à MM. Collignon et Leroux pour avoir également accepté de juger mon travail.

J'associe à ces remerciements M. Max Ebel, Maître de Conférences à l'Université de Caen, qui m'a guidé et soutenu pendant toutes mes études, Mme. Stavaux, Maître de Conférences à l'Université de Caen, qui a bien voulu me conseiller pour la nomenclature de mes produits, et tous mes collègues et amis du Laboratoire de Chimie des Composés Thio-Organiques, pour l'ambiance de collaboration et de bonne humeur qui m'a été très précieuse pendant la préparation de ma thèse.

Je remercie enfin et tout particulièrement Laurence, ma femme, qui m'a aidé et qui a eu la lourde tâche de me supporter, alors que le thésard au travail est un animal plus proche de l'ours ou du rhinocéros en pleine charge que du mari attentif.

La mise au point et la création par le chimiste de molécules actives biologiquement ne pouvant se faire sans une connaissance suffisamment approfondie du mécanisme d'interaction et de l'effet sur l'organisme des molécules étudiées, je rappellerai d'abord, dans une introduction générale, le fonctionnement du virus du sida et les différents modes de chimiothérapie envisagés actuellement, puis la nature et l'étendue des effets biologiques de la famille chimique importante que constituent les phosphonates. Je présenterai ensuite les molécules que nous avons envisagées et la chimie que notre but nous a amenés à étudier. Afin d'ouvrir le plus grand nombre possible de voie d'accès à des produits différents (des têtes de séries différentes), nous avons exploré de nombreuses pistes simultanément, ce qui donne à notre travail l'aspect d'une certaine hétérogénéité. Enfin, dans une dernière partie, je décrirai rapidement les tests biologiques effectués et j'apporterai les conclusions de ce travail.

Suivant les conventions généralement adoptées, les chiffres soulignés font référence, dans le texte et les figures, à des molécules organiques et sont utilisés par commodité pour les nommer. La lettre R désigne un radical aliphatique ou parfois aromatique. Des radicaux aliphatiques différents seront désignés par les lettres R', R", etc.

Car c'était un des principes de base de la logique shadok :
"Ce n'est qu'en essayant continuellement que l'on finit par réussir" ou, en d'autres termes :
"Plus ça rate, plus on a de chance que ça marche".

Professeur Shadoko, *Les Shadoks et les Gibis*, Ed. Juliard, Paris, **1968**, 28.

Preparation

Experiments were carried out on 107 female healthy Sopranoes (*Cantatrix sopranica L.*) furnished by the Conservatoire National de Musique, and weighing 94-124 kg (mean weight : 101 kg). Halothane anesthesia was utilised during the course of the tracheotomy, fixation in the Horsley-Clarke, and major operative procedures. 5 % procaine was injected into skin margins and pressure points. Animals were then immobilized with gallamine triethyiodide (40 mg/kg/hr) and normocapnia was maintained by appropriate artificial ventilation. Spinal cord transections were performed at L^3/T^2 levels, thus eliminating blood pressure variation and adrenaline secretion induced by tomato throwing (Giscard d'Estaing, 1974). The fact that animals were not suffering was shown by their constant smiling throughout the experiment. Internal temperature was maintained at 38°C ± 4°F by means of three electrically drived boiling kettles.

Stimulation

Tomatoes (*Tomato rungisia vulgaris*) were thrown by an automatic tomatothrower (Wait & See, 1972) monitored by an all-purpose laboratory computer (DID/92/85/P/331) operated on-line. […]

Histology

At the end of the experiment, Sopranoes were perfused with olive oil, and 10 % Glenn-Fiddish, and incubated in 15 % orange juice during 47 hours. Frozen 2 cm sections were mounted into δ-strawberry sherbet and observed under light and heavy microscopy.

References

Giscard d'Estaing, V., Discours aux transporteurs routiers de Rungis, *C. r. Soc. Fr. Tomatol.*, **1974**, *422*, 6.

Wait, H., & See, C., Balistic requirements in tomato throwing and splatching, *Nasa Rept. N° 68/675/002/F4*, **1972**, 1-472.

Perec, G., *Cantatrix Sopranica L. et autre écrits scientifiques*, Editions du Seuil, **1991**, 16-18.

Table des Matières

Introduction : les phosphonates contre le virus du sida 9
Chap. 1 - Le VIH, virus du sida 9
Bref rappel historique 9
Les molécules actives pour une chimiothérapie. 10
Inhibiteurs de la liaison à la cellule hôte 10
Inhibiteurs de la transcriptase inverse 11
Pyrophosphates 11
Analogues de nucléosides et de nucléotides 12
Autres hors classes 14
Oligonucléotides anti-sens 14
Inhibiteurs de la maturation 15
Chap. 2 - Les phosphonates 16
Biochimie des phosphonates 16
Présence dans la nature 16
Rôle biologique des phosphonates naturels 17
Utilisation des propriétés biologiques : phosphonates synthétiques insecticides et gaz de combat. 18
Intérêt pour la lutte contre le VIH 21
1ère partie : méthylènediphosphonate et phosphonoacétate fonctionnalisés 27
Chap. 1 - introduction 27
Les méthylènediphosphonates et les phosphonoacétates considérés comme molécules à méthylène actif. 27
Une base de choix pour l'utilisation synthétique de ces méthylènes actifs : le fluorure de potassium sur alumine 29
Activation des réactions par les micro-ondes. 34
Chap. 2 - Préparation du méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13. 38
Chap. 3 - Bissulfénylation de méthylène actif 40
Rappel bibliographique 40
Préparation des dithioacétals phosphoniques 41
Chap. 4 - Dithioacétals de cétènes 44
Rappel bibliographique 44
Préparation des dithioacétals de cétènes phosphoniques 46
Utilisation des dithioacétals de cétène en synthèse organique : rappel bibliographique 48
Substitution nucléophile du groupe méthylthio 50
Substitution par les amines 51
Substitution par des alcoolates de sodium 53
Substitution par des nucléophiles carbonés 55
Chap. 5 - cyclopropanation 57
Les cyclopropylphosphonates dans la littérature chimique 57
Intérêt biologique 57
Historique des cyclopropanediyldiphosphonates 57

Application du fluorure de potassium sur alumine 58
Chap. 6 - Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux α-cétodithioesters. 61
Rappel bibliographique 61
La méthode que nous avons développée 63
Essai en série phosphonique 65
Chap. 7 - Diverses fonctionnalisations 67
Fonctionnalisation de méthylènediphosphonates par l'intermédiaire de diazophosphonates. 67
Réaction d'Arbuzov 69
Annexe à la 1ère partie - Condensation du méthylènediphosphonate de tétraéthyle sur le benzaldéhyde 71
Conclusion de la lère Partie 76
Perspectives 76
2ème partie : Analogues de nucléotides 79
Chap. 1 - Chimie des nucléosides 79
Différentes méthodes de synthèse 80
Glycosylation 80
Procédé "Kœnigs-Knorr" aux sels de métaux lourds 81
Procédé "Hilbert -Johnson" 81
Activation par silylation des bases : méthode "silyl-Hilbert -Johnson" 82
Utilisation de catalyseurs 83
Emploi de catalyseurs solides 85
Couplage direct alcool-amine : réaction de Mitsunobu 85
Synthèse totale 86
Analogues phosphoniques 87
Phosphonates de Holy 88
Phosphonates de Parkin 90
Phosphonates de Kim 91
Analogues carbocycliques 93
Chap. 2 - Nos produits 94
Divers essais 94
Synthèse d'un analogue sulfuré de la PMEA 97
Préparation de la chaîne 97
Greffage 98
Oxydation 98
Conclusion de la 2éme partie 100
3ème partie : Activité biologique 101
Préparation des produits pour les tests 101
L'hydrolyse des phosphonates d'alkyle 101
Les différentes méthodes 101
L'application à nos molécules 103
Dithioacétals 103
Dithioacétals de cétènes 104
Divers autres phosphonates fonctionnalisés 104
Analogues de nucléotides 104
Les tests réalisés 105
Conclusion 107

Partie Expérimentale 111
Conditions Générales 111
Phosphonoacétate de triéthyle 8 112
Méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13 113
Alumine-KF ou fluorure de potassium sur alumine 114
Dithioacétals 115
Méthanesulfonothioate de S-Méthyle 17a 115
2,2-Di(méthylthio)phosphonoacétate de triéthyle 19 115
2-Méthylthiophosphonoacétate de triéthyle 20 116
Di(méthylthio)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 21 116
Méthylthiométhylènediphosphonate de tétraéthyle 22 117
Dithioacétals de cétènes 117
2,2-Di(méthylthio)éthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 23a 117
2-Diéthylphosphono-3,3-diméthylthioprop-2-énoate de méthyle 23b 119
(1,3-dithiolan-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 24 119
(1,3-dithian-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 25 120
Réaction de 23a avec des amines 120
2,2-Diéthylaminoéthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 26 120
(1,3-Diazolidin-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 27 121
(Perhydropyrimidin-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 28 . 122
2,2-Di(2-hydroxyéthylamino)éthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 29 ... 122
Réaction avec des nucléophiles oxygénés 123
2,2-Diéthyloxyéthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 30 123
(1,3-Dioxolan-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 31 124
(1-Oxa-3-thiolan-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 32 124
Réaction avec des nucléophiles carbonés 125
2,2-diméthyléthènediyldiphosphonate de tétraéthyle ou
2-méthylpropènediyldiphosphonate 33 125
2,2-diphényléthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 34 126
cyclopropyles 127
Cyclopropane-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 37b 127
Cyanocyclopropane-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 38a (mode
expérimental type) 128
Phénylsulfinylcyclopropane-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 40 128
2,2-Bisdiéthylphosphonocyclopropanecarboxylate de méthyle 41 129
Di-2-(cyanoéthyl)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 42 130
Synthèse d'α-cétodithioesters 130
Préparation des iodures de pyridinium 130
N-(2-oxo-1-phényléthyl)pyridinium 47a (synthèse type) 130
Autres sels de pyridinium préparés 131
Préparation des α-cétodithioesters 132
Phényl-oxo-dithioacétate de méthyle 47b (synthèse type) 132
p-Méthylphényl-oxo-dithioacétate de méthyle 48b 133
p-Chlorophényl-oxo-dithioacétate de méthyle 49b 133
p-Méthoxyphényl-oxo-dithioacétate de méthyle 50b 134
α-Naphtyl-oxo-dithioacétate de méthyle 51b 134
β-naphtyl-oxo-dithioacétate de méthyle 52b 135
Thiophenyl-2-yl-oxo-dithioacétate de méthyle 53b 135

2-Oxo-dithio-undécanoate de méthyle 54b 136
Essai en série phosphonique 136
(Diisopropylphosphonyl)méthylcétone 56 136
Composés diazophosphoniques 137
Azoture de tozyle 57 137
Diazo(diéthylphosphonyl)acétate d'éthyle 58 137
Diazométhylènediphosphonate de tétraéthyle 59 138
Divers phosphonates 139
2,4,6-Triazin-1,3,5-triyl-trisphosphonate de diéthyle 60 139
Condensation du méthylènediphosphonate 13 sur le benzaldéhyde, sur catalyseur solide. 139
E-2-Phénylvinylphosphonate de diéthyle 63 139
2-Phényl-éthène-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 64 140
Condensation du méthylènediphosphonate avec le benzaldéhyde en présence de catalyseurs solides 140
Analogues de nucléotides 141
Diverses tentatives 141
2,3-Dibromopropanol 77 141
Réaction du dibromopropanol 77 avec le dithiolanion du méthylènediphosphonate 142
2-(2,3-dibromopropyloxy)-tétrahydropyrane 78 142
Réaction du dibromopropanol protégé 78 avec le dithiolanion du méthylènediphosphonate 142
Dibromométhylènediphosphonate de tétraéthyle 80 142
Bromométhylènediphosphonate de tétraéthyle 81 143
2-(2-Mercaptoéthyloxy)-tétrahydropyrane 82 143
Chlorophosphite de diéthyle 83 144
5-Méthoxytétrahydrofuran-2-ylphosphonate de diéthyle 85 144
Tentative de couplage de 85 avec l'adénine 145
Synthèse et oxydation de la thio-PMEA 145
Chlorométhylphosphonate de diéthyle 86 145
4-Hydroxy-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 87 145
4-Méthylsulfonyloxy-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 88 146
4-Adénin-9-yl-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 89 147
4-Hydroxy-2-oxo-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 90 148
Adénin-9-yléthylsulfinylméthylphosphonate de diéthyle 91 148
Hydrolyses 149
Mode expérimental type de l'hydrolyse d'un phosphonate par le bromure de triméthylsilane 149
Acide N-méthyl-phosphonothioéthanehydroxamique, sel de cyclohexylammonium 92 150
Acide bromométhylènediphosphonique, tris sel de cyclohexylammonium 93 150
Acide méthoxyméthylènediphosphonique, tris sel de cyclohexylammonium 94 151
Acide 2,4,6-triazin-1,3,5-triyl-trisphosphonique 95 151
Thio-PMEA ou acide 4-adénin-9-yl-2-thiabutylphosphonique 96 152
Acide adénin-9-yléthylsulfinylméthylphosphonique 97 152

Publications..... 155
Communications orales et Posters..... 155

Introduction : les phosphonates contre le virus du sida

Chap. 1 - Le VIH, virus du sida

Bref rappel historique

Le VIH, ou Virus de l'Immuno-déficience Humaine, est la cause d'une maladie découverte en 1981, le sida. SIDA est le sigle de Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise, il s'agit d'un ensemble de pathologies diverses dues à une défaillance grave du système immunitaire, défaillance dite "acquise" par opposition aux défaillances héréditaires. Ce virus remonterait selon certains biologistes à plus de deux cents ans[1].

1959	Un marin Anglais meurt d'un sida qui sera identifié en 1988.
1981	Recensement des premiers cas[2,3].
1982	La maladie est désignée sous le nom de SIDA. A la fin de l'année, 1573 cas sont recensés dans le monde.
1983	Découverte du rétrovirus, alors baptisé LAV, par l'équipe du Pr. Montagnier à l'Institut Pasteur[4]. A la fin de l'année, l'O.M.S. recense 5077 cas dans le monde.
1987	Mise sur le marché de l'AZT (3'-azido-2',3'-didésoxythymidine), premier médicament. 96500 cas recensés.
1991	A la fin de l'année, l'O.M.S. recense plus de 418 000 cas, et estime à 1,5 millions le nombre de cas depuis le début de la pandémie.

[1] **Grmek, M.D.**, Le Sida, une Maladie ancienne, *La Recherche,* **1991**, *234,* 985.

[2] **Gottlieb, M.S., Schanker, H.M., Fan, P.T., Saxon, A. & Weisman, J.D.**, *Pneumocystis* pneumonia — Los Angeles, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **1981**, *30*, 250.

[3] **Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Fan, P.T., Wolf, R.A. & Saxon, A.**, *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men : Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency, *N. Engl. J. Med.*, **1981**, *305*, 1425.

[4] **Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. & Montagnier, L.**, Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), *Science*, **1983**, *220*, 868.

L'augmentation rapide du nombre de cas a provoqué un grand intérêt de la communauté scientifique pour l'étude de moyens thérapeutiques, notamment pour mettre au point un traitement médicamenteux de la maladie.

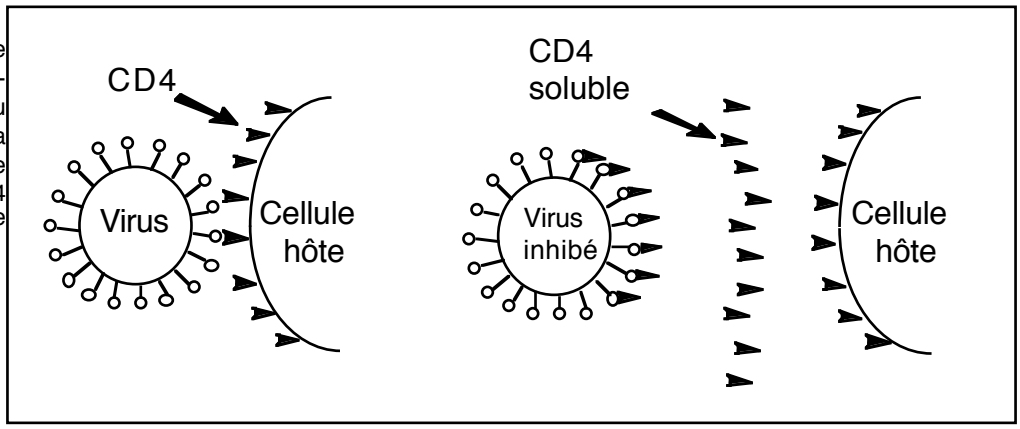
Les molécules actives pour une chimiothérapie.

Le soin des malades du sida passe évidemment par un traitement des infections opportunistes entraînées par le déficit immunitaire. Pour vaincre l'ensemble de la maladie, il faut cependant s'attaquer au virus lui-même. Une chimiothérapie du sida peut se fonder sur différentes étapes du cycle de réplication du virus[5].

Inhibiteurs de la liaison à la cellule hôte

La première étape du cycle de réplication du virus est la fixation sur la cellule hôte. Cette liaison se fait par interaction du virus avec un récepteur de la cellule, la glycoprotéine CD4. Pour empêcher cette interaction, la compétition avec des récepteurs CD4 solubles indépendant de la cellule a été essayée. Cette approche, dont les résultats in vitro sont très prometteurs, est moins fructueuse in vivo à cause des effets d'une telle molécule, si importante pour le système immunitaire[6,7].

Inhibition de l'attachement du virus à la cellule cible par le CD4 soluble



[5] **De Clercq, E.**, La Chimiothérapie du Sida, *La Recherche,* **1992**, *241,* 288.

[6] **Schooley, R.T. et al.**, Recombinant soluble CD4 Therapy in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and AIDS-related Complex, *Ann. Intern. Med.*, **1990**, *112*, 247.

[7] **Kahn, J.O. et al.,** The Safety and Pharmacokinetics of recombinant soluble CD4 (rCD4) in Subjects with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and AIDS-related Complex, *Ann. Intern. Med.*, **1990**, *112*, 254.

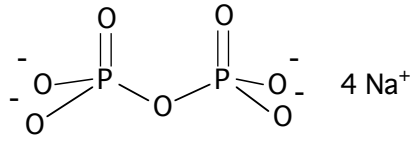
Des molécules polyanioniques, polysulfates ou polycarboxylates, inhibent également in-vitro l'interaction virus-CD4[8]. Elles sont cependant mal absorbées par voie orale et doivent être injectées, elles peuvent perturber la coagulation sanguine et leur efficacité dépend beaucoup de la souche virale.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

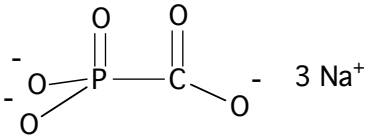
L'étape faisant intervenir la transcriptase inverse est une de celles qui se prête le mieux à la chimiothérapie. La transcriptase inverse est une enzyme spécifique du virus, qui n'existe normalement pas dans le corps humain. Sa fonction est de synthétiser, à partir de l'ARN viral, de l'ADN proviral qui va s'intégrer au génome cellulaire. Un inhibiteur de cette enzyme empêcherait la réplication du virus. Si cet inhibiteur était totalement spécifique de l'enzyme virale, il serait sans effet sur le fonctionnement des cellules normales de l'organisme et ne serait pas toxique.

Pyrophosphates

L'activité antivirale du pyrophosphate est connue depuis les années 1970. Ce produit inhibe l'ARN polymérase du virus de la grippe. L'étude d'un composé de structure proche, l'acide phosphonoformique (foscarnet), a montré que les analogues de pyrophosphates peuvent être de puissants antiviraux[9,10,11,12].



pyrophosphate de sodium



foscarnet sodium

[8] **De Clercq, E.**, Basic Approaches to anti-retroviral Treatment, *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.*, **1991**, *4*, 207.

[9] **Öberg, B.**, Antiviral Effects of Phosphonoformate (PFA, Foscarnet Sodium), *Pharmac. Ther.*, **1983**, *19*, 387.

[10] **Leinbach, S.S., Reno, J.M., Lee, L.F., Isbell, A.F. & Boezi, J.A.**, Mechanism of Phosphonoacetate Inhibition of Herpesvirus-induced DNA Polymerase, *Biochem.*, **1976**, *15*, 426.

[11] **Boezi, J.A.**, The antiherpesvirus Action of Phosphonoacetate, *Pharm. Ther.*, **1979**, *4*, 231.

[12] **Hutchinson, D.W., Cload, P.A. & haugh, M.C.**, Organophosphorus Compounds as antiviral Agents, *Phosph. Sulf.*, **1983**, *14*, 285.

Le foscarnet inhibe l'ARN polymérase du virus de la grippe et l'ADN polymérase de du virus de l'herpès. Il a des effets sur de nombreuses enzymes virales et notamment sur les transcriptases inverses de rétrovirus animaux. On a montré qu'il était efficace sur la transcriptase inverse du VIH[13]. Son utilisation en thérapie humaine se heurte à des problèmes de toxicité, car les analogues de pyrophosphates sont intégrés dans la matrice d'hydroxyapathite des os et des dents, ce qui peut être ennuyeux même si on ne connaît pas réellement l'effet d'une telle introduction. L'enjeu que représente la lutte contre le VIH a beaucoup augmenté l'attrait des analogues de pyrophosphates, et de nombreuses variations de structure ont été et sont encore réalisées pour découvrir un inhibiteur non toxique spécifique de ce virus[14,15,16], même si la découverte de l'efficacité des analogues de nucléosides tend à éclipser cette voie.

Analogues de nucléosides et de nucléotides

Les principaux inhibiteurs de la transcriptase inverse sont des didésoxynucléosides (ddN), comme la 3'-azido-2',3'-didésoxythymidine (AZT de Wellcome), la 2',3'-didésoxyinosine (ddI de Bristol-Myers Squibb) ou la 2',3'-didésoxycytidine (ddC de Hoffman-Laroche). Les ddN peuvent empêcher la réplication virale en inhibant la transcriptase inverse par compétition avec les substrats naturels (nucléosides), ou par incorporation dans la chaîne d'ADN proviral. La chaîne ne peut alors être allongée faute de l'hydroxyle en 3' pour fixer le nucléotide suivant. Ces molécules sont dites alors "terminateurs

---

[13] **McKenna, C.E., Khawli, L.A., Levy, J.N., Harutunian, V., Ye, T.G., Bapat, A., Starnes, M.C. & Cheng, Y.C**., Inhibitors of viral nucleic Acid Poymerases. Pyrophosphate Analogs, *ACS Symp. Ser.*, **1989**, *401 (Nucleotide analogues as antiviral agents)*, 1.

[14] **Issleib, K., Döpfer, K.P. & Balszuweit, A.**, Phospha-pharmaca - antibacterial and virucidic Compounds, *Phosph. Sulf.*, **1987**, *30*, 633.

[15] **McKenna, C.E., Ye, T.G., Levy, J.N., Pham, P., Wen, T., Bongartz, J.P., Starnes, M.C. & Cheng, Y.C.**, Design and Synthesis of organophosphorus Compounds with antiviral and other Bioactivities, *Phosph. Sulf. Silicon*, **1990**, *49/50*, 183.

[16] **Gross, H., Ozegowski, S., Haussdörfer, S., Keitel, I., Schnell, M. & Costisella, B**., New Bisphosphonates, Synthesis and Reactions, *Phosph. Sulf. Silicon*, **1990**, *49/50*, 191.

de chaîne". Les substrats naturels de la transcriptase inverse étant les mêmes que ceux des polymérases de l'ADN cellulaire, les ddN sont toxiques, bien qu'ils aient plus d'affinité pour l'enzyme du virus que pour celle de l'hôte. De plus, une résistance due à une mutation du virus après une exposition prolongée à ces produits a été mise en évidence[17,18,19]. D'autres analogues de nucléosides sont efficaces contre le VIH : ceux dont le sucre est remplacé par un cycle substitué par des halogènes ou par une chaîne acyclique. Un des plus importants est la 9-phosphonométhoxyéthyl-adénine (PMEA). C'est un inhibiteur compétitif du désoxyadénosyltriphosphate (dATP, précurseur nécessaire à la synthèse d'ADN) en même temps qu'un terminateur de chaîne[20,21]. La grande stabilité de la liaison P-C du phosphonate, par rapport à celle de la liaison P-O du phosphate du substrat naturel ou celle des ddN phosphorylés, rend la PMEA et les autres nucléosides phosphonates inhabituellement stables dans la cellule et leur donne un effet antiviral prolongé qui peut parfois durer plus d'une semaine. Ces produits inhibent cependant, bien que dans une plus faible mesure, les polymérases cellulaires et ne sont pas totalement spécifiques de la transcriptase inverse. La voie que constitue la recherche de structures proches plus efficaces ou plus spécifiques est donc suivie par un grand nombre de chimistes.

---

[17] **Larder, B.A., Darby, G. & Richman, D.D.**, HIV with reduced Sensitivity of Zidovudine (AZT) isolated during prolonged Therapy, *Science,* **1989**, *243,* 1730.

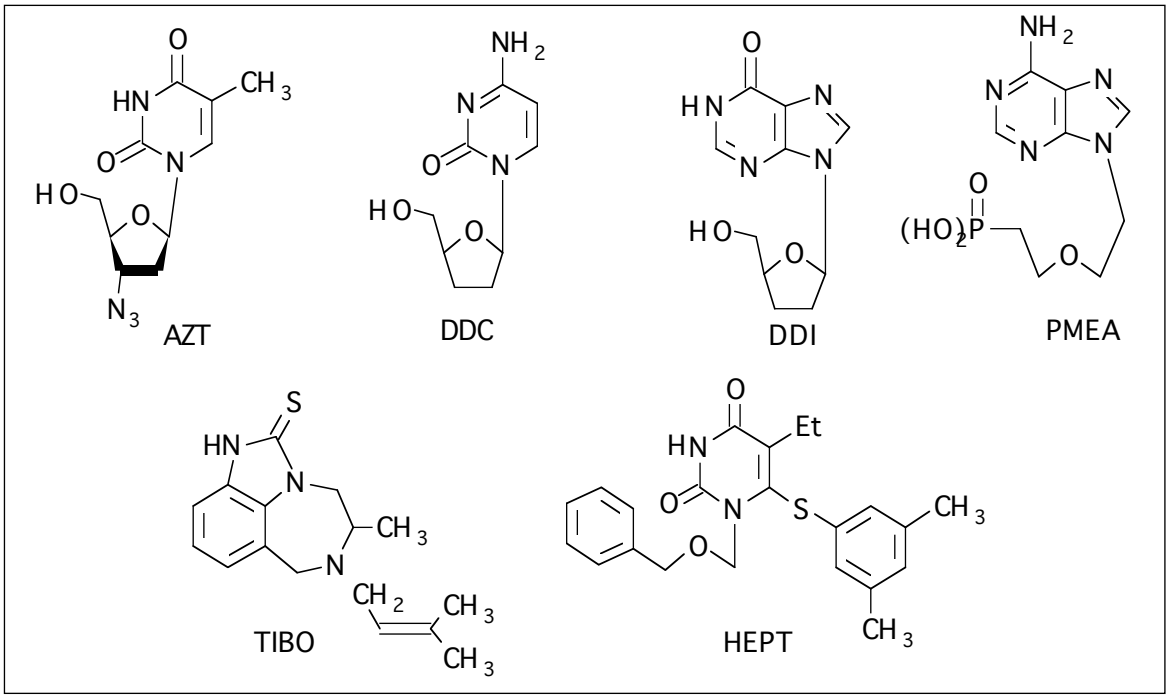
[18] **Larder, B.A. & Kemp, S.D.**, Multiple Mutations in HIV-1 reverse Transcriptase confer high-level Resistance to Zidovudine (AZT), *Science,* **1989**, *246,* 1155.

[19] **St Clair, M.H., Martin, J.L., Tudor-Williams, G., Bach, M.C., Vavro, C.L., King, D.M., Kellam, P., Kemp, S.D. & Larder, B.A.,** Resistance to ddI and Sensitivity to AZT induced by a Mutation in HIV-1 reverse Transcriptase, *Science,* **1991**, *253,* 1557.

[20] **Pauwels, R., Balzarini, J., Schols, D., Baba, M., Desmyter, J., Rosenberg, I., Holy, A. & De Clerq, E.**, Phosphonomethoxyethyl Purine Derivatives, a new Class of anti-Human Immunodeficiency Virus Agents, *Antimicrob. Agents Chemother.,* **1988**, *32,* 1025.

[21] **Balzarini, J., Hao, Z., Herdewijn, P., Johns, D.G. & De Clercq, E.,** Intracellular Metabolism and Mechanism of anti-retrovirus Action of 9-(2-Phosphonomethoxyethyl)adenine, a potent anti-Human Immunodeficiency Virus Compound, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **1991**, *88,* 1499.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH



Autres hors classes

L'étude anti-VIH systématique des produits présents dans les "échantillothèques" des laboratoires industriels a permis la découverte de dérivés totalement différents des précédents : des benzodiazépines, les TIBO[22], et des acyclouridines, les HEPT[23]. Certains de ces produits inhibent la réplication du VIH-1 à des concentrations 100 000 fois plus faibles que leur concentration toxique. Les essais cliniques de ces molécules sont en cours.

Oligonucléotides anti-sens

Il est également possible de bloquer une chaîne d'acide nucléique intervenant dans le cycle du virus en la complexant avec une autre chaîne complémentaire. Si le complexe formé est stable, l'acide nucléique bloqué ne pourra plus intervenir

[22] **Pauwels, R., Andries, K., Desmyter, J., Schols, D., Kukla, M.J., Breslin, H.J., Raeymaeckers, A., Van Gelder, J., Woestenborghs, R., Heykants, J., Schellekens, K., Janssen, M.A.C., De Clercq, E. & Janssen, P.A.J.,** Potent and selective Inhibition of HIV-1 Replication in vitro by a novel Series of TIBO Derivatives, *Nature,* **1990**, *343,* 470.

[23] **Baba, M., Tanaka, H., De Clercq, E., Pauwels, R., Balzarini, J., Schols, D., Nakashima, H., Perno, C.F., Walker, R.T. & Miyasaka, T.**, Highly specific Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by a novel 6-substituted Acyclouridine Derivative, *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* **1989**, *165,* 1375.

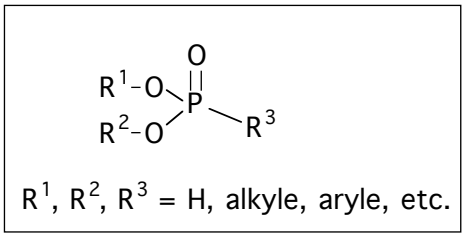
dans le cycle de réplication du virus, il ne pourra plus s'exprimer. Cette chaîne complémentaire de nucléotides est dite oligonucléotide "anti-sens". La synthèse de tels oligonucléotides est très délicate, mais ils suppriment la production de protéines virales par les cellules infectées. N'étant pas actuellement arrivés au stade thérapeutique, ces produits sont très prometteurs à long terme. L'introduction dans un nucléotide anti-sens d'un agent de clivage de l'ADN devrait même permettre de détruire les séquences d'acide nucléique auquel il se fixera. Une éradication du virus de l'organisme est alors envisageable.

Inhibiteurs de la maturation

Une autre étape intéressante pour une chimiothérapie du VIH est l'étape de maturation du virus, pendant laquelle les précurseurs des protéines virales sont traités par une protéase très spécifique. Il est possible d'interférer avec le fonctionnement de cette enzyme en introduisant dans le milieu des inhibiteurs qui vont stabiliser le complexe transitoire que forme l'enzyme avec son substrat et ainsi inactiver l'enzyme. Le virus produit n'est alors pas infectieux. Ces inhibiteurs rencontrent des problèmes d'absorption limitée et d'élimination rapide de l'organisme[24].

[24] **Vacca, J.P., Guare, J.P., Desl-olms, S.J., Sanders, W.M., Giuliani, E.A., Young, S.D., Darke, P.L., Zugay, J., Sigal, I.S., Schleif, W.A., Quintero, J.C., Emini, E.A., Anderson, P.S. & Huff, J.R.,** L-687,908, a potent Hydoxyethylene-containing HIV Protease Inhibitor, *J. Med. Chem.,* **1991**, *34,* 1225.

Chap. 2 - Les phosphonates



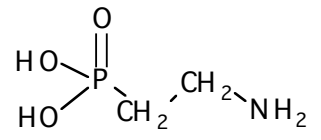
Les phosphonates sont des composés organiques du phosphore V dans lesquels le phosphore est directement lié à un atome de carbone. Il font l'objet d'études de plus en plus fréquentes pour leur intérêt en synthèse organique comme dans l'industrie (retardants de flamme, inhibiteurs d'oxydation pour lubrifiant, surfactants, complexants métalliques, additifs pour dentifrices…). Ces composés présentent de plus une activité biologique très importante.

Biochimie des phosphonates

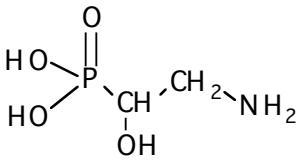
Présence dans la nature

Le premier phosphonate découvert en milieu biologique, en 1959, fut l'acide 2-aminoéthyl-phosphonique (AEP), appelé aussi ciliatine. D'autres ont été découverts depuis mais l'AEP reste le plus fréquent.

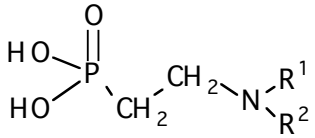
phosphonates naturels : aminoacides



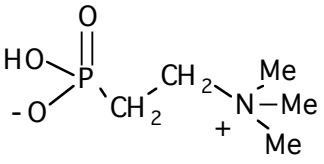
acide 2-aminoéthylphosphonique (AEP)



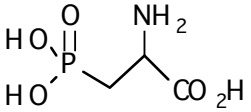
1-hydroxy-2-AEP



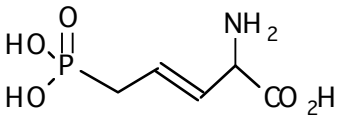
R^1= H, R^2= Me : N-méthyl-AEP
R^1= Me, R^2= Me : N,N-diméthyl-AEP
R^1= Me, R^2= Ac : N,N-acyl méthyl-AEP
R^1= H, R^2= Ac : N-acyl-AEP



N,N,N-triméthyl-AEP

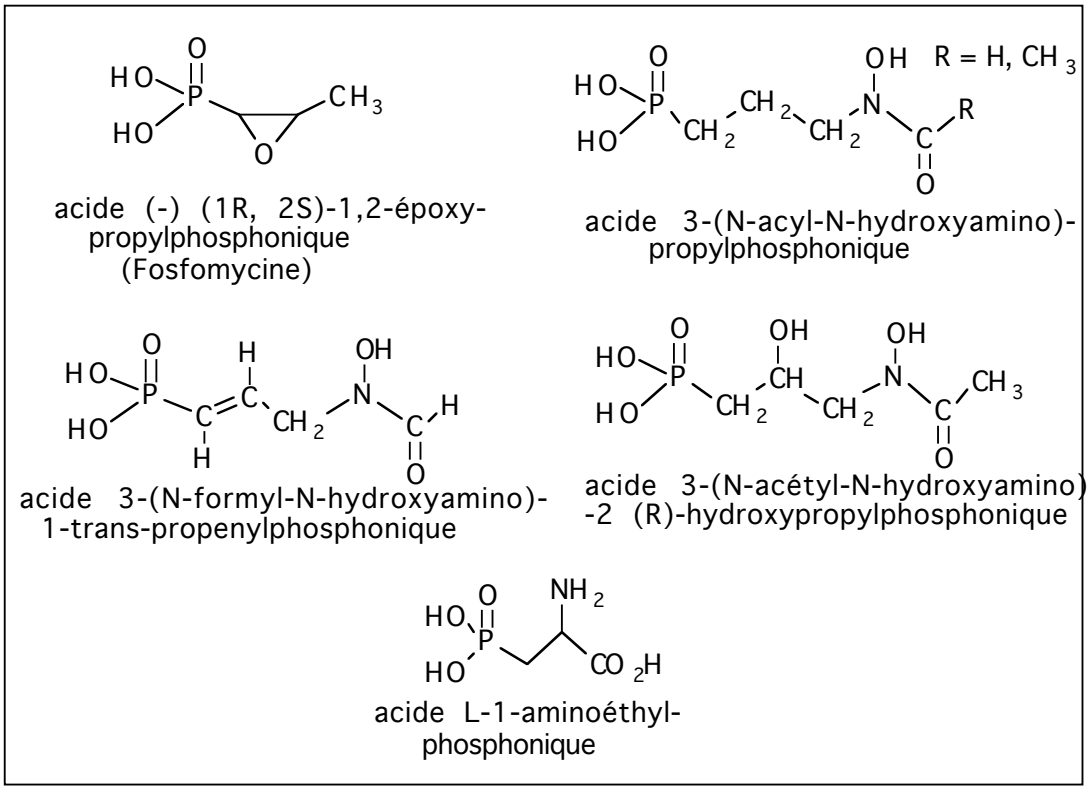


acide 1-amino-2-phosphono propionique (PALA)



acide D-2-amino-5-phosphono pent-3-ènoïque

Les phosphonates sont présents chez un nombre relativement restreint d'espèces, mais peuvent constituer une part importante des molécules phosphorées. On trouve les phosphonates sous forme libre, dans des analogues des phospholipides, ou dans des protéines. Ils peuvent être classés en deux groupes principaux : aminoacides (ex N-méthyl-AEP, acide α-NH_2-β–phosphonopropionique), et antibiotiques (phosphonomicyne ou fosfomicyne, etc).



Phosphonates naturels antibiotiques.

Rôle biologique des phosphonates naturels

De nombreux phosphonates sont résistants à l'hydrolyse enzymatique et peuvent inhiber des enzymes[25], ainsi l'incorporation d'AEP dans un lipide peut le rendre résistant aux phospholipase[26]. De plus, la présence de phosphonates dans les lipides peut les rendre chimiquement plus résistants sans altérer le comportement physico-chimique normal des li-

[25] **Rosenthal, A.F. & Pousada, M.**, Inhibition of Phospholipase C by Phosphonate Analogs of Glycerophosphatides, *Biochim. Biophys. Acta,* **1968**, *164,* 226.

[26] **Thompson, G.A., Jr.,** The Metabolism of 2-Aminoethylphosphonate Lipids in Tetrahymena Pyriformis, *Biochim. Biophys. Acta,* **1969**, *176,* 324.

pides non-phosphoniques dans les membranes[27]. Dans les membranes de certains crustacés, des lipides contenant des phosphonates résistent à l'hydrolyse par des enzymes bactériennes qui pourraient agresser l'organisme[28]. Le caractère inerte des phosphonates peut servir à générer des composants structurels résistants à l'oxydation, à l'hydrolyse et à d'autres processus métaboliques.

Certains auteurs ont proposé l'hypothèse que les phosphonates pourraient jouer un rôle de tampon de pH ou de complexant des métaux pour assurer le transport de nutriments à travers les membranes[29,30]. Les phosphonates pourraient servir au stockage du phosphore dans un environnement pauvre[31]. Il est possible également que des phosphonates participent à la communication ou à la reconnaissance intra- ou interespèces, notamment chez certaines anémones de mer[32].

Utilisation des propriétés biologiques : phosphonates synthétiques insecticides et gaz de combat.

L'analogie des phosphonates avec les phosphates permet l'inhibition par les phosphonates des enzymes d'hydrolyse des groupes ester des phosphates. Ces enzymes sont des estérases, dont la plus connue est l'acétylcholinestérase, qui joue un rôle fondamental dans la transmission de l'influx nerveux. L'inhibition de cette enzyme paralyse le système nerveux et entraîne généralement la mort. On a synthétisé des phosphonates inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour la préparation d'insecticides et de gaz de combat.

---

[27] **Hilderbrand, R.L. & Henderson, T.O.,** Phosphonic Acids in Nature, in *The Role of Phosphonates in living Systems,* Hilderbrand, R.L., Ed., CRC Press, Boca Raton Fla., **1983**, 23.

[28] **Rosenberg, H.,** Phosphonolipids, in *Forms and Function of Phospholipids,* Hansel, G.B., Hawthorne,J.N., & Dawson, R.M.C., Eds., Vol. 3, Elsevier, New York, **1973**, 333.

[29] **Kittredge, J.S. & Hughes, R.R.,** The Occurrence of α-amino-β-phosphonopropionic Acid in the Zonanthid, Zoanthus Sociatus, and the Ciliate, Tetrahymena Pyriformis, *Biochemistry,* **1964**, *3,* 991.

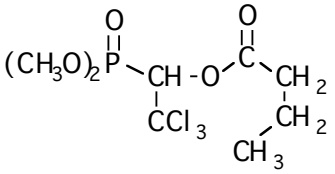
[30] **Kittredge, J.S. & Roberts, E.,** A Carbon-Phosphorus Bond in Nature, *Science,* **1969**, *164,* 37.

[31] **Mason, W.T.,** Isolation and Characterization of the Lipids of the Sea Anemone, Metridium Senile, *Biochim. Biophys. Acta,* **1972**, *280,* 538.

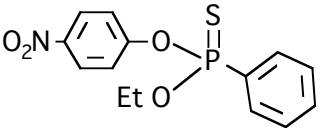
[32] **Seben, K.P.,** Recruitement in a Sea Anemone Population : Juvenile Substrate become Adult Prey, *Science,* **1981**, *213,* 785.

L'utilisation des insecticides organophosphorés s'est accrue pendant les années soixante-dix à cause de leur toxicité chronique relativement faible pour les mammifères, et de leur meilleure biodégradabilité, par rapport à celles des insecticides chlorés[33].

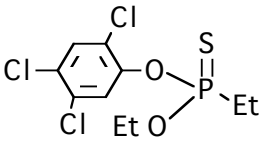
phosphonates insecticides : quelques exemples



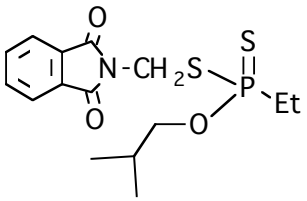
2,2,2-trichloro-*1*-butyryl-oxyéthylphosphonate de diméthyle (Butonate)



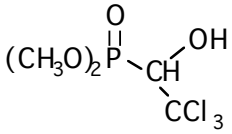
phénylphosphonothioate d'éthyle et de *p* -nitrophényle (EPN)



éthylphosphonothioate d'éthyle et de 2,4,5-trichlorophényle (Trichloronate)



éthylphosphonodithioate d'O-isobutyle et de S-phtalimidylméthyle



1-hydroxy-2,2,2-trichloroéthyl phosphonate de diméthyle (Trichlorfon)

L'efficacité des organophosphonates insecticides dépend de leur réactivité chimique, de leurs caractéristiques métaboliques, de leur capacité à franchir la cuticule et les barrières membranaires, de la facilité de leur transport jusqu'à l'acétylcholinestérase et de la puissance avec laquelle ils inhibent cette enzyme. C'est en jouant sur ces facteurs par les différents substituants sur le phosphore que l'on peut mettre au point un insecticide toxique pour une espèce particulière qui ne présente pas de danger trop important pour les autres espèces[34]. La toxicité des inhibiteurs phosphoniques de

---

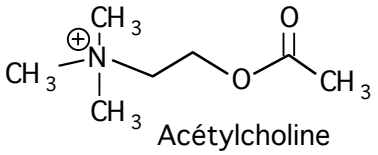
[33] **Murphy, S.D.,** Pesticides, in *Toxicology, the basic Science of Poisons,* 2nd ed.; Doull, J., Klaasen, C.D. & Amdur, M.O., Eds., MacMillan, New York, **1980**, chap. 16.

[34] **Hilderbrand, R.L.,** The Effects of Synthetic Phosphonates on living Systems, in *The Role of Phosphonates in living Systems,* Hilderbrand, R.L., Ed., CRC Press, Boca Raton Fla., **1983**, 141.

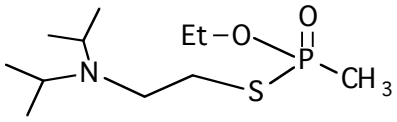
l'acétylcholinestérase pour les animaux à sang chaud peut cependant n'apparaître que quelques jours ou plusieurs semaines après l'exposition, entraînant alors une paralysie des membres souvent irréversible[35].

Cette neurotoxicité peut être utilisée contre les mammifères. Les trois composés principaux employés par les militaires sont le Soman, le Sarin et l'agent VX[36]. Leur effet le plus notable est leur extrême toxicité aiguë. La CL 50 du Sarin pour l'homme (concentration mortelle pour 50 % d'une population - statistique) est estimée à 70 mg/m^3. La toxicité orale est décelée dès la dose de 1 mg/kg[37].

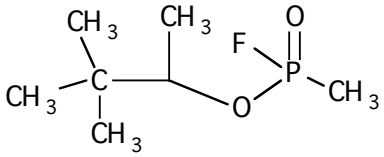
phosphonates synthétiques : quelques exemples de gaz de combat interférant avec le métabolisme de l'acétylcholine



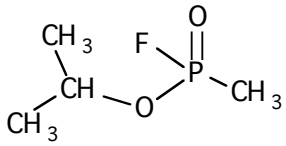
Acétylcholine
(substrat normal de l'enzyme)



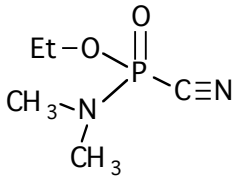
méthylphosphonothiolate d'O-éthyle
et de S-2-(diisopropylamino)éthyle (Agent VX)



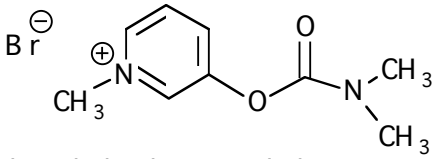
méthylphosphonofluoridate
d'O-1,2,2-triméthylpropyle
(Soman ou Agent GD)



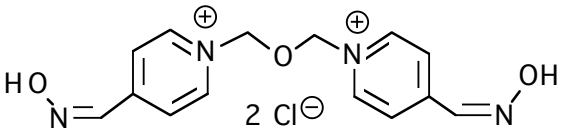
méthylphosphono
fluoridate d'O-isopropyle
(Sarin ou Agent GB)



phosphonoamido
cyanidate de O-éthyle
et de N,N-diméthyle
(Tabun)



diméthylcarbamate de bromure
de 3-hydroxy-1-méthylpyridinium
ou bromure de pyridostigmine
(protecteur de l'acétylcholinestérase)



dichlorure d'oxybis-(4-hydroxy
iminométhylpyridinium-1-méthyle)
ou chlorure d'obidoxime
(réactivateur de l'enzyme inhibée)

---

[35] **Abou-Donia, M.B.,** Organophosphorus Ester-induced delayed Neurotoxicity, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.,* **1981**, *21,* 511.

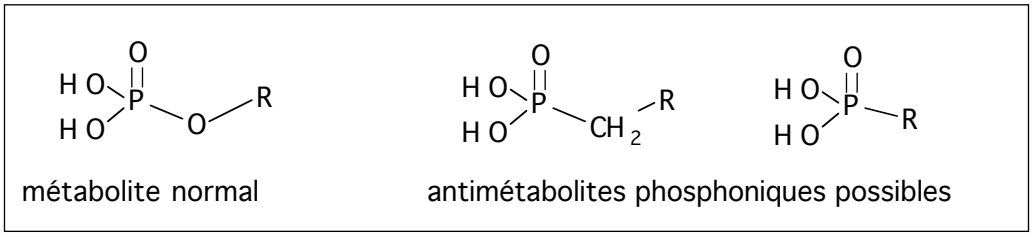
[36] **Meselson, M. & Robinson, J.P.,** Chemical Warfare and chemical Disarmament, *Sci. Am.,* **1980**, *242,* 38.
Lohs, K. & Martinetz, D., Binärkampfstoffe — Eine neue Variante chemischer Massenvernichtungsmittel, *Z. Chem.*, **1986**, 233.

[37] **O'Brien, R.D.,** *Toxic phosphorus esters,* Academic Press, New York, **1960**, chap. 1.

Ces produits sont des inhibiteurs extrêmement efficaces de l'acétylcholinestérase. Leur comparaison avec l'acétylcholine, substrat naturel de l'enzyme, montre leur similarité de structure et de répartition des charges. La grande électronégativité du fluor, quand cet élément joue le rôle de groupe partant, facilite l'attaque nucléophile du site actif (sérine) par le phosphonate et explique la très grande affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme[38].

Intérêt pour la lutte contre le VIH

L'utilisation des phosphonates pour inhiber le fonctionnement d'enzymes ne s'applique pas seulement à l'acétylcholinestérase : de nombreux antimétabolites phosphoniques ont été étudiés[39]. Un antimétabolite est un produit qui prend la place du métabolite normal et perturbe une réaction métabolique donnée. Le remplacement dans un substrat enzymatique d'un groupe phosphate ou ester par un groupe phosphonique peut empêcher l'action de l'enzyme qui, devant normalement rompre une liaison P-O, ne peut agir sur une liaison P-C plus résistante.



Si l'enzyme reconnaît tout de même la molécule pour son substrat, on obtient un antimétabolite. Des antimétabolites possibles ont été étudiés pour différents processus biologiques, notamment pour certaines étapes du métabolisme des glucides ou de celui des lipides.

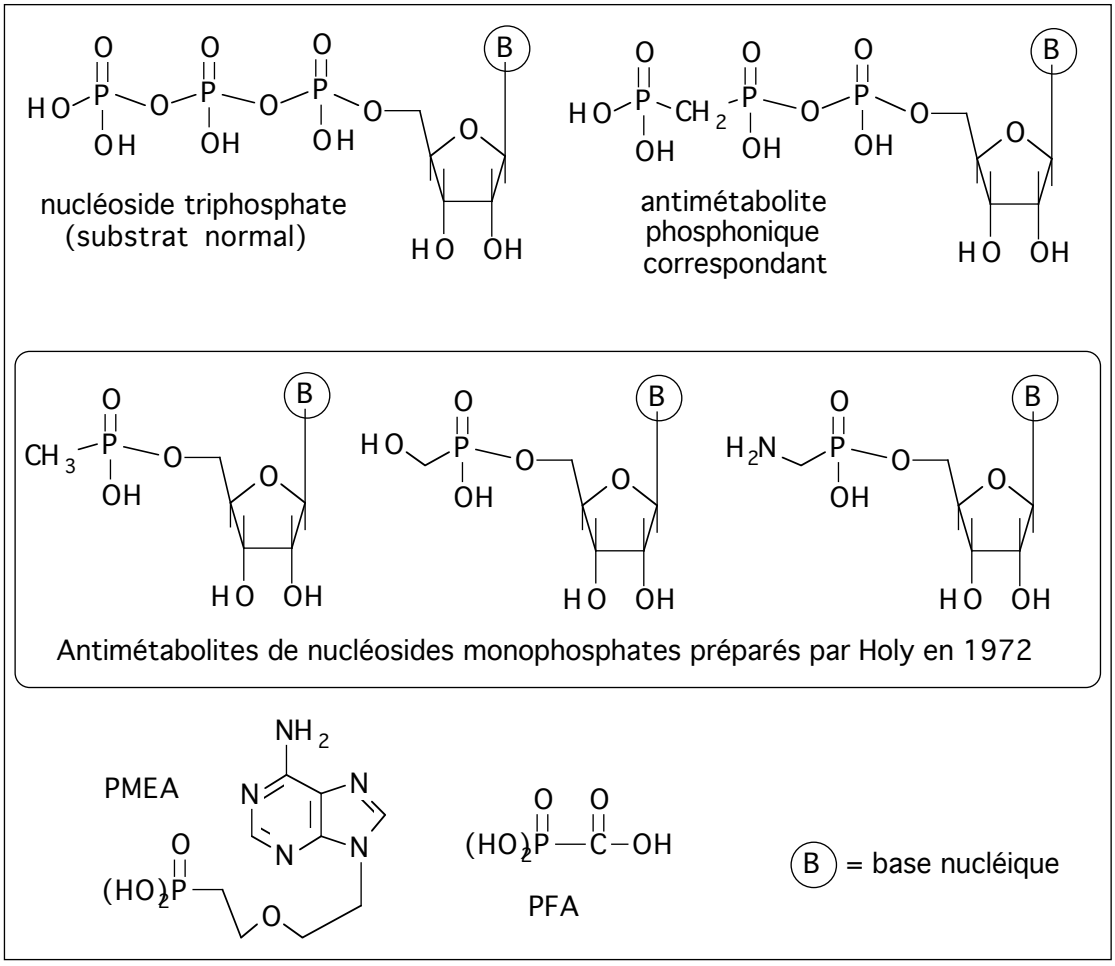
---

[38] **Eto, M.,** *Organophosphorus Pesticides : organic and biological Chemistry,* CRC Press, Boca Raton, Fla., **1979**, 63.
Tannelin, L.E., Methyl-fluoro-phosphorylcholines. Two synthetic cholinergic Drugs and their tertiairy Homologues, *Acta Chem. Scand*., **1957**, *11*, 859.

[39] **Engel, R.,** Phosphonic Acids and Phosphonates as Antimetabolites, in *The Role of Phosphonates in living Systems,* Hilderbrand, R.L., Ed., CRC Press, Boca Raton Fla., **1983**, 97.

Mais le métabolisme qu'il nous intéresse plus particulièrement d'inhiber ici est celui des nucléotides, notamment dans la biosynthèse de l'ADN du virus du sida.
On peut empêcher la synthèse protéique en remplaçant un oxygène d'une liaison P-O-P dans la molécule de nucléoside triphosphate par un méthylène, obtenant ainsi un antimétabolite phosphonique[40]. Des phosphonates du même type peu-

Exemples d'antimétabolites phosphoniques.



vent inhiber des nucléotidases (enzymes qui transforment les nucléotides — nucléosides monophosphates — en nucléosides). Holy a préparé des inhibiteurs phosphoniques analogues de nucléotides, mais dans lesquels ce n'est plus dans une liaison P-O-P mais dans une liaison P-O-H que l'oxygène

[40] **Hershey, J.W.B. & Monro, R.E.,** Competitive Inhibitor of the Guanosine Triphosphate Reaction in Protein Synthesis, *J. Mol. Biol.*, **1966**, *18*, 68.

est remplacé[41]. Des phosphonates ont également été greffés sur des désoxyribonucléosides, avec des efficacités d'inhibition relatives[42]. Il faut noter que le remplacement d'un oxygène de phosphate par un méthylène modifie non seulement la solidité des liaisons interatomiques, mais aussi la forme et l'encombrement stérique de la molécule, et sa capacité à établir des liaisons avec des ions métalliques et des macromolécules. Toutes ces modifications ont un rôle important et difficile à estimer dans l'interaction inhibiteur-enzyme. Très récemment, Holy et coll. ont préparé des inhibiteurs phosphoniques de la transcriptase inverse du VIH très efficaces in vitro[43]. Ces inhibiteurs appartiennent à la famille de la PMEA, mentionnée plus haut lors de la description de la chimiothérapie du sida. Ce sont des acyclodidésoxyribonucléotides phosphoniques, qui sont, par leur absence de liaison OH sur l'ex-pentose, incapables d'assurer la continuation de la chaîne d'acide nucléique ("terminateurs de chaîne"). Le groupement phosphonique qu'ils contiennent les rend plus directement utilisables que les nucléosides qui doivent être phosphorylés avant incorporation dans la chaîne. La liaison P-C étant résistante, ils arrivent intacts jusqu'à la cible, et il semble que les phosphonates pénètrent plus facilement la cellule[44].

L'acide phosphonoformique (PFA ou foscarnet) et ses dérivés, déjà évoqués, sont d'autres inhibiteurs phosphoniques du métabolisme des nucléotides. Leur structure complètement différente de celles des antimétabolites précédents montre bien que ces produits n'ont pas été découverts de manière raisonnée

---

41 **Holy, A. & Hong, N.D.**, Nucleic Acid Components and their Analogs. CL. Preparation and Properties of some Nucleoside Hydroxyalkanephosphonates, *Collect. Czech Chem. Commun.,* **1972**, *37,* 2066.

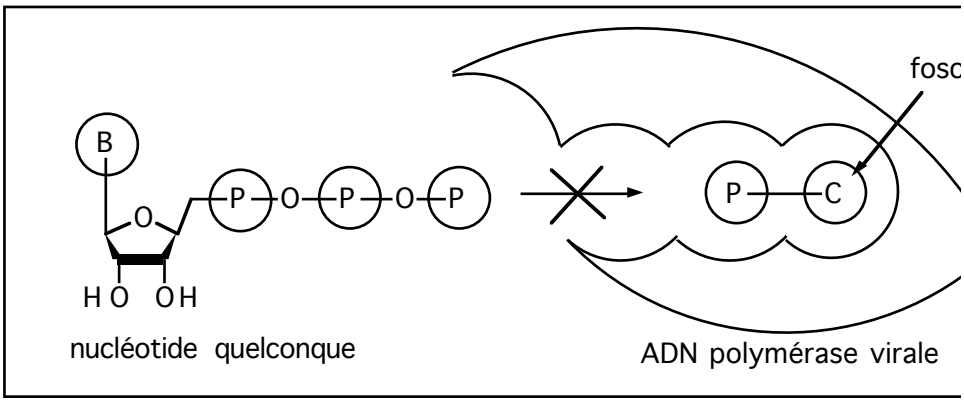
42 **Englund, P.T., Huberman, J.A., Jovin, T.M. & Kornberg, A.**, Enzymatic Synthesis of Deoxyribonucleic Acid. XXX. Binding of Triphosphates to deoxyribonucleic Acid Polymerase, *J. Biol Chem.,* **1969**, *244,* 3038.

43 **Pauwels, R., Balzarini, J., Schols, D., Baba, M., Desmyter, J., Rosenberg, I., Holy, A. & De Clerq, E.**, op cit ref 20 p 15.

44 **Balzarini, J., Hao, Z., Herdewijn, P., Johns, D.G. & De Clercq, E.**, Intracellular Metabolsim and Mechanism of anti-retrovirus Action of 9-(2-Phosphonyl-methoxyethyl)adenine, a potent anti-Human Immunodeficiency Virus Compound, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88*, 1499.

mais par essai systématique des propriétés antivirales de molécules. L'occupation du site de fixation du pyrophosphate inorganique dans la polymérase peut bloquer la suite de la nucléosynthèse et donner à ces produits leurs propriétés biologiques[45].

Mécanisme d'action du foscarnet



Les transcriptases inverses font intervenir le zinc dans leur fonctionnement[46] et la capacité des pyrophosphates à complexer ce métal dans le site enzymatique fournit une autre explication à leur activité[47,48]. Le foscarnet perturbe le fonctionnement des reins et provoque des troubles des fonctions neurologiques et métaboliques[49], mais inhibe la nucléosynthèse du VIH, et de nombreux essais ont visé à une augmentation de l'activité par des variations de structure, sans réel succès[50].

Lors de ce travail, notre propos sera, par l'étude de réactions originales, de préparer des composés phosphoniques nouveaux qui pourront être essayés dans des tests in vitro contre la transcriptase inverse du virus du sida. Dans un premier temps, nous nous pencherons sur les **analogues du pyrophosphate**, en

---

45 **Hutchinson, D.W.**, Metal Chelators as potential Antiviral Agents, *Antiviral Research*, **1985**, *5*, 193.

46 **Mildvan, A.S. & Loeb, L.A.**, The Role of Metal Ions in the Mechanisms of DNA and RNA Polymerases, *CRC Critical Rev. Biochem.*, **1979**, 219.

47 **Hutchinson, D.W., et al**., op. cit. p 11, ref 12.

48 **Hutchinson, D.W.**, op. cit. p 11, ref 12.

49 **Mills, J. & Masur, H.**, Les Infections Opportunistes du SIDA, *Pour la Science*, **1990**, *156*, 72.

50 **Herrin, T.R., Fairgrieve, J.S., Bower, R.R., Shipkowitz, N.L. & Mao, J.C.-H.**, Synthesis and anti-herpes Activity of Analogs of phosphonoacetic Acid, *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 660.

introduisant des fonctions principalement **soufrées** sur le méthylène d'un **méthylène diphosphonate** ou d'un **phosphonoacétate**. Le soufre n'a été que très peu étudié dans ce domaine, or ses propriétés en font un élément très intéressant. Si on l'introduit dans une molécule, éventuellement en lieu et place d'un oxygène, il augmente considérablement ses propriétés de complexation, et, de par sa taille et son angle de liaison différents de ceux de l'oxygène, il peut apporter des caractéristiques stériques décisives pour l'inhibition d'enzymes.

Dans un deuxième temps, et pour les mêmes raisons, **nous préparerons des analogues de nucléotides phosphoniques soufrés**. Les analogues de nucléotides semblent en effet plus prometteurs que les produits de la série du foscarnet, sans avoir dépassé l'efficacité de l'AZT ou du ddI, à l'heure actuelle seuls médicaments commercialisés et utilisés contre le sida.

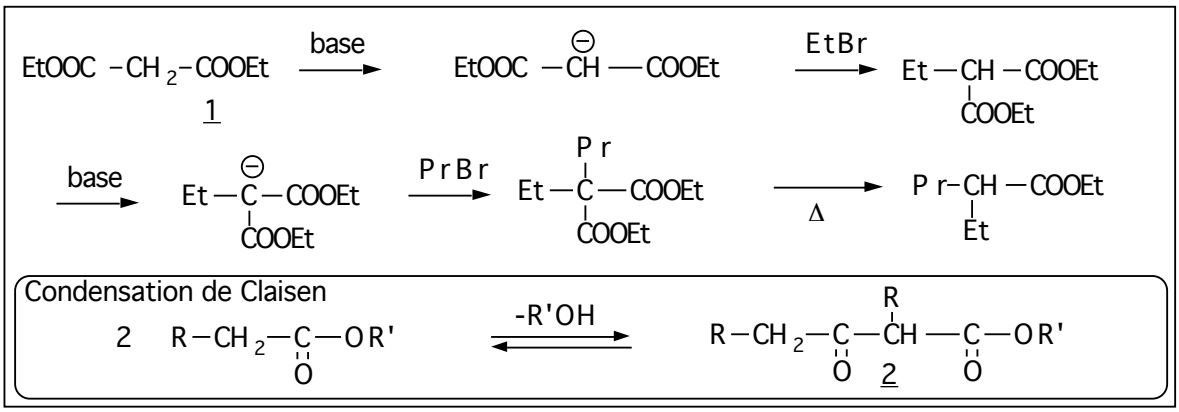
1ère partie méthylènediphosphonate et phosphonoacétate fonctionnalisés

Chap. 1 - introduction

Les méthylènediphosphonates et les phosphonoacétates considérés comme molécules à méthylène actif.

Certains groupes fonctionnels insaturés stabilisent un carbanion en alpha. Leur présence facilite la création de ce carbanion par arrachement d'un proton sur un méthylène. On parle alors de "méthylène actif" dont l'acidité est attribuée à un effet inductif électroattracteur et à la possibilité de délocalisation de la charge négative de l'anion. Les principales fonctions utilisées et leur influence dans l'activation sont, dans l'ordre décroissant d'activité : NO_2 > SOR > COR > SO_2R > COOR, CN[51,52,53].

L'utilisation des méthylènes actifs en synthèse organique a été très étudiée, on peut notamment citer les réactions d'alkylation d'esters maloniques comme 1 ou les condensations de Claisen qui donnent les β-céto esters 2.



Méthylènes actifs en synthèse organique : alkylation d'esters maloniques et condensation de Claisen

[51] **House, H.O.**, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., Benjamin, New York, **1972**, 192.

[52] **Cram, D.J.**, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press Inc., New York, **1965**.

[53] **Stores, A.C.**, *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 1440.

La fonction phosphonate exerce un effet électroattracteur et délocalise une charge sur un anion en alpha de la même manière qu'une fonction carboxylate. Elle doit donc activer de manière intéressante un méthylène et rendre ses protons acides. Par calcul à l'aide du programme CAMEO[54], nous avons obtenu un ordre de grandeur des pK_a. Celui des protons du méthylènediphosphonate de tétraéthyle, dans l'eau ou le DMSO serait ainsi de 17, le situant ainsi entre l'eau (pK_a = 15,74) et le méthylène d'une cétone énolisable (pK_a = 19-20). Celui du diéthylphosphonoacétate d'éthyle serait, calculé par la même méthode, de 12.

Acide	Base conjuguée	pK_a. approx.[55]
$CH_3COCH_2COCH_3$	$CH_3COCH^-COCH_3$	9
$EtOOCCH_2COOEt$	$EtOCOCH^-COOEt$	13
RCH_2OH	RCH_2O^-	16
$RCOCH_2R$	$RCOCH^-R$	19-20
RCH_2COOR	RCH^-COOR	24,5
RCH_2CN	RCH^-CN	25

Le pKa n'est apparemment pas le seul facteur entrant en jeu dans la facilité de réaction de l'anion du "méthylène actif", et les diphosphonates réagissent parfois plus rapidement que les phosphonoacétates sur KF/Al_2O_3.

Dans le méthylènediphosphonate de tétraéthyle (MDP), ou dans le phosphonoacétate de triéthyle (PAA), le "méthylène actif" ouvre la voie à de nombreuses manipulations synthétiques pouvant fournir des molécules très intéressantes pour les biochimistes.

[54] **Salatin, T.D. & Korgensen, W.L.**, Computer assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions. 1. Overview, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2043.

[55] **March, J.**, *Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structure*, 3rd Ed., J. Wiley & Sons Inc., New York, **1985**, 222.

Une base de choix pour l'utilisation synthétique de ces méthylènes actifs : le fluorure de potassium sur alumine.

Les fluorures alcalins, et plus particulièrement le fluorure de césium et le fluorure de potassium, sont des bases parfois utilisées en chimie organique[56,57]. Très peu solubles dans les solvants organiques, ils sont employés sans solvant, permettant ainsi l'accès à la chimie des systèmes biphasiques solide-liquide. La réaction a lieu alors dans un "système sec", éventuellement à la surface du solide où les réactifs sont supportés[58]. Les avantages de ces conditions opératoires sont loin d'être négligeables : la mise en œuvre des réactions est considérablement simplifiée. Un milieu anhydre n'est pas nécessaire. Les réactions secondaires sont souvent limitées : le produit attendu est obtenu, parfois sélectivement, avec un très bon rendement. L'extraction, par simple filtration du solide, est aisée, et cette technique évite la formation d'émulsions stables entre l'eau et les solutions organiques, qui limitent l'utilisation de la méthode classique du transfert de phase dans les systèmes liquide-liquide[59].

La basicité des fluorures alcalins peut être très augmentée lorsqu'il sont supportés ou dispersés sur des oxydes minéraux. Ainsi le fluorure de potassium sur alumine (KF/Al_2O_3) est un solide "hyperbasique" de basicité comparable à celle des hydrures métalliques, comme nous le verrons plus loin. Dans ces domaines acido-basiques, l'échelle d'acidité définie dans l'eau n'est plus valable. Pour la description d'acides forts en solution, Hammett et Deyrup ont étendu en 1932 cette échelle

---

[56] **Clark, J.H.,** Fluoride Ion as a Base in organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 429.

[57] **Yakobson, G.G. & Akhmetova, N.E.**, Alkali Metal Fluorides in organic Synthesis, *Synthesis,* **1983**, 169.

[58] **Keynam, E. & Mazur, Y.**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3861.

[59] **Texier-Boullet, F.**, Etude de quelques Réactions organiques en Milieu hétérogène, en présence d'Hydroxydes, d'Oxydes et de Sels Minéraux. Application à la Préparation d'α-hydroxyphosphonates, aux Réactions de Wittig-Horner et de Knoevenagel, *Thèse de Doctorat es Sciences-Physiques*, Rennes I, **1983**.

jusqu'à l'acidité de l'acide sulfurique à 100 %[60]. L'acidité est déterminée par le changement de couleur d'un indicateur (une amine aromatique) qui joue le rôle d'une base de Brönsted.

$$B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$$

$$H_o = pK_{BH^+} + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

Hammett et Deyrup définissent alors une fonction d'acidité H_o (lorsque la base est chargée négativement et que l'acide conjugué est neutre, on utilise la fonction H_-). Par le choix des indicateurs, ils décrivent l'ensemble de leur échelle. En 1950, Walling a étendu le concept d'acidité de Hammett aux surfaces solides[61]. L'acidité des surfaces solides est décrite comme la capacité de ces surfaces à convertir une base neutre, adsorbée, en son acide conjugué[62] (dans notre cas, nous utiliserons la notion de basicité des surfaces, qui est décrite comme la capacité de ces surfaces à convertir un acide neutre, adsorbé, en sa base conjuguée). Comme pour les solutions, la force est mesurée par l'observation du changement de couleur d'une série d'indicateurs. L'apparition de la couleur de l'acide conjugué indique que le H_o de la surface est plus faible que le pK_a de l'indicateur utilisé. Bien que limitée par certaines restrictions, cette méthode a été largement employée et a montré son utilité dans l'étude des relations entre acidité et activité catalytique[63,64].

La valeur de la fonction d'acidité de Hammett de certains sites du fluorure de potassium sur alumine peut dépasser 30[65]. Rappelons pour mémoire que pour l'hydrure de sodium H_-

---

60 **Hammett, L.P. & Deyrup, A.J.**, A Series of simple basic Indicators. I. The Acidity Functions of Mixtures of sulfuric and perchloric Acids with Water, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 2721.

61 **Walling, C.**, The acid Strengh of Surfaces, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1164.

62 **Benesi, H.A.**, Acidity of Catalyst Surfaces. I. Acid Strengh from Colors of adsorbed Indicators, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 5490.

63 **Helsen, J.,** Clay Mineral as solid Acids and their catalytic Properties, *J. Chem. Ed.*, **1982**, *59*, 1063.

64 **Tanabe, K.**, *Solid Acids and Bases*, Kodansha Tokyo Academic Press, New York-London, **1970**.

65 **Villemin, D. & Ricard, M.**, Activation de la Liaison C-H faiblement acide par Adsorption sur KF/Al_2O_3, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1059.

≈ 35, et pour le butyl lithium $H_- \approx 53$[66]. Il est possible, avec certaines bases solides comme le sodium sur magnésie, d'atteindre des valeurs de H_- supérieures à 35[67,68]. Les raisons de cette grande basicité ne sont pas totalement éclaircies[69].

Dans le cas de KF/Al_2O_3, l'alumine et le fluorure de potassium sont en synergie complexe. Certains auteurs pensent que l'ion fluorure a un rôle indirect et que la basicité viendrait de la formation d'hydroxyde de potassium KOH lors de la réaction du fluorure avec l'eau en présence d'alumine[70,71]. Cependant, on n'observe pas comme avec KOH de réaction d'hydrolyse et de saponification lors de l'emploi de cette base, et, de plus, la réactivité de fluorures supportés dépend de la nature du cation, selon l'ordre qui caractérise la réactivité des sels non supportés (Na<<K<<Cs)[72]. Il semble que l'ion fluorure interagisse avec les hydroxyles en surface de l'alumine, en accroissant la basicité des aluminates, et que l'alumine renforce l'aptitude de F^- à créer des liaisons H.

Par sa structure interne, un catalyseur solide favorise les réaction intermoléculaires en diminuant le nombre de degrés de liberté dans la mobilité des réactifs. Ceux-ci ont une plus grande probabilité de rencontre en évoluant dans les cavités ou à la surface du solide[73].

---

66 **March, J.**, op. cit. p 28 ref 55.

67 **Kijenski, J. & Malinowski, S.**, Influence of Sodium on the physico-chemical and catalytic Properties of Magnesium Oxyde, *J. Chem. Soc. Faraday I*, **1977**, , 250.

68 **Malinowski, S.**, Modification of the Acidity and Basicity of the Surface of Oxyde Catalysts, in *Catalysis by acids and bases*, Imelik, B. ed., Elsevier science publishers B.V., Amsterdam, **1985.**

69 **Foucaud, A.**, Quelques Exemples de Synthèse organique sur les Oxydes et les Hydroxydes métalliques, *Bull. Soc. Chim.*, **1989**, 279.

70 **Ando, T., Brown, S.J., Clark, J.H., Cork, D.G., Hanafusa, T., Ichihara, J., Miller, J.M. & Rober, M.S.**, Alumina-supported Fluoride Reagents for organic Synthesis : Optimisation of Reagent Preparation and Elucidation of the Active Species, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II*, **1986**, 1133.

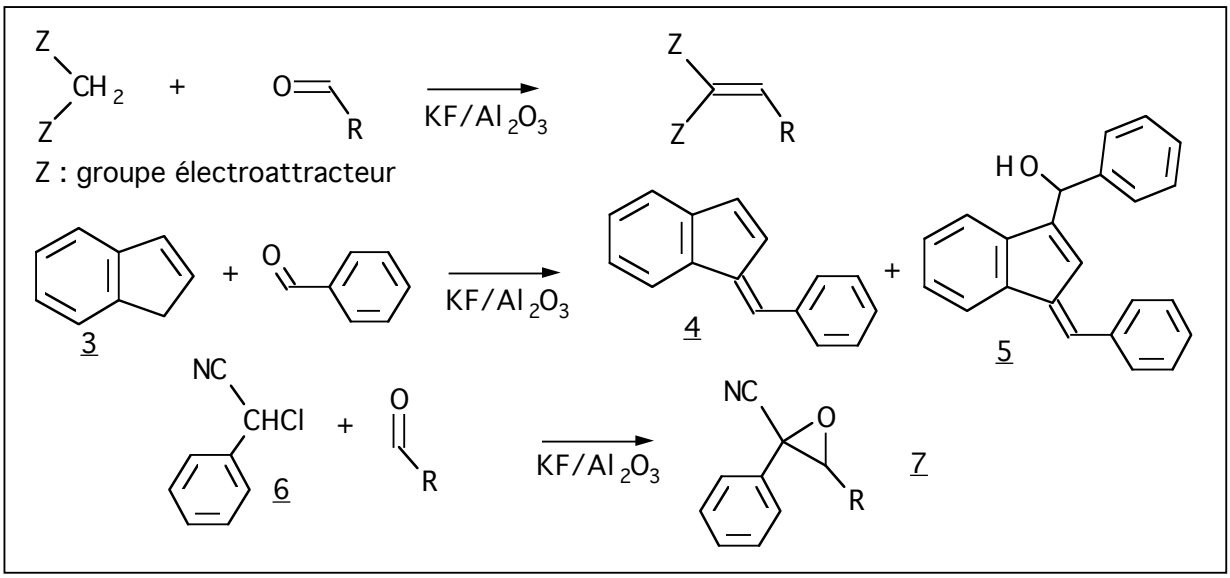
71 **Weinstock, L.M., Sevenson, J.M., Tomellini, S.A., Pan, S.H., Utne, T., Jobson, R.B. & Reinhold, D.F.**, Characterization of the actual catalytic Agent in Potassium Fluoride on activated Alumina Systems, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3845.

72 **Ando, T., Clark, J.H., Cork, D.G., Hanafusa, T., Ichihara, J., & Kimura, T.**, Fluoride-alumina Reagents : the active basic Species, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1421.

73 **Laszlo, P.**, Catalysis of organic Reactions by inorganic Solids, *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 121.

Le fluorure de potassium sur alumine a été utilisé pour la condensation d'aldéhydes sur des composés à "méthylène actif"[74,75]. La réaction est efficace même sur les composés peu acides comme l'indène 3, bien qu'elle soit alors peu spécifique : on obtient dans ce cas un mélange des produits 4 et 5[76]. Par réaction d'un aldéhyde sur la 2-chloro-2-phénylacétonitrile 6, on obtient des époxydes 7[77].

Condensation de méthylènes actifs avec des aldéhydes par le fluorure de potassium sur alumine



La chimie des phosphonates a également profité des avantages du fluorure de potassium sur alumine. Le diéthylphosphonoacétate d'éthyle 8 et son analogue 9 réagissent avec le benzaldéhyde pour donner la réaction de Knoevenagel ou celle de Wittig-Horner (seule observée à partir de 8)[78]. Le phosphite de diéthyle réagit sur les composés carbonylés pour

74 **Villemin, D.**, Anionic Activation of organic Compounds by Adsorption on Alumina and Alumina-KF, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1092.

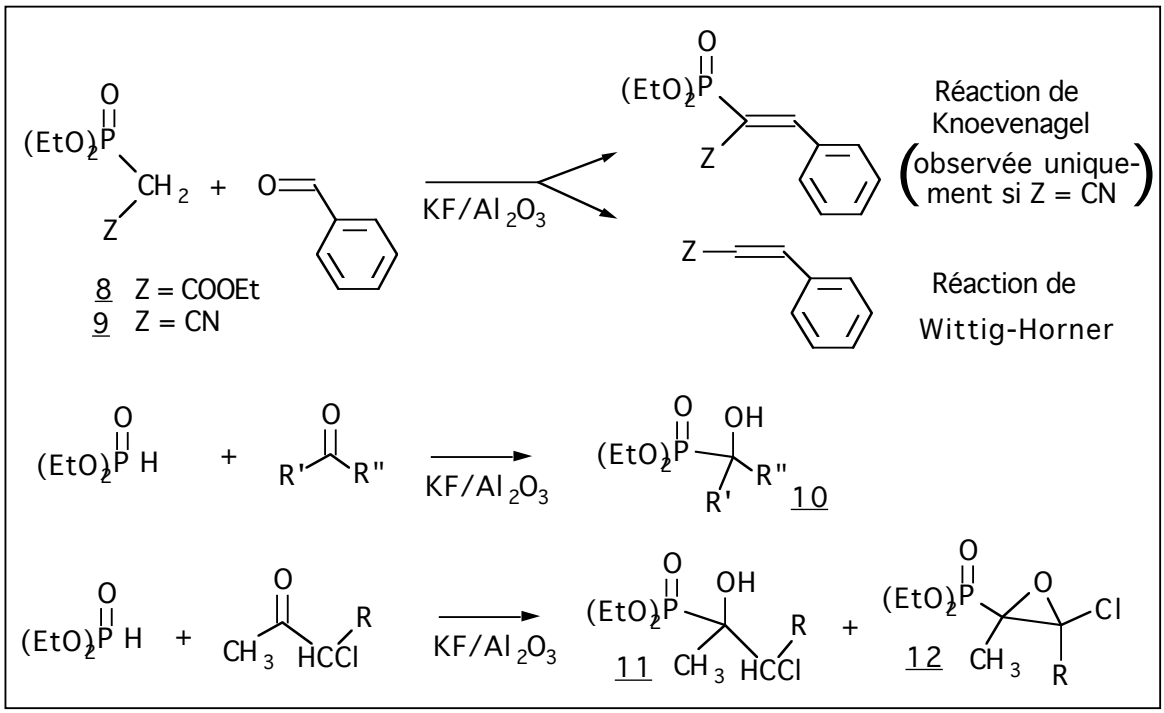
75 **Villemin, D.**, Dry catalysed Condensation of Meldrum's Acid, *Chem. Ind.*, **1983**, 478.

76 **Villemin, D. & Ricard, M.**, op. cit p 30 ref 65.

77 **Yamawaki, J., Karvate, T., Ando, T. & Hanafusa, T.**, Potassium Fluoride on Alumina. An efficient solid Base for Elimination, Addition and Condensation, *Bull. Soc. Chem. Japn.*, **1983**, *56*, 1885.

78 **Texier-Boullet, F., Villemin, D., Ricard, M., Moison, H. & Foucaud, A.**, Réactions de Wittig, Wittig-Horner et Knœvenael par Activation anionique avec l'Alumine ou le Fluorure de Potassium supporté par l'Alumine, sans Solvant, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1259.

donner des hydroxyphosphonates 10[79]. Il réagit sur les α-chlorocétones en conduisant à des hydroxyphosphonates 11 et à des époxyphosphonates 12[80].



Phosphonates et KF/Al_2O_3 quelques réactions connues

L'intérêt particulier des bases solides comme le fluorure de potassium sur alumine pour la synthèse organique tient, comme nous l'avons dit plus haut, à leur chimiosélectivité et à leur simplicité d'emploi.

La réaction est réalisée en ajoutant la base solide en poudre au mélange des réactifs, l'utilisation d'un solvant n'étant pas nécessaire s'il n'y a pas de problème d'homogénéité du mélange (ce qui n'est pas le cas si l'on ajoute un troisième réactif après réaction des deux premiers). Le fluorure de potassium sur alumine est très peu soluble dans les solvants organiques : les produits sont récupérés par simple filtration du mélange et lavage du solide avec un solvant comme le dichlorométhane

[79] **Villemin, D. & Racha, R.**, Activation anionique du Phosphite de Diéthyle par le Fluorure de Potassium déposé sur Alumine. Synthèse de Phosphonates fonctionnalisés, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1789.

[80] **Texier-Boullet, F. & Le Quitte, M.**, An unexpected Reactivity of simple heterogeneous Mixture of γ-alumina and Potassium Fluoride : 1-hydroxyalcane phosphonic Esters Synthesis from non activated Ketones in "dry Media", *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3515.

ou l'acétonitrile. Les molécules très polaires ainsi que les produits d'hydrolyse restent adsorbées sur l'alumine.
Dans le cas où il existe plusieurs sites réactionnels possibles, une chimiosélectivité a souvent été observée, probablement due à des interactions stériques entre les réactifs et le catalyseur solide[81].
Lorsqu'une activation de la réaction est nécessaire, elle est, en l'absence de solvant, difficile par chauffage classique. Un chauffage par bain d'huile, plaque électrique, flamme, ou même dans un four, n'élève la température qu'au contact des parois du récipient (tout au moins pendant un certain temps) car l'alumine conduit mal la chaleur. Les micro-ondes, dans un four domestique commercial, fournissent une activation pratique et puissante.

Activation des réactions par les micro-ondes.

Les micro-ondes sont constituées d'un rayonnement électro-magnétique plus correctement dénommé hyperfréquences[82]. Elles occupent une très large bande dans le spectre (de 300 MHz à 300 Ghz), entre les hautes fréquences et les infra-rouges. Leurs applications sont très nombreuses et sont réparties en trois groupes : mesure (ex. radar), communication (ex. télévision) et applications énergétiques. Dans les applications énergétiques, l'onde est utilisée en tant que vecteur de puissance électromagnétique. Les objets interceptant le rayonnement entrent en interaction avec lui et peuvent absorber une partie de son énergie. L'application de micro-ondes produit un champ électrique oscillant qui oriente alternativement les molécules polaires, provoquant un mouvement de ces molécules. L'énergie des ondes est alors dissipée partiellement sous forme de chaleur. Pour éviter les interférences entre les nombreuses applications des micro-ondes, les législateurs ont alloué aux applications

81 **Ben Alloum, A.**, Etude de quelques Réactions organiques catalysées par le Fluorure de Potassium supporté par Alumine et de l'Activation par Irradiation Micro-ondes, *Thèse de Doctorat*, Caen, **1991**, 19.

82 **Thuery, J.**, *Les Micro-Ondes et leurs Effets sur la Matière*, Technique et Documentation - Lavoisier, Paris, **1983**.

industrielles et scientifiques des fréquences bien définies. La fréquence utilisée dans les fours commerciaux est de 2450 MHz. La longueur d'onde dans le vide est alors d'environ 12 cm.

Les micro-ondes ont été utilisées pour l'activation de réactions chimiques[83,84]. D'abord appliquées à des solutions organiques[85], elles se sont trouvées limitées par les risques d'explosion des vapeurs de solvant dans le four. Une méthode d'activation par irradiation de micro-ondes de réactions sans solvant, avec des réactifs supportés, mise au point récemment dans notre laboratoire[86], a permis au micro-ondes de trouver une place de choix dans les techniques modernes d'activation[87,88,89]. Leur longueur d'onde permet aux micro-ondes de pénétrer plusieurs centimètres en profondeur dans le matériau. Elles y élèvent la température et provoquent dans le solide irradié des ébullitions locales des produits adsorbés, créant ainsi des surpressions. Les cinétiques des réactions sont en général rapides, sans doute parce que les phénomènes de conduction ou de chaleur ne sont plus limitatifs. L'activation provoquée par les micro-ondes n'est cependant pas due qu'à l'élévation de la température et de la pression, d'autres phénomènes mal connus entrent en jeu[90]. On impose au système un nouveau facteur, le champ électrique, qui active directement les espèces polaires. La température devient une

---

83 **Emsley, J.**, The Chemist's quick Cookbook, *New Scientist*, **1988** (11), 56.

84 **Baghurst, D.R. & Mingos, D.M.P.**, Application of Microwave Heating Techniques for the Synthesis of solid State inorganic Compounds, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 829.

85 **Gedye, R., Smith, F. & Westaway, K.**, *Can. J. Chem*, **1988**, *66*, 17.

86 **Ben Alloum, A., Labiad, B. & Villemin, D.**, Application of Microwaves Heating Techniques for dry organic Reactions, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 386.

87 **Gutierrez, E., Loupy, A., Bram, G. & Ruiz-Hitsky, E.**, Inorganic Solids in "Dry-Media", an efficient Way for developing Microwave Irradiation activated organic Reactions, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 945.

88 **Bram, G., Loupy, A. & Majdoub, M.**, Microwave Irradiation plus Solid-Liquid Phase Transfer Catalysis without Solvent : further Improvement in anionic Activation, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 125.

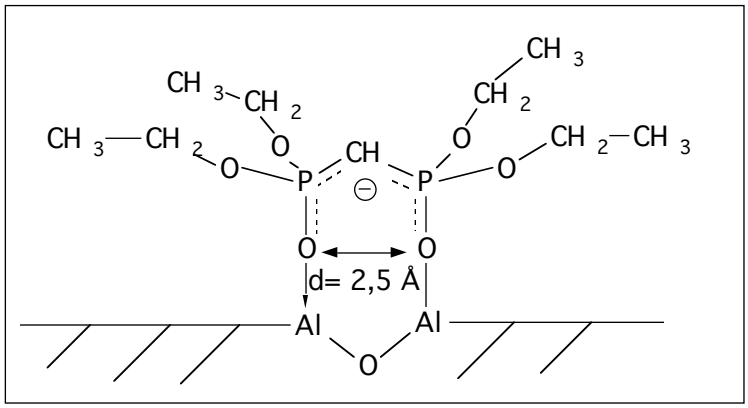
89 **Bram, G., Loupy, A., Majdoub, M., Gutierrez, E. & Ruiz-Hitsky, E.**, Alkylation of Potassium Acetate in "Dry-Media", thermal Activation in commercial Microwave Ovens, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 5167.

90 **Roussy, G., Zoulalian, A., Charreyre, M., Thiebaut, J. M.**, How Microwaves dehydrate Zeolites, *J. Phys. Chem.*, **1984**, *88*, 5702.

grandeur thermodynamique accessoire qui dépend du champ électrique[91].

Nous avons tenté l'application de cette technique aux phosphonates, sans obtenir les résultats escomptés. Ces produits sont sensibles à la température et l'irradiation d'un mélange réactionnel supporté par le fluorure de potassium sur alumine ne permet bien souvent de récupérer qu'une petite quantité de mélange de très nombreux produits. Les résultats décrits ici sont donc majoritairement le fait de réactions ayant lieu à température ambiante. Il faut noter que les phosphonates sont très réactifs sur le fluorure de potassium sur alumine, et que le méthylènediphosphonate est plus réactif sur cette base solide que le phosphonoacétate, bien qu'il soit théoriquement moins acide que ce dernier (de 5 unités de p*K*a). Cette particularité vient peut-être de la formation de liaisons de complexation entre le diphosphonate et les ions du réseau cristallin, entraînant une modification de la répartition électronique sur la molécule, et par là une augmentation de l'acidité des protons du méthylène. Le pKa du diphosphonate ne serait alors pas le même selon que la molécule est libre ou supportée par la base solide. La modélisation moléculaire nous a fourni un indice en faveur de cette hypothèse. Nous avons en effet obtenu par calcul avec le logiciel Alchemy de la société Tripos une distance de 2,5 Å entre les deux oxygènes du diphosphonate qui sont susceptibles de complexer des atomes d'aluminium du solide. Cette distance est du même ordre que celle séparant deux aluminiums dans l'alumine γ.

[91] **Thiebaut, J.M., Amnor, H. & Roussy, G**., Installation d'Irradiation Microonde des Catalyseurs diélectriques et d'Etude des Réactions, *J. Chim. Phys*., **1988**, *85*, 799.



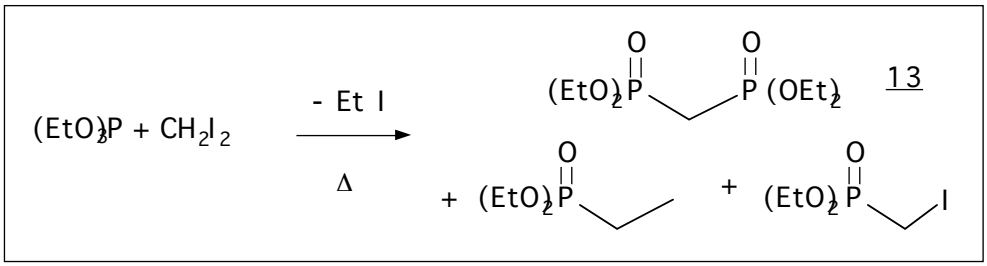
La cinétique de la réaction intervient aussi et il est possible que l'anion diphosphonique réagisse beaucoup plus vite que son analogue phosphonoacétique.

Lors de l'application du fluorure de potassium sur alumine pour la fonctionnalisation du méthylènediphosphonate, nous avons parfois constaté que l'adsorption de méthylène-diphosphonate avec un réactif sur KF/Al_2O_3 aboutit à des mélanges complexes, sinon à la destruction totale du produit. Les avantages que présente cette base solide nous ont cependant engagés à persévérer, avec un certain succès.

Chap. 2 - Préparation du méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13.

Les diphosphonates sont le plus souvent préparés par réaction d'Arbuzov d'un phosphite de trialkyle sur un dihalogénométhane. Ainsi la méthode de Kosolapoff[92,93], améliorée par Roy dans un brevet[94], a été très utilisée pour la préparation de méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13. Elle consiste à chauffer le mélange des deux réactifs, phosphite de triéthyle et diiodométhane, en distillant l'iodoéthane formé puis à distiller les produits restants. Les rendements sont souvent très décevants. Cade[95] décrit la réaction de l'iodométhylphosphonate de diéthyle sur le triéthyle phosphite, qui permet de convertir le sous produit de la réaction de Kosolapoff en diphosphonate.

Préparation des méthylènediphosphonates



Plus récemment, Texier-Boullet et Foucaud ont rapporté la formation d'hydroxyméthylphosphonate de diéthyle par réaction du phosphite de diéthyle avec du paraformaldéhyde sur alumine[96]. Nous avons transformé cet hydroxyphosphonate en chlorure par l'action du chlorure de sulfonyle $SOCl_2$, puis nous avons fait réagir ce chlorure sur du phosphite de triéthyle pour obtenir le diphosphonate. Toutes

[92] **Ford-Moore, A.H. & Howarth Williams, J.**, Reaction between Trialkyl Phosphites and Alkyl Halides, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1465.

[93] **Kosolapoff, G.M.**, The Chemistry of aliphatic phosphonic Acids. I. Alkylation of Methanediphosphonic Acid, *J. Org. Chem.*, **1953**, *75*, 1500.

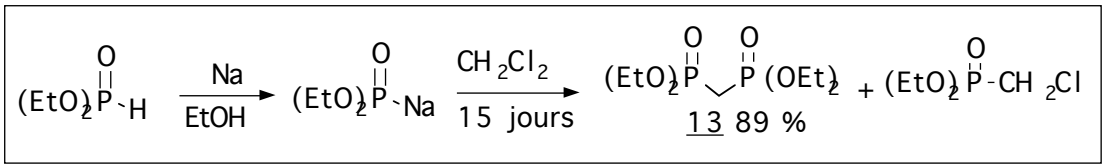
[94] **Roy, C.H.**, Tetra-secondary Alkyl Methylene Diphosphonates, Brevet US 3 251 907, *Chem. Abs.*, **1966**, *65*, P3908d.

[95] **Cade, J.A.**, Methylenediphosphonates and related Compounds. Part I. Synthesis from Methylene Halides, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2266.

[96] **Texier-Boullet, F. & Foucaud, A.**, Synthesis of 1-Hydroxyalkane phosphonic Esters on Alumina, *Synthesis,* **1982**, *11*, 916.

ces réactions donnent de bons rendements mais la chaîne de réactions est laborieuse.

La réaction de Michaelis-Becker d'un phosphite de dialkyle sur un dihalogénométhane, proposée récemment par Hormi[97], est, bien que longue, beaucoup plus facile à mettre en œuvre et donne de très bons rendements (nous avons ainsi obtenu jusqu'à 89 %). Il suffit de dissoudre dans du dichlorométhane le sel de sodium du phosphite de dialkyle, et de distiller le diphosphonate après 15 jours d'agitation à température ambiante.



Méthode de Hormi

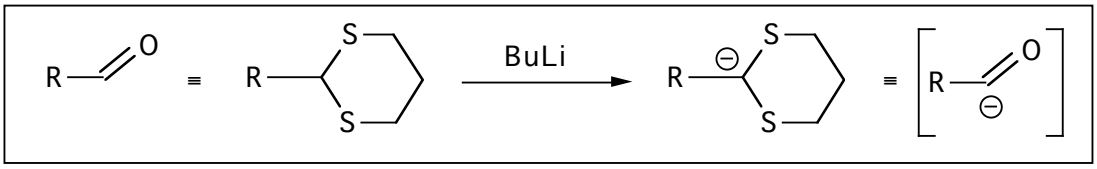
97 **Hormi, O.E.O., Åvall, A-K.C., Pennanen, P., Näsamun, J.H. & Sundell, M.**, A cheap One-Pot Approach to Tetraethyl Methylenediphosphonate, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 1865.

Chap. 3 - Bissulfénylation de méthylène actif

Rappel bibliographique

Les dithioacétals, analogues sulfurés des acétals, sont généralement considérés comme des carbonyles masqués. Ils peuvent en effet facilement être transformés en carbonyles par hydrolyse acide. Les soufres stabilisent une éventuelle charge négative en alpha et on obtient alors l'équivalent d'un carbonyle nucléophile. Ce phénomène est dit "inversion de polarité" ou "Umpolung"[98,99].

Inversion de polarité d'un carbonyle par les dithioacétals



Cet aspect de leur réactivité a fait la célébrité des dithioacétals. Nous n'utiliserons cependant pas ici cette inversion de polarité mais nous essayerons d'introduire dans un diphosphonate le groupe dithioacétal. Un dithioacétal diphosphonique doit pouvoir être métabolisé pour donner l'acide carbonyldiphosphonique (ACDP), antiviral actif[100,101]. Le dithioacétal serait alors une "pro-drug" (ou prodrogue en français) de l'ACDP. S'il n'est pas métabolisé, son activité biologique en tant qu'analogue de l'ACDP risque cependant d'être fort intéressante. Le composé monosulfénylé 14, préparé par A. Bulpin, S. Masson et A. Séné, agit sur la division cellulaire[102].

---

98 **Corey, E.J. & Seebach, D.**, Synthese von 1,n-Dicarbonylverbindungen mit Carbanionen der 1,3-Dithiane, *Angew. Chem.*, **1965**, *77*, 1135.

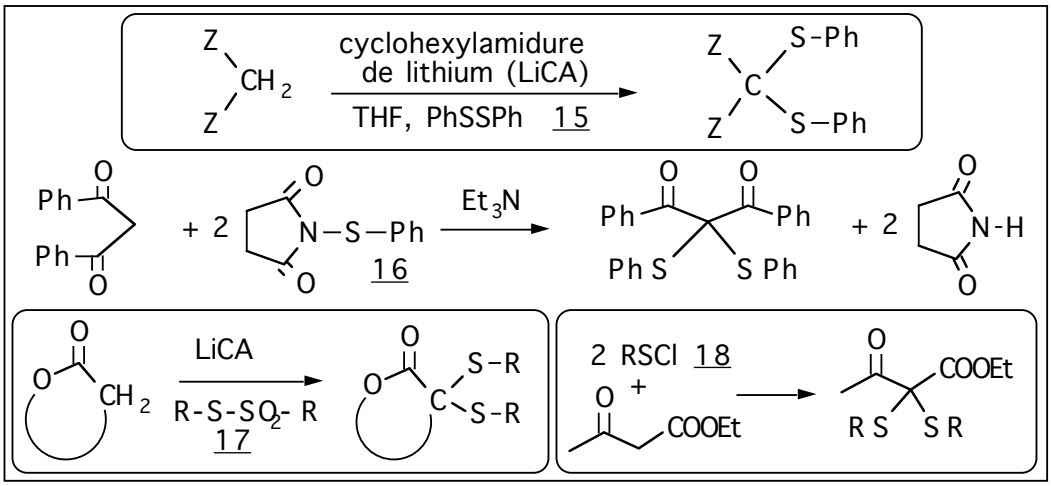
99 **Seebach, D.**, Methods of Reactivity Umpolung, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 239.

100 **Öberg, B. & Vrang, L.**, *Antimicrob. Agent. Chemother.*, **1987**, *29*, 867.

101 **McKenna, C.E.**, Inhibitors of viral nucleic Acid Polymerases Pyrophosphate Analogs, *A.C.S. Symp. Ser.*, **1989**, *401*, 1.

102 **Bulpin, A., Masson, S. & Sene; A.**, Reaction of Trialkyl Phosphites with Phosphonodithioformates: Access to substituted Methylene Bis-phosphonates via stabilized Ylids, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1151.

Les dithioacétals sont le plus souvent préparés par réaction de thiols sur des carbonyles en présence d'un catalyseur acide[103,104]. Des gem-dihalogénures ou des α-halogénosulfures d'alkyle peuvent être convertis en dithioacétals. Leur synthèse par sulfénylation d'un "méthylène actif" est décrite également[105]. Cette oxydation du méthylène peut se réaliser par sulfénylation de carbanions par des sulfures symétriques (ex. 15)[106], sulfénamides (ex. 16)[107], thiolsulfonates 17[108] ou par des halogénures de sulfényles 18[109] (voir figure suivante).



Quelques méthodes de bissulfénylation de méthylènes actifs

[103] **Barrett, G.C.**, in *Barton & Ollis Comprehensive Organic Chemistry*, Jones, D.N. ed., Pergamon Press, Oxford, **1979**, *3*, 57.

[104] **Labiad, B. & Villemin, D.**, Clay Catalysis : Synthesis of organosulphur Synthons, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 31.

[105] **Trost, B.M.**, α-Sulfenylated carbonyl Compounds in organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 363.

[106] **Trost, B.M., Salzmann, T.N. & Hiroi, K.**, New synthetic Reactions. Sulfenylations and Dehydrosulfenylations of Esters and Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4887.

[107] **Mukaiyama, T., Kobayashi C. & Kumanato, T.**, The Sulfenylation of the active Methylene Compounds by the Use of Sulfenamides, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 5115.

[108] **Scholz, D.**, Neue Synthesemethoden ; 8. α-Methylthiolierung cyclischer Ketone, *Synthesis*, **1983**, 944.

[109] **Brintzinger, H. & Laughech, M.**, Synthesen mit Alkylschwefelchloriden (VI. Mitteil. über organische Schwefelchloride), *Chem. Ber.*, **1953**, *86*, 557.

Préparation des dithioacétals phosphoniques

Dans le cadre des études menées par notre laboratoire sur l'oxydation des composés à "méthylène actif" sur catalyseur basique solide, nous avons mis au point une nouvelle méthode de bis-sulfénylation de "méthylène actif". Le chlorure de méthylsulfényle ou plus avantageusement le méthanethiolsulfonate de méthyle 17a (que nous avons préparé en utilisant la méthode de P. Laszlo[110]) réagissent bien avec les méthylènes actifs, en présence de fluorure de potassium sur alumine et sans solvant, pour donner les dithioacétals. Une éventuelle activation par micro-ondes permet d'obtenir d'excellents rendements[111]. Dans le cas des phosphonates, le produit est dégradé par l'élévation de température due aux micro-ondes, et il n'est pas possible de leur appliquer ce traitement avec toute l'intensité qui serait nécessaire (on observe souvent, lors de l'essai de cette technique sur les phosphonates, la seule production de goudrons noirs riches en phosphates). Le rendement obtenu avec le diéthylphosphonoacétate d'éthyle est relativement faible et on obtient, avec le dithioacétal 19, du produit de monosulfénylation 20. Il ne se produit aucune réaction sans activation. Le diphosphonate, quant à lui, réagit fort bien à température ambiante et l'on obtient avec un rendement quantitatif le dithioacétal 21. Lors de la mise au point des conditions opératoires, et avec une quantité de fluorure de potassium sur alumine plus faible, nous avons obtenu le produit de monosulfénylation 22 avec un faible rendement (ce produit a déjà été décrit par S. Masson *et al.*[112]). Il semble donc possible de moduler la réaction en jouant sur la quantité de base solide. En faisant réagir le produit 22 obtenu, nous avons obtenu le dithioacétal 21 (produit nouveau) avec un rendement quantitatif.

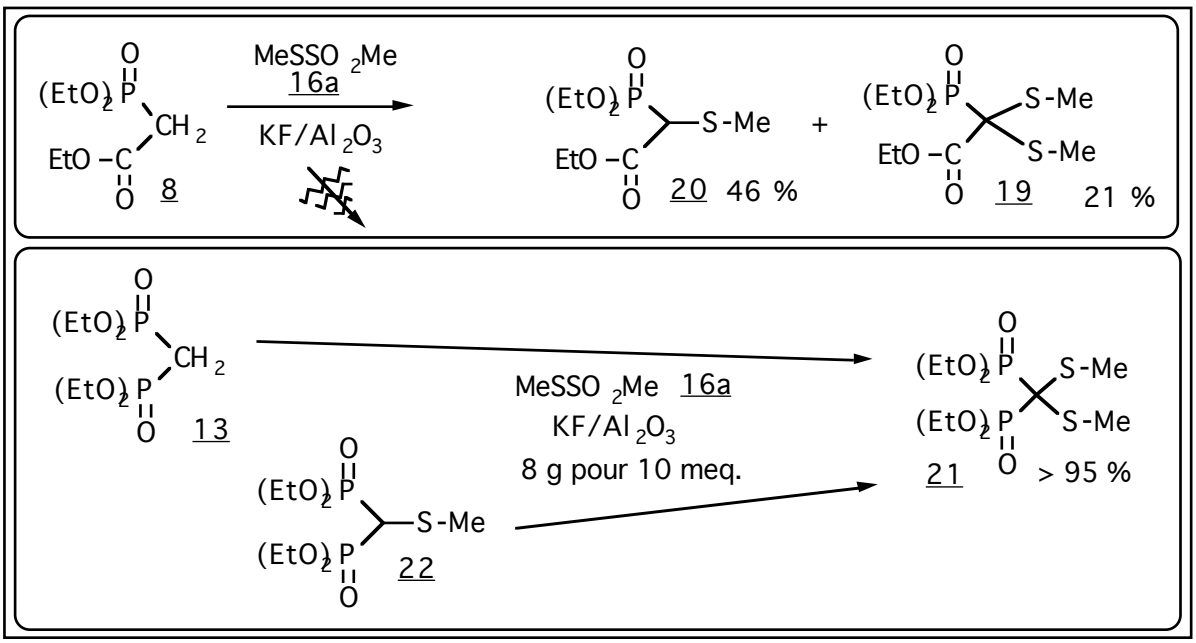
Bissulfénylation sur KF/Al_2O_3

110 **Laszlo, P. & Mathy, A.**, A novel, useful, and inexpensive Preparation of S-Methyl Methanesulfonothioate, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2281.

111 **Ben Alloum, A.**, op. cit. p 34 ref 81.

112 **Bulpin, A. Masson, S. & Sene, A.**, op. cit. p 40 ref 102 .

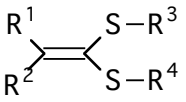
Analogues du pyrophosphate



Chap. 4 - Dithioacétals de cétènes

Rappel bibliographique

Formule générale des dithioacétals de cétènes

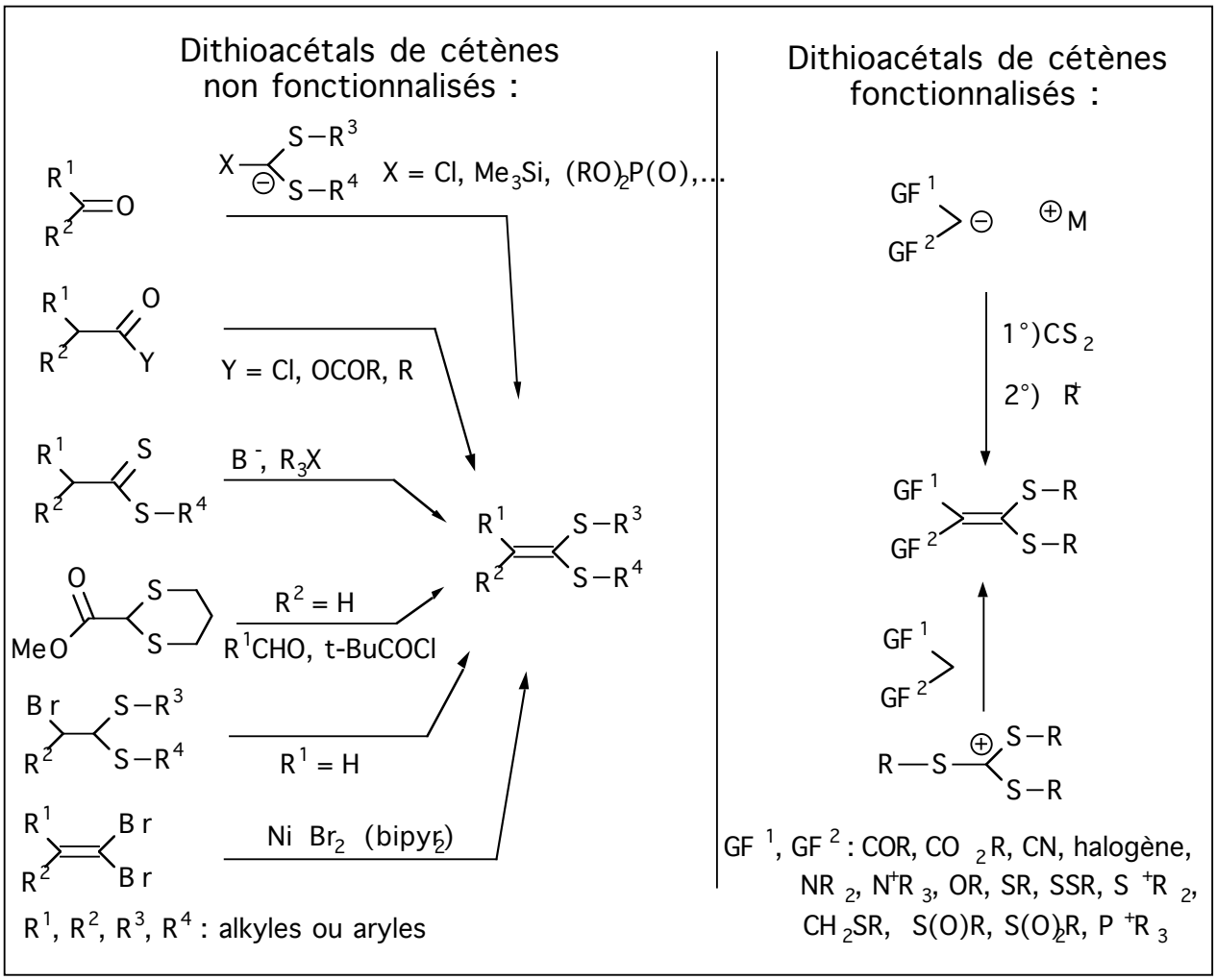


Les dithioacétals de cétènes sont des composés dont la formule générale est indiquée sur la figure ci-contre. On peut donc les nommer en les faisant dériver de la fonction cétène, mais on arrive rapidement à des dénominations très compliquées dont la seule utilité est de faire apparaître le nom de cette fonction. Nous utiliserons donc le plus souvent une nomenclature substitutive, plus simple et plus proche de la nomenclature recommandée par l'UICPA[113]. Préparés pour la première fois par Freund en 1919, leurs possibilités synthétiques en ont fait des intermédiaires importants en synthèse organique et ont été décrites et rassemblées dans plusieurs mises au point[114,115,116,117]. Leur principal intérêt vient de ce que les atomes de soufre stabilisent aussi bien les charges négatives en alpha que les charges positives. La double liaison est donc disponible pour une attaque nucléophile comme pour une attaque électrophile. De plus, après cette attaque, apparaît un dithioacétal, qu'il est possible de considérer comme un carbonyle masqué, présentant à son tour une réactivité de polarité normale ou inversée (dite "Umpolung"), comme nous l'avons vu plus haut.
Les méthodes de préparation des dithioacétals de cétènes peuvent être classées en deux groupes selon que l'on désire les

113 **Lozac'h, N.**, *La Nomenclature en Chimie organique*, Masson, Paris, **1967**, 205.
114 **Kolb, M.**, Ketene thioacetals, in *The Chemistry of Ketenes, Allenes and related Compounds*, Patai, S. (ed.), Wiley, Chichester, **1980**, *2*, 669.
115 **Tominaga, Y. & Matsuda, Y.**, Synthesis of heterocylcic Compounds using Nitroketene Dithioacetal, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, *22*, 937.
116 **Dieter, K.**, α-Oxo ketene Dithioacetals and related Compounds : versatile Three-Carbon Synthons, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3029.
117 **Kolb, M.**, Ketene Dithioacetals in organic Synthesis : recent Developments, *Synthesis,* **1990**, 171.

obtenir fonctionnalisés ou non. Les préparations de dithioacétals de cétènes non fonctionnalisés sont très diverses et sont schématisées sur la figure suivante.

Préparation des dithioacétals de cétènes



Au contraire, les dithioacétals de cétènes fonctionnalisés sont le plus souvent préparés par la seule réaction du disulfure de carbone sur un carbanion déjà fonctionnalisé. D'autres méthodes sont apparues, basées sur la réaction d'un carbocation de sel de di- ou trithiocarbénium sur des méthylènes actifs, des phénols ou des énolates. Notre équipe a publié très récemment la préparation "one-pot" de dithioacétals polyfonctionnels à partir de composés à "méthylène actif" et de disulfure de carbone sur KF/Al_2O_3, éliminant ainsi l'étape de préparation de

l'anion par un métal alcalin et simplifiant la procédure d'extraction du produit[118].

Préparation des dithioacétals de cétènes phosphoniques

Quand nous avons commencé ce travail, *aucun dithioacétal de cétène phosphonique n'avait été préparé*. L'intérêt croissant pour les composés antiviraux analogues du pyrophosphate nous a poussés à l'étude de ces composés. Un dithioacétal de cétène diphosphonique présenterait des analogies intéressantes avec l'acide carbonyldiphosphonique (ACDP), antiviral déjà évoqué plus haut. Nous avons tiré parti de l'expérience de notre équipe dans l'utilisation des composés à "méthylène actif" et des bases solides pour mettre au point une méthode utilisant le méthylènediphosphonate ou le phosphonoacétate :

— Le composé à "méthylène actif" est mélangé au disulfure de carbone et un solvant sec et aprotique est ajouté. Le meilleur solvant pour cette réaction devrait avoir une constante diélectrique importante pour favoriser la formation des anions (DMSO, THF, acétonitrile…), et être facile à éliminer, sans entraîner trop de fluorure de potassium lors de l'extraction (donc sans être trop polaire). Nous avons choisi le THF. Le dichlorométhane, qui n'entraîne pas du tout de fluorure de potassium, est à proscrire comme solvant réactionnel car il a été montré dans notre laboratoire que ce solvant réagit avec les anions thiolates en présence de bases solides[119]. Ce solvant peut être utilisé pour l'extraction.

— Après l'addition du solvant, du fluorure de potassium adsorbé sur alumine est ajouté et permet la formation du carbanion qui réagit sur le disulfure de carbone : le mélange prend une couleur jaune vif caractéristique du dianion CS_2^{2-}. La quantité optimale d'alumine a été déterminée par des essais successifs. Le mélange est agité avec un vibreur, l'utilisation d'un agitateur magnétique ou d'une agitation mécanique avec

118 **Villemin, D. & Ben Alloum, A.,** A convenient one-pot Synthesis of Ketene Dithioacetals, *Synthesis*, **1991,** 301.

119 **Villemin, D. & Ben Alloum, A.**, résultat non publié.

un solide très abrasif comme l'alumine abîme les récipients en verre. L'agitation par ultrasons a été essayée sans amélioration notable.

— L'addition d'un halogénure permet ensuite la formation du dithioacétal de cétène, et la coloration diminue fortement.

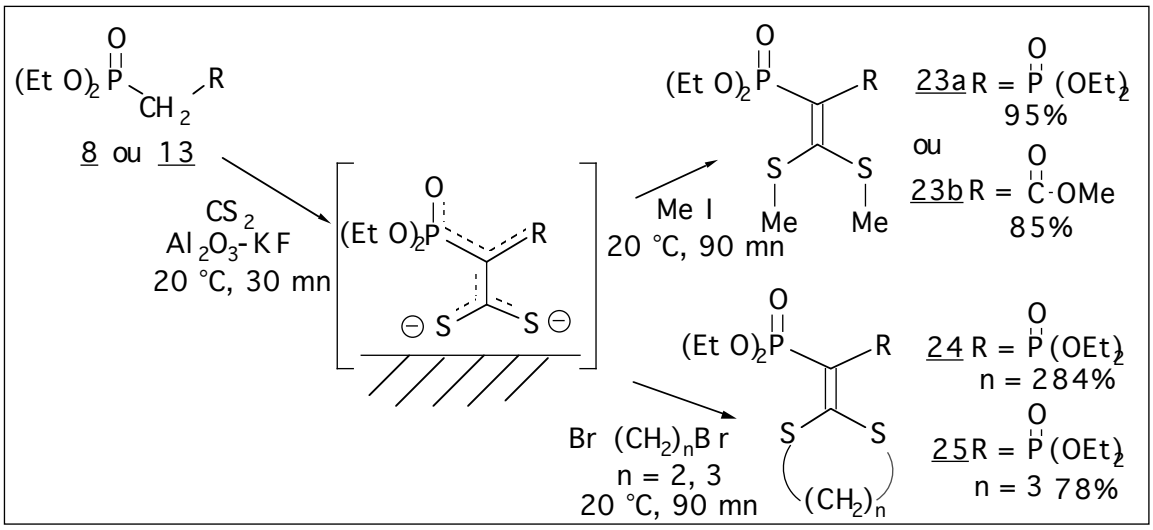
— Le produit de réaction est obtenu par simple filtration et lavage du solide au dichlorométhane. Le solvant est évaporé, le résidu repris au dichlorométhane et centrifugé pour éliminer le fluorure de potassium entraîné lors de l'extraction. S'il reste du fluorure de potassium dans le mélange lors de la distillation, le produit se dégrade. Le produit est ensuite purifié par distillation du trithiocarbonate de méthyle formé et du méthylènediphosphonate de tétraéthyle qui n'a pas réagi. Le produit supportant mal l'élévation de température — la pyrolyse des esters phosphoniques est une méthode connue de préparation des acides libres[120] — il n'est pas avantageux de le distiller et une filtration sur silice permet de se débarrasser des produits de dégradation, en lavant la silice au dichlorométhane pour récupérer le dithioacétal de cétène.

Cette méthode permet d'obtenir d'excellents rendements et la réaction est quantitative dans le cas du diphosphonate. La réaction du phosphonoacétate est moins efficace, nous constatons comme chaque fois sur alumine-KF que le méthylène est moins activé que dans la molécule de diphosphonate. Nous avons ainsi préparé les dithioacétals de cétènes 23a, 23b, 24 et 25. Peu avant la publication de nos résultats, un article est paru dans *Synthesis* qui décrivait la synthèse du dithioacétal de cétène diphosphonique[121]. Les auteurs utilisaient la méthode classique de préparation de l'anion diphosphonique par l'hydrure de sodium, et n'obtenaient qu'un rendement de 43 %.

Préparation des dithioacétals de cétènes phosphoniques sur KF/Al_2O_3

[120] **Canavan, A.E., Dowden, B.F. & Eaborn, C.,** The thermal Decomposition of Alkylphosphonates : a new Route to alkylphosphonic Acids, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 331.

[121] **Neidlein R. & Eichinger T.**, Synthesis of S,S-Acetals from Tetraethyl Methylenebisphosphonate and some of its Reactions, *Synthesis* **1991**, 1228.



Utilisation des dithioacétals de cétène en synthèse organique : rappel bibliographique

Les réactions des dithioacétals de cétènes sont, comme il a été dit plus haut, classées en deux groupes : les réactions de polarité normale, si le dithioacétal est considéré comme l'équivalent d'un groupe carbonyle énolysé, et les réactions de polarité inverse. Les réactions de polarité normale peuvent être schématisées par l'addition d'un électrophile, proton ou carbocation, qui forme un carbocation stabilisé par les atomes de soufre. Ce carbocation est ensuite piégé par un nucléophile. Si le nucléophile fait partie de la même molécule, il y a cyclisation[122]. La réactivité normale peut également être utilisée pour des réactions de Diels-Alder[123]. Les dithioacétals de cétènes sont des dipolarophiles-1,3 et peuvent réagir avec les azotures, les nitrones et les nitriloxydes, pourvu que ces réactifs soient apauvris en électrons[124].

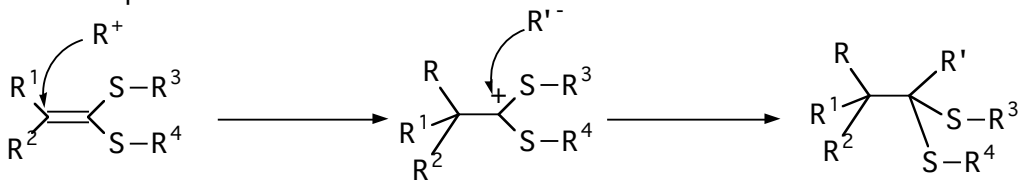
Réactions de polarité normale des dithioacétals de cétènes.

[122] **Lee, T.J., Holtz, W.J. & Smith, R.L.**, Structural Modification of Mevinolin, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4750.

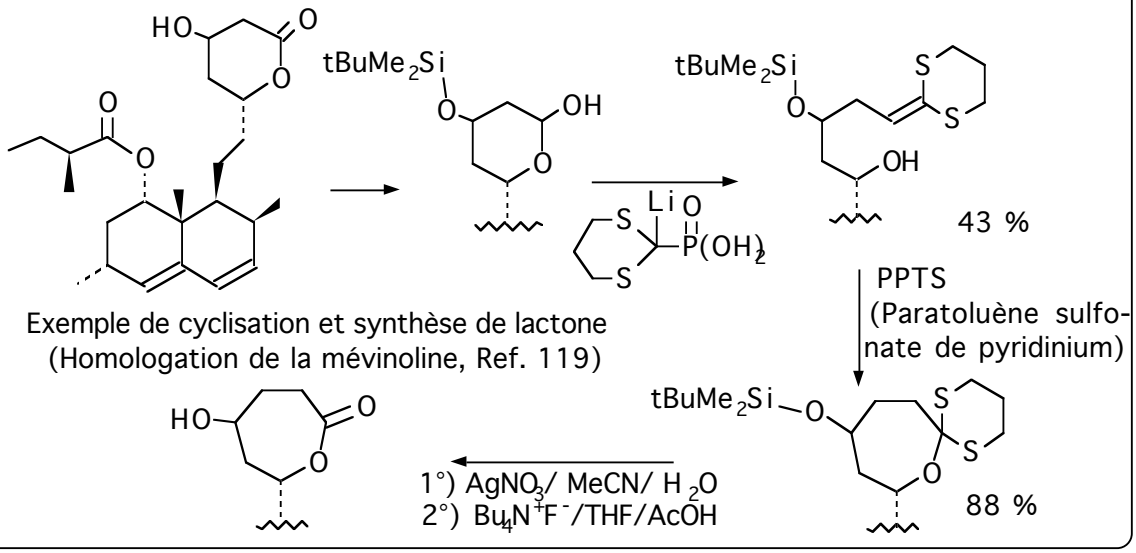
[123] **Dvorak, D. & Arnold, Z.**, Cycloaddition Reactions of Arylmethylenemalonaldehydes : an Approach to 4-aryl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxaldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4401.

[124] **Moss, W.O., Bradbury, R.H. & Hales, N.J.**, Ketene-S,S-acetals as 1,3-dipolarophiles. Reactivity towards Electron-defficient Azides, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6475.

Réactions de polarité normale :

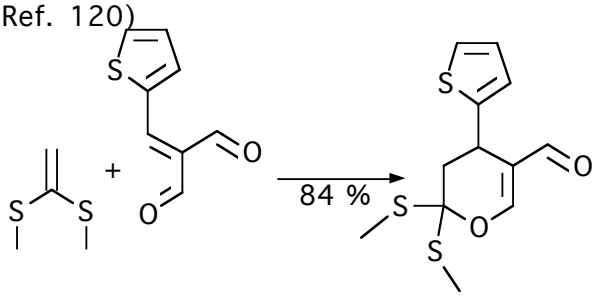


Ou, dans l'ordre inverse, addition d'un nucléophile en α des deux soufres et stabilisation.

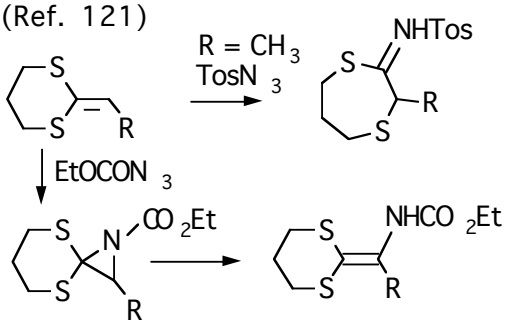


Exemple de cyclisation et synthèse de lactone
(Homologation de la mévinoline, Ref. 119)

Exemple de Diels-Alder :
(Ref. 120)

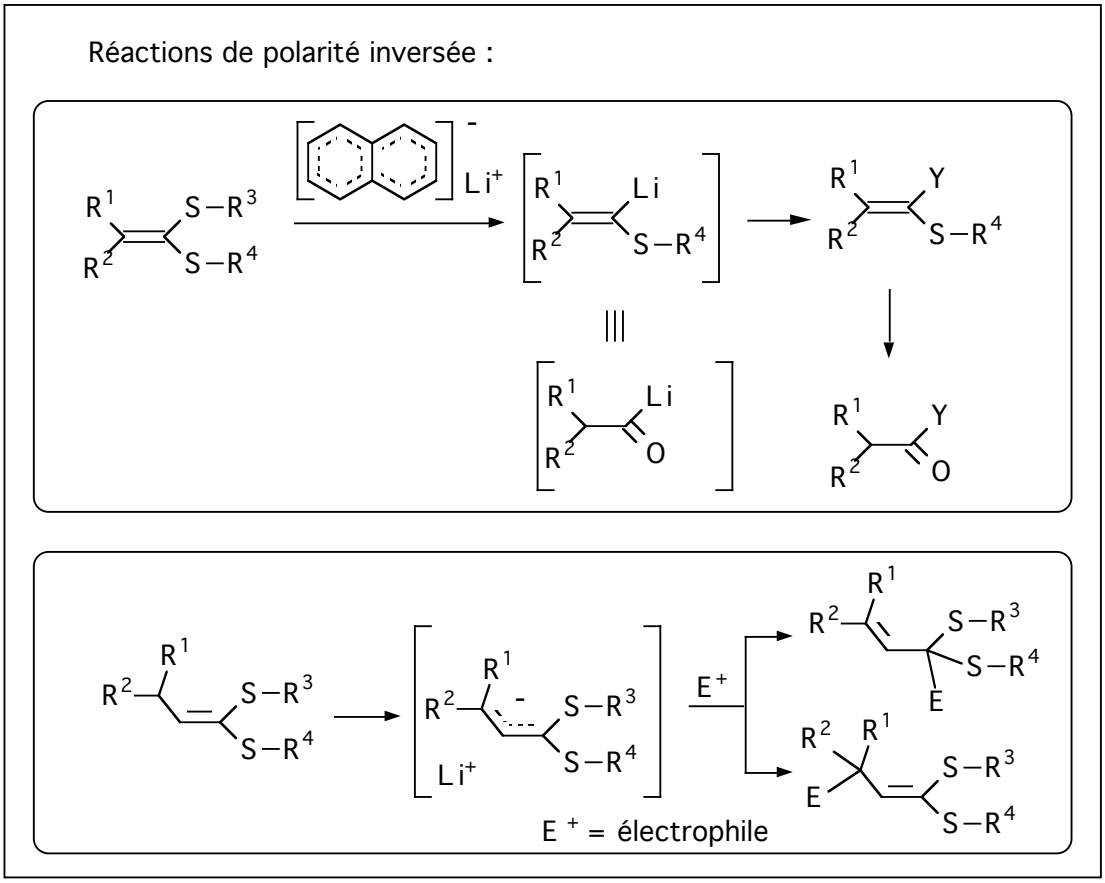


Réaction avec les azotures :
(Ref. 121)



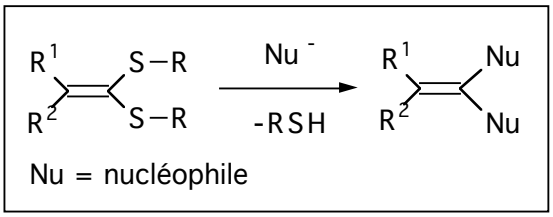
Les réactions de polarité inversée permettent d'intéressantes créations de liaisons C—C qui sont souvent difficiles à partir d'une fonction carboxylique. Les dithioacétals de cétènes peuvent être des équivalents synthétiques d'espèces chimiques comme les acylanions, les cations énolates, les anions homoénolates, etc.

Réactions de polarité inverse des dithioacétals de cétènes.



Substitution nucléophile du groupe méthylthio

La substitution du soufre par un nucléophile est une réaction de polarité normale dont nous n'avons pas encore parlé et qui est intéressante pour la préparation d'antiviraux.



Elle permet de fixer sur un groupe vinyldiphosphonique une chaîne originale, et éventuellement, comme nous le verrons plus loin, une base nucléique.

Substitution par les amines

Les nucléophiles les plus étudiés pour cette substitution sont les amines. En 1962, par analogie avec le comportement des acétals de cétènes, Gompper et Töpfl réalisent la substitution des groupes méthylthio par des amines dans des dithioacétals de cétènes comme les dialkylthiométhylène-malonodinitriles ou les dialkylthiométhylène-cyanoacétates de méthyle. Ils réalisent des S,N- et N,N-acétals de cétènes et des produits hétérocycliques[125,126,127].

Ils ont depuis été suivis par de nombreux auteurs, et ces réactions ont été étendues à de nombreux dithioacétals de cétènes fonctionnalisés[128,129,130,131,132,133,134]. La présence d'au moins une fonction électroattractive sur la double liaison est nécessaire à cette réaction. Le mécanisme de cette réaction est dit "tétraédrique", car il se forme un intermédiaire cationique tétraédrique lors de la fixation du nucléophile sur la double liaison. Ce carbanion est stabilisé par la présence dans les dithioacétals fonctionnalisés de groupes électroattracteurs.

---

[125] **Gompper, R. & Töpfl, W.,** Carbonsäurederivate, V. Substituierte Dithiocarbonsäuren und Ketenmercaptale, *Chem. Ber.* **1962**, *95,* 2861.

[126] **Gompper, R. & Töpfl, W.,** Ketenderivate, II. Reaktionen substituierter Ketenmercaptale, *Chem. Ber.* **1962**, *95,* 2871.

[127] **Gompper, R. & Töpfl, W.,** Ketenderivate, III. Pyrazole und Isoxazole aus Keten Mercaptalen, *Chem. Ber.* **1962**, *95,* 2881.

[128] **Gompper, R. & Hartmann, S.,** Ketenderivate, XII. Beiträge zur Chemie der Dithiocarbonsäureester und Ketenmercaptale, *Chem. Ber.,* **1967**, *100,* 591.

[129] **Clesse, F. & Quiniou, H.,** Recherches sur les Composés sulfurés organiques XIII. — Action des Arylamines primaires sur les Acides aroyldithioacétiques, leurs Dérivés monométhylés et diméthylés, *Bull. Soc. Chim.,* **1973**, 581.

[130] **Chauhan, S.M.S. & Junjappa, H**., Ketene-S,S-acetals- V. The Reactions of α-Keto and α-Cyanoketene-S,S,acetals with Guanidine and Thiourea : a new general Synthesis of Alkoxy-pyrimidines, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1779.

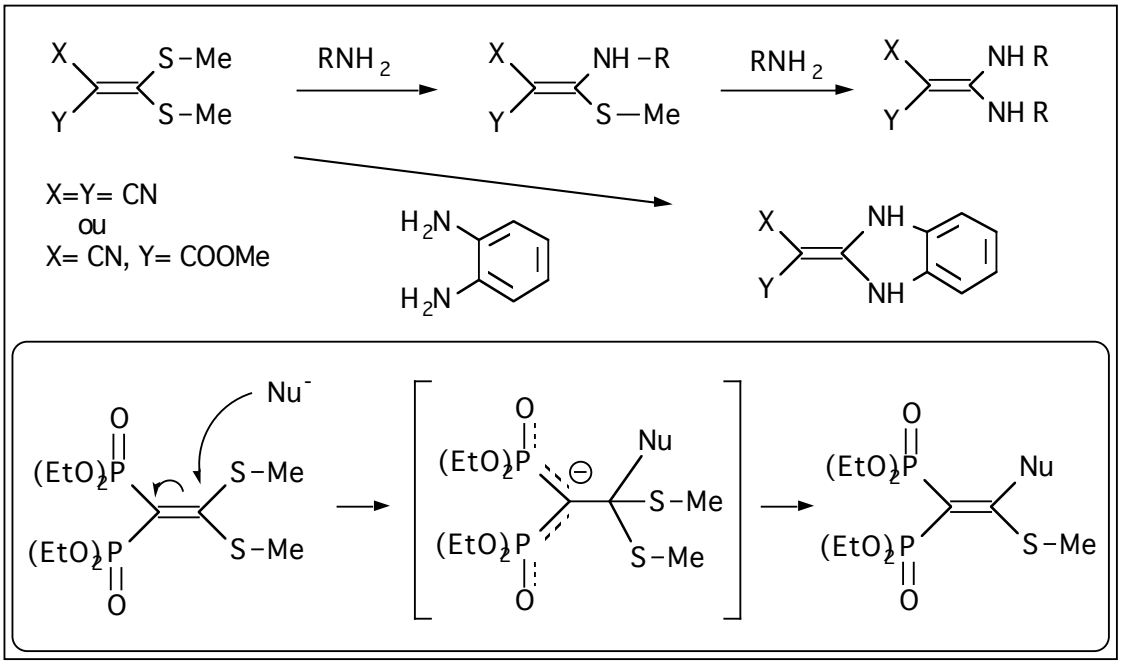
[131] **Rudorf, W.-D. & Augustin, M.,** Reaktionen von Acylketen-S,S-acetalen mit Aminen, *J. Prakt. Chem.*, **1977**, *319,* 545.

[132] **Augustin, M. & Groth, Ch.,** Synthese und Reaktionen von Acylketen-S,S-acetalen mit Aminen, *J. Prakt. Chem.*, **1979**, *321,* 205.

[133] **Kumar, A., Aggarwal, V., Ila, H. & Junjappa, H.,** A novel and convenient Synthesis of 2-Amino-4-(*N*-alkyl-*N*-arylamino)-pyrimidines using polarized Ketene *S,S*- and *S,N*-Acetals, *Synthesis*, **1980**, 748.

[134] **Augustin, M. & Dölling, W.,** Synthese von 2-[Benzazolyl-(2)]-3,3-bis-(alkylthio)-acrylnitrilen und Umsetzungen mit N-Nucleophilen, *J. Prakt. Chem.*, **1982**, *324,* 3.

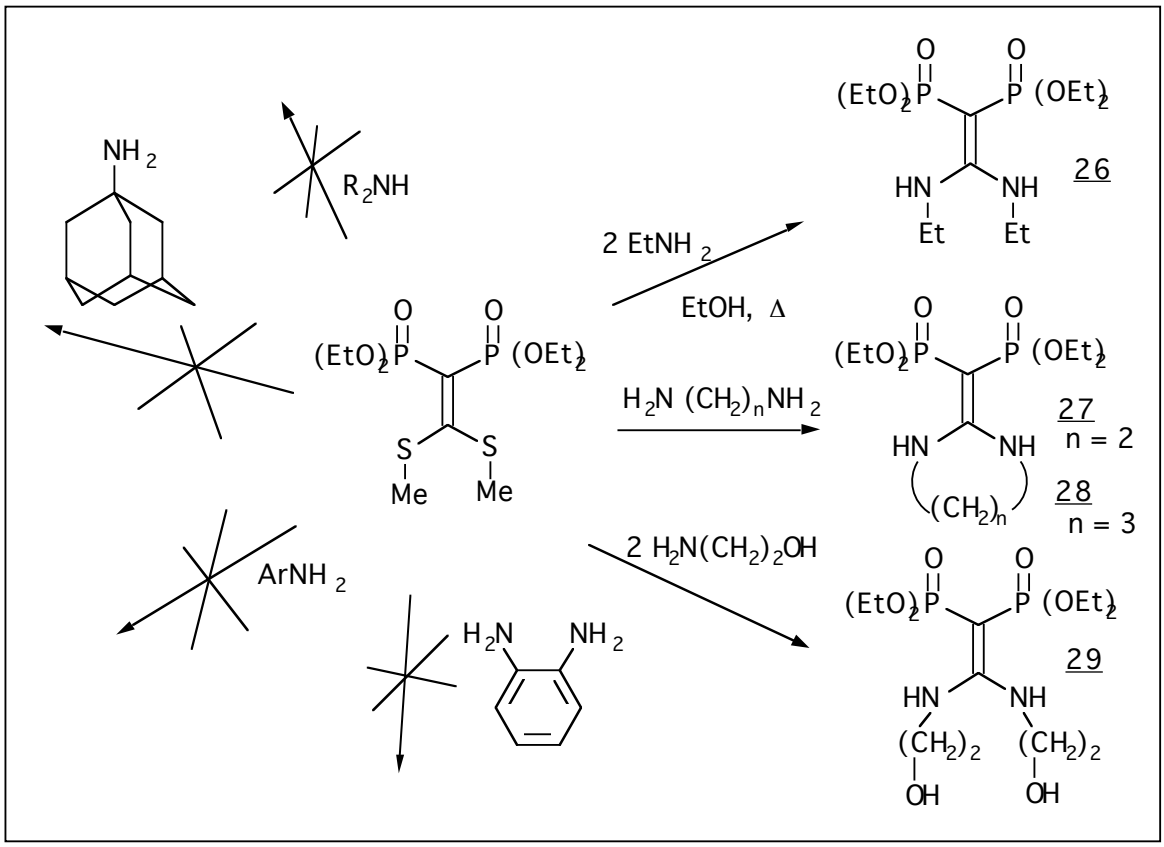
Substitution de soufre par des amines dans les dithioacétals de cétènes et mécanisme tétraédrique de la réaction



Les dithioacétals de cétènes phosphoniques étant jusqu'alors restés inconnus, les phosphonates étaient absents de cette série. L'activité biologique fréquente et l'importance industrielle des phosphonates rend l'étude des N,N-acétals de cétènes phosphoniques très intéressante.

Nous avons fait réagir le diméthyldithioacétal de cétène diphosphonique sur des amines diversement substituées, aliphatiques ou aromatiques, obtenant les produits de substitution 26 à 29 (figure suivante). Les produits 26 et 29 n'avaient pas été décrits auparavant. Les amines aliphatiques primaires réagissent bien, l'utilisation de diamines permettant la synthèse de composés hétérocycliques. La réaction des amines secondaires, tertiaires, ou très encombrées, est empêchée probablement par l'encombrement stérique, l'intermédiaire tétraédrique ne pouvant se former. Augustin et Groth, dans leur article de 1979, rapportent que la substitution par les amines aromatiques sur des dithioacétals de cétènes est plus difficile, et nous n'observons pas de réaction dans le cadre de notre étude. Quelques N,N-acétals de cétènes phosphoniques ont également été préparés par Neidlein et Eichinger par la même

méthode[135]. Köckritz et Schnell en ont préparé très récemment par réaction du 2,2-dichlorovinyldiphosphonate de tétraéthyle[136].



Utilisant les conditions opératoires décrites le plus souvent (Gompper, Augustin, …), nous avons réalisé nos réactions dans l'éthanol. Lorsque l'amine utilisée ne réagit pas mais est suffisamment basique, comme avec la diéthylamine, nous avons pu mettre en évidence l'apparition de produits de substitution de groupes méthylthio par des éthylates. Nous avons donc étudié de manière plus approfondie la substitution par l'oxygène.

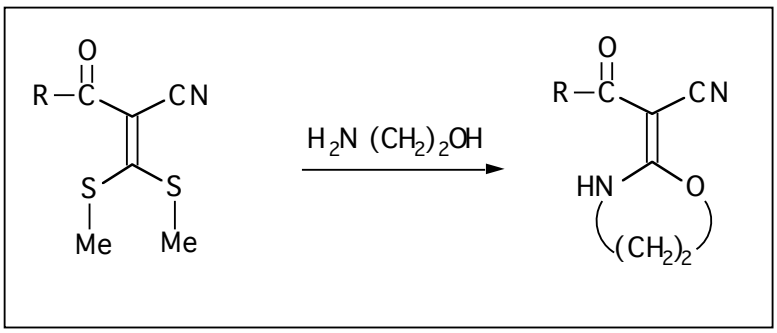
Substitution par des alcoolates de sodium

La réaction d'un équivalent d'aminoalcool sur un dithioacétal de cétène donne lieu à une substitution intramoléculaire du

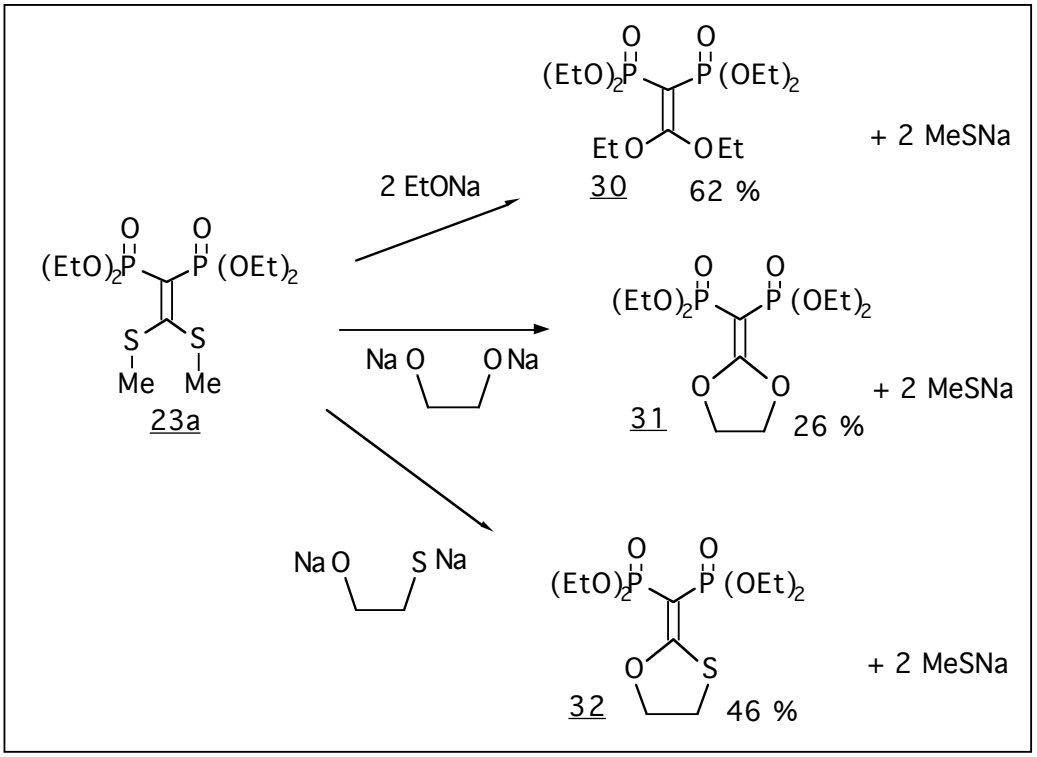
[135] **Neidlein R. & Eichinger T.**, op. cit. p 47 ref 121.

[136] **Köckritz, A. & Schnell, M.**, α-Substituierte Phosphonate 63. Synthese und Reaktionen von 2,2-Dichlorvinylbisphosphonat, *Phosph. Sulf. Silicon*, sous presse.

soufre par un oxygène, formant ainsi le dérivé dihétérocyclique[137].



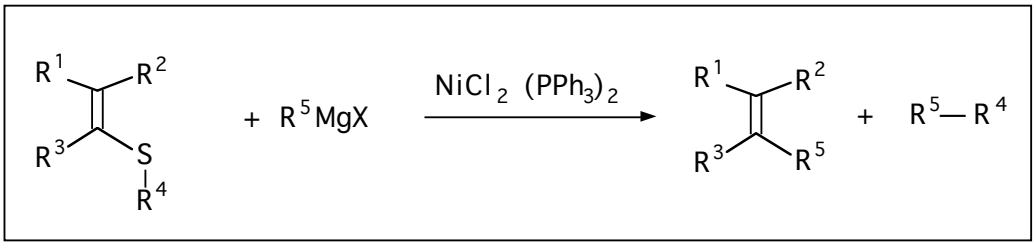
Ayant décelé la formation d'un composé de substitution par l'oxygène, nous avons fait *réagir le dithioacétal de cétène phosphonique 23a sur de l'éthylate de sodium* dans le THF à reflux, et nous avons obtenu 62 % d'acétal de cétène 30. Nous avons alors fait la même réaction *sur l'éthanediolate de sodium* et *sur le sel double de sodium du 2-mercaptoéthanol*, obtenant pour ces deux cas des rendements non optimisés respectifs de 26 et 46 % en 31 et 32.



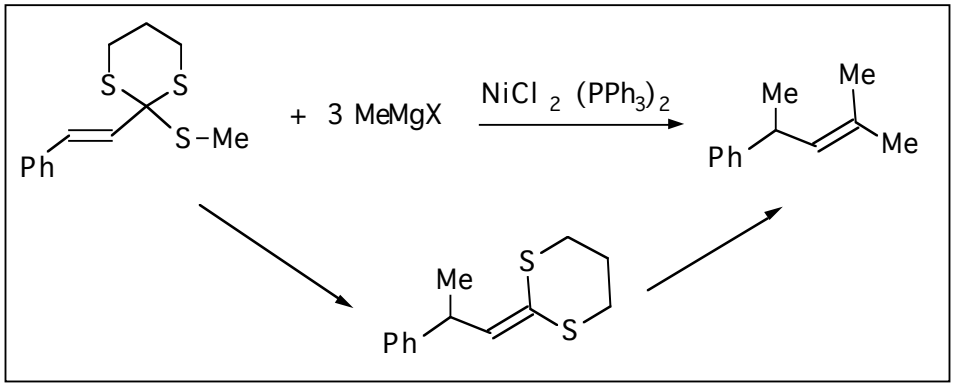
[137] **Rudorf, W.-D. & Augustin, M.**, op. cit. p 51 ref 131.

Substitution par des nucléophiles carbonés

Okamura et coll. ont montré en 1979 que les sulfures éthyléniques étaient susceptibles de réagir avec un réactif de Grignard pour donner le produit de substitution du soufre, par catalyse avec un complexe nickel-phosphine[138].



Lors d'une étude de l'application de cette réaction aux dithioacétals et aux orthothioesters, Luh et son équipe ont mis en évidence un dithioacétal de cétène intermédiaire qui est lui même l'objet de la réaction avec le magnésien[139].

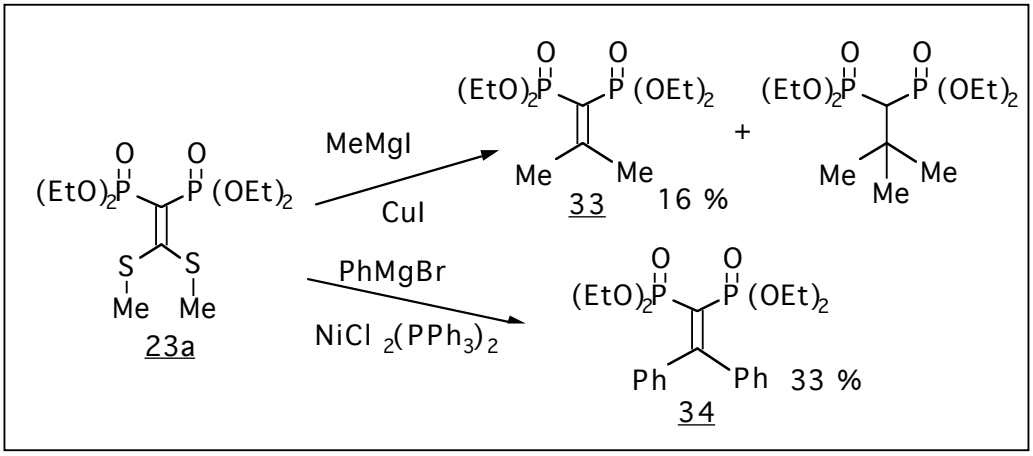


Nous avons donc tenté cette réaction sur notre dithioacétal de cétène phosphonique. Nous avons préparé deux magnésiens : l'iodure de méthylmagnésium et le bromure de phényl magnésium. Ces magnésiens ont ensuite été mis à réagir avec le dithioacétal de cétène phosphonique 23a, en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)nickel (II) ($NiCl_2(PPh_3)_2$) ou d'iodure cuivreux, catalyseur également cité pour son

[138] **Okamura, H., Miura, M. & Takei, H.**, Nickel-phosphine catalyzed Coupling Reaction of Grignard Reagents with Alkenyl or Aryl Sulfides, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *1*, 43.

[139] **Tzeng, Y.-L., Yang, P.-F., Mei, N.-W., Yuan, T.-M., Yu, C.-C. & Luh, T.-Y.**, $NiCl_2$ (dppe)-catalysed geminal Dialkylation of Dithioacetals and Trimethylation of ortho Thioesters, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5289.

activité dans ce type de réactions[140]. Nous avons obtenu les produits de gem-dialkylation 33 et 34 avec des rendements de 16 et 33%. Ces produits n'avaient pas été mentionnés dans la littérature auparavant. Lors de l'alkylation par le méthylmagnésien, le produit de trialkylation est observé : un excès de cuprate entraîne la poursuite de la réaction et la formation du produit de trialkylation. Un phénomène semblable à été observé par Corey et Chen lors de la réaction d'organocuprates sur les α-oxodithioacétals de cétènes[141]. Le phénylmagnésien ne réagit que pour donner le produit de disubstitution, probablement parce que sa taille est plus importante que celle du méthylmagnésien.



[140] **Dieter, K.**, op. cit. p 44 ref 116.

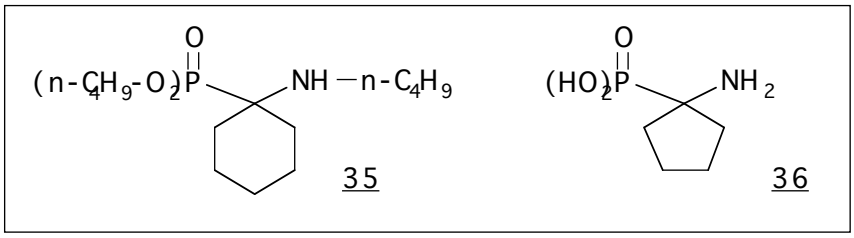
[141] **Corey, E.J. & Chen, R.H.K.**, α-Dithiomethylene Ketones : Generation and Application to Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3817.

Chap. 5 - cyclopropanation

Les cyclopropylphosphonates dans la littérature chimique

Intérêt biologique

Les cycloalkylphosphonates ont été peu décrits dans la littérature mais montrent des propriétés biologiques intéressantes. Des aminophosphonates cycliques en particulier ont des applications phytosanitaires ou médicales (Trakephon 35, herbicide, ou 36, anti-leucémique).



Cycloalkyl phosphonates biologiquement actifs

Pour tenter des variations structurales autour de la molécule de pyrophosphate, il paraît intéressant d'étudier les cyclopropylphosphonates.

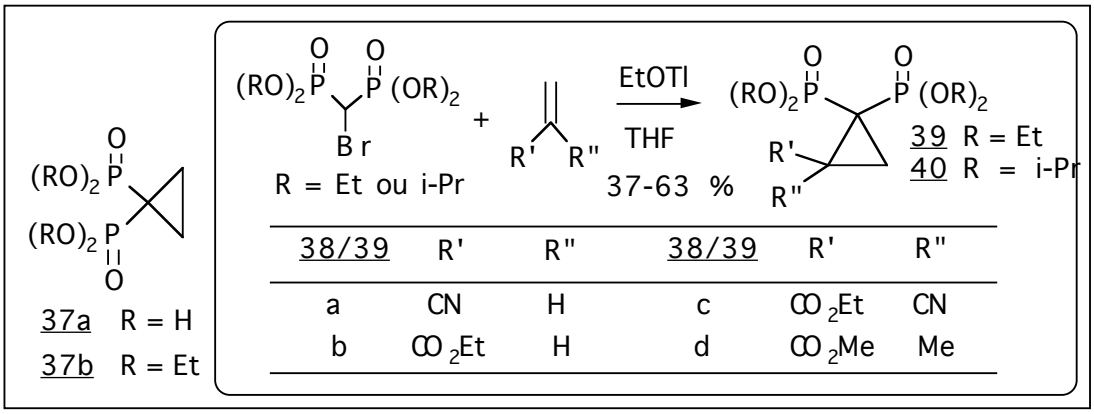
Historique des cyclopropanediyldiphosphonates

Les cyclopropanediyldiphosphonates ont fait l'objet d'un récent intérêt de la part de la communauté des chimistes. D. Hutchinson, le premier, pensa que l'acide cyclopropanediyldiphosphonique 37a pourrait, de par la modification de géométrie et la contrainte stérique due au cyclopropyle, avoir des propriétés biologiques et de complexation métallique sensiblement modifiées par rapport aux diphosphonates connus. Il réussit à mettre au point une synthèse en six étapes, avec un rendement total d'environ 3 %[142]. N. Collignon et son équipe ont tenté la préparation de ce cyclopropanediyldiphosphosphonate par bis alkylation de méthylènediphosphonate par le dibromoéthane en présence d'hydrure de sodium dans le THF, ou par transfert de phase solide-liquide

[142] **Hutchinson, D.W. & Thornton, D.M.**, The Synthesis of 1,1-Cyclopropanediylbis(phosphonic acid), *Synthesis*, **1990**, 135.

avec du carbonate de potassium, mais sans succès[143] . Chengye *et al*. ont alors synthétisé les cyclopropanediyl-diphosphonates substitués en position 2 (38a à 38d et 39a à 39d) par addition de Michael de bromométhylènediphosphonates sur des alcènes apauvris en électrons, puis cyclisation[144].

Synthèses connues de cyclopropanediyl-diphosphonates



38/39	R'	R"	38/39	R'	R"
a	CN	H	c	CO_2Et	CN
b	CO_2Et	H	d	CO_2Me	Me

Application du fluorure de potassium sur alumine

Peu avant la publication de l'équipe de Chengye, nous avons commencé l'étude de la synthèse de cyclopropanediyldiphosphonates, et obtenu des résultats intéressants.

Nous avons pu mettre en évidence la formation de cyclopropanediyldiphosphonate de tétraéthyle par réaction du méthylènediphosphonate sur le dibromoéthane en présence de fluorure de potassium sur alumine. Le rendement est très faible (3-5 %) et nous n'avons pas pu isoler le produit de manière satisfaisante, rencontrant ainsi les mêmes problèmes que l'équipe de N. Collignon.

En revanche, *nous avons mis au point une synthèse des cyclopropanediyldiphosphonates substitués* par une méthode différente de celle décrite par l'équipe chinoise peu de temps avant nous. Ces auteurs utilisent un bromométhylènediphosphonate qui joue le rôle de nucléophile dans une réaction d'addition de Michael. Le bromométhylènediphosphonate est un intermé-

143 **Nasser, J., About-Jaudet, E. & Collignon, N.**, α-Functionnal Cycloalkylphosphonates I. Synthesis, *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **1990**, *54*, 171.

144 **Chengye, Y., Chaozhong, L. & Yixiang, D.**, Studies on organophosphorus Compounds ; LI. A new and facile Route to 2-substituted 1,1-Cyclopropanediyl-bis(phosphonic acids), *Synthesis*, **1991**, 854.

diaire préparé en deux étapes par dibromation puis monodéhalogénation réductive du méthylènediphosphonate de tétraéthyle[145]. Notre laboratoire s'était déjà engagé dans la cyclopropanation de composés à méthylènes actifs en utilisant l'iode moléculaire comme oxydant[146]. Pour les diphosphonates, cette méthode permet de préparer le cyclopropane directement à partir de méthylènediphosphonate de tétraéthyle. Celui-ci est ajouté à l'accepteur de Michael dans une solution d'iode dans le THF. Lors de l'addition ultérieure de la base solide, l'anion diphosphonique formé réagit sur la double liaison, puis il se forme un dianion qui évolue vers le cyclopropane soit par voie ionique, soit par voie radicalaire (voir figure suivante). L'addition en présence d'initiateurs de radicaux libres de méthylènes activés sur des doubles liaisons non substituées par des électroattracteurs est connue[147]. Nous avons ainsi préparé les composés cyclopropaniques 38a, 40, et 41 (40 et 41 sont nouveaux).

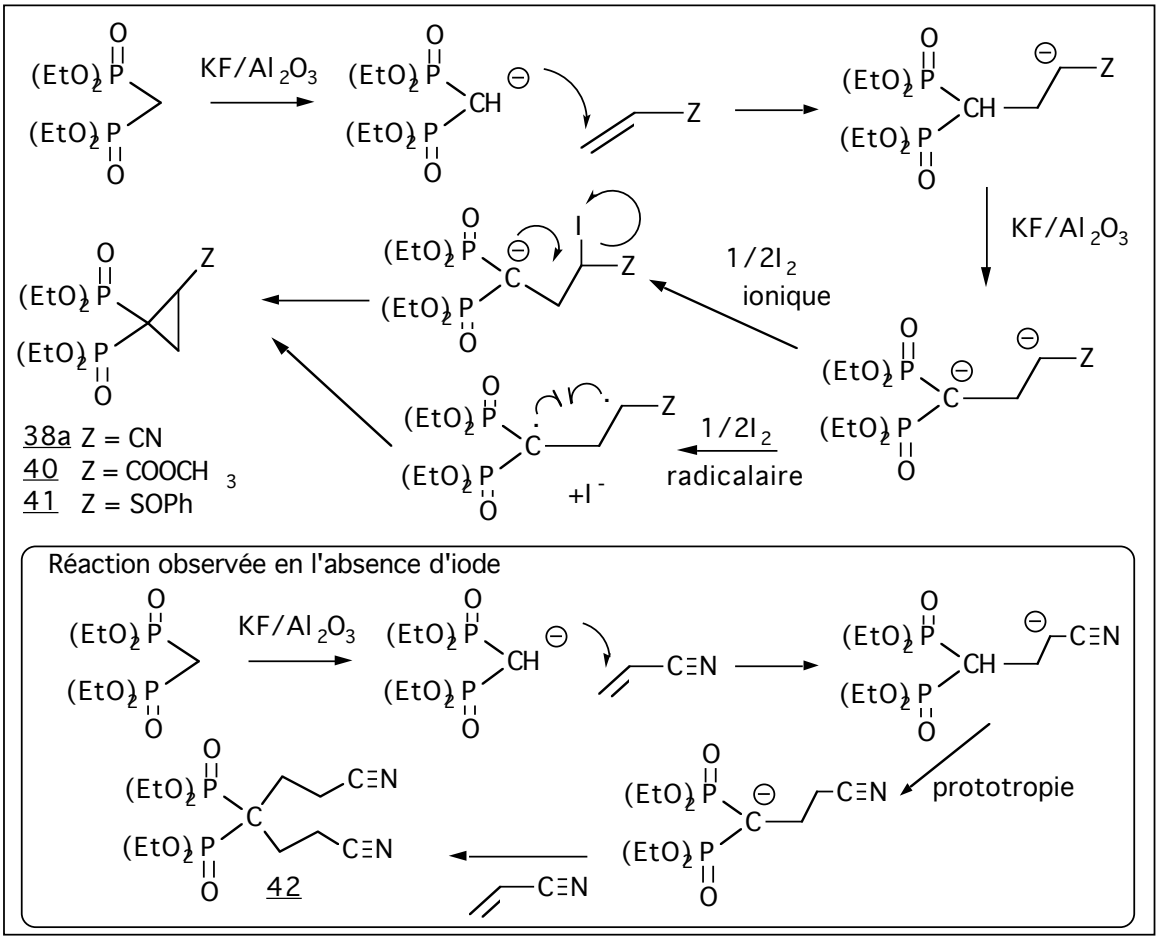
En l'absence d'iode, l'intermédiaire anionique réagit, après prototropie, sur une nouvelle molécule d'accepteur de Michael, pour donner le diphosphonate disubstitué acyclique (42 dans le cas de l'acrylonitrile).

---

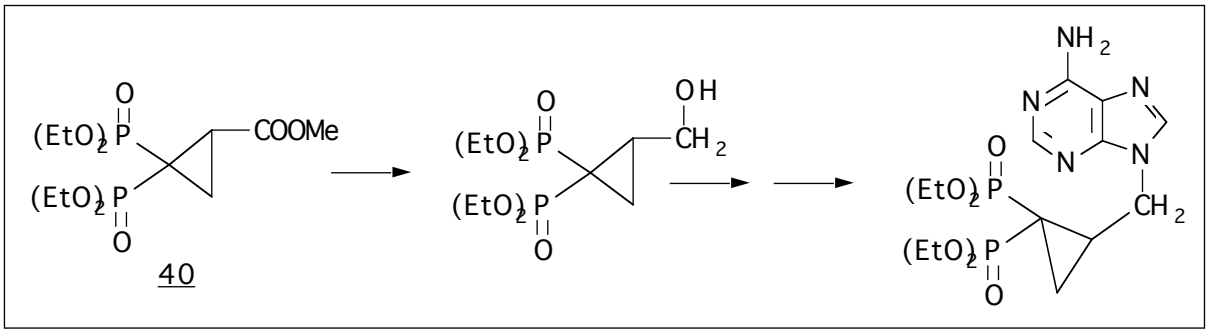
145 **Mc Kenna, C.E., Khawli, L.A., Ahmad, W.-A., Pham, P. & Bongartz, J.-P.**, Synthesis of α-halogenated Methanediphosphonates, *Phosph. Sulf.*, **1988**, *37*, 1.

146 **Ben Alloum, A.**, op. cit. p 34 ref 81.

147 **Giese, B.**, *Radicals in Organic Synthesis : Formation of C-C Bonds*, Pergamon Press, **1986**, *5*.



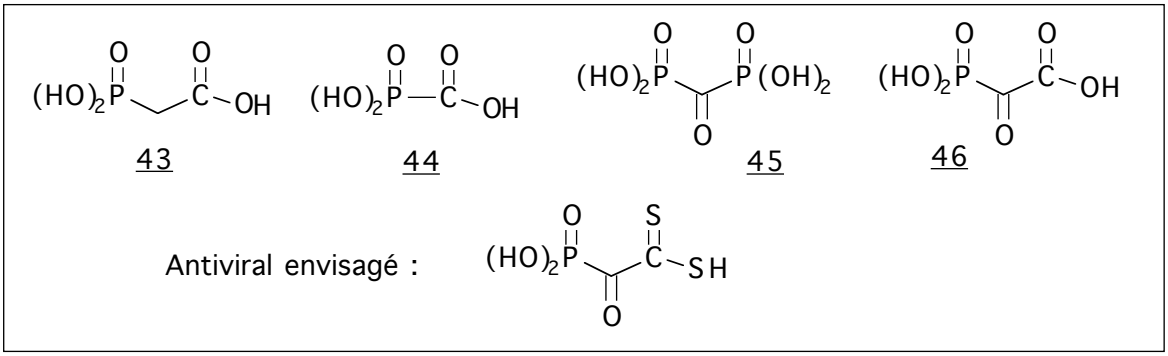
L'ester cyclopropanediyldiphosphonique 40 que nous avons préparé devrait permettre l'accès à de nouveaux analogues de nucléotides. En effet, après sa réduction en alcool, il devrait être possible de le greffer sur une amine d'une base nucléique, par une des méthodes que nous évoquerons plus loin.



Chap. 6 - Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux α-cétodithioesters.

Rappel bibliographique

L'acide phosphonoacétique 43 est un antiviral actif, notamment contre les HSV (virus de l'herpes)[148]. Contrairement à l'acide phosphonoformique 44, il n'est pas efficace contre le VIH. La raison de la perte d'efficacité lors de l'introduction d'un méthylène entre les deux groupes acide n'a pas été déterminée, mais l'acide oxo-méthylènediphosphonique 45 (ou acide carbonyldiphosphonique ACDP) est, quant à lui, actif contre le VIH[149]. McKenna et Levy préparèrent en 1980 l'acide α-oxophosphonylacétique 46 pour des tests antiviraux[150]. La préparation d'un analogue de cet acide avec un dithioacide à la place de l'acide carboxylique nous a paru intéressante.



La première synthèse d'α-cétodithioesters fut réalisée en 1977 par Mayer *et al.*[151]. Ils préparèrent une série d'α-cétodithioesters aromatiques par thiolation d'halogénométhyl-arylcétones par du soufre élémentaire. Leur méthode n'est applicable qu'à la préparation de dithioesters en série aromatique.

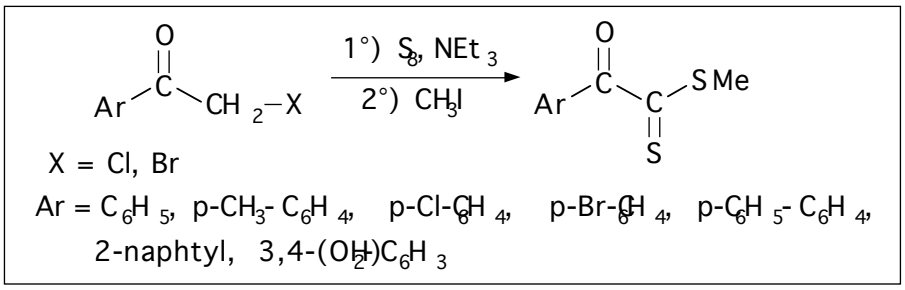
Synthèse d'α-cétodithioesters par Mayer

148 **Boezi, J.A.**., op. cit. p 11, ref 11.

149 **Öberg, B. & Vrang, L**., op. cit. p 40, ref 100.

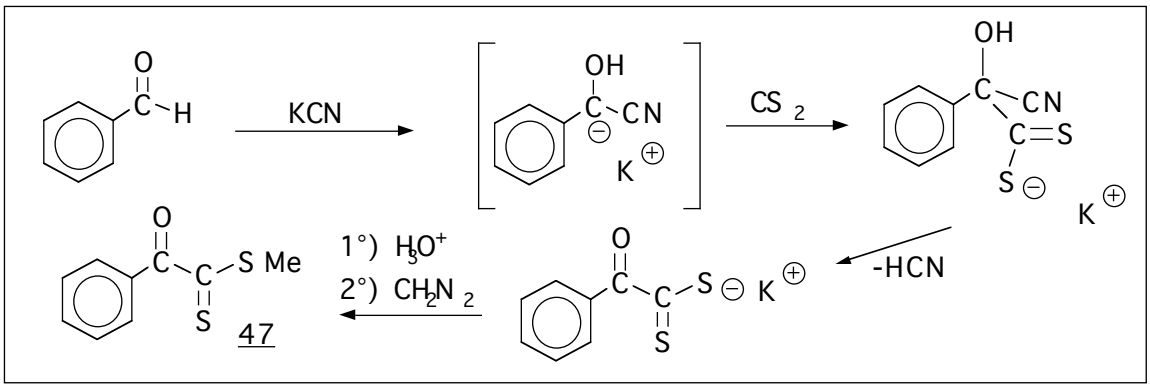
150 **McKenna, C.E. & Levy, J.N**., α-Ketophosphonoacetates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*., **1989**, 246

151 **Mayer R., Viola H. & Hopf B**., Die erste Synthese von α-Oxo-dithiocarbonsäureestern durch Thiolierung von Phenacylhalogeniden mit elementaren Schwefel, *Z. Chem*.,**1978**,*18*, 90.



Croyant alors décrire la première synthèse de ces composés, Ramachandran *et al*. préparent en 1979 le dithioester 47 de l'acide phényldithioglyoxalique[152]. Ils font réagir le carbanion $PhC^{(-)}(OH)CN$ sur le disulfure de carbone et forment le dithioacide par hydrolyse acide. Le dithioester est ensuite obtenu par action du diazométhane.

Préparation d'α-cétodithioester par Ramachandran



Nous avons reproduit leurs travaux et nous n'avons pas pu généraliser leur méthode à d'autres aldéhydes que le benzaldéhyde, même en utilisant des silyloxycyanhydrines[153].
Vedejs *et al*. décrivent en 1980 la préparation des dithioesters 47 et 55, sans pouvoir cependant isoler le composé 55[154] (ils piègent les dithioesters par réaction de Diels-Alder).

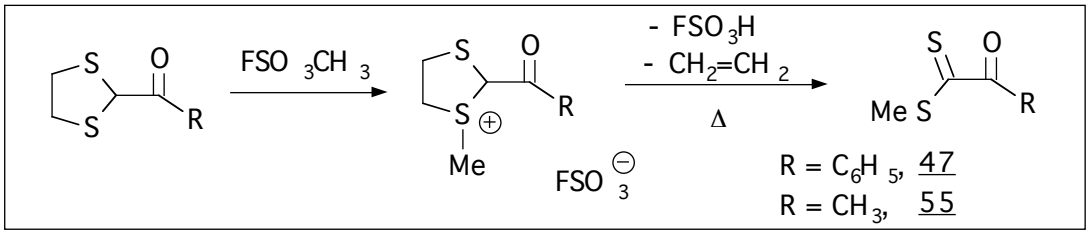
α-cétodithioesters de Vedejs

---

152 **Ramachandran J. & Ramana D.V.**, Synthesis of phenyldithioglyoxalic Acid and its Esters. A Route to α-Ketodithioacid Derivatives, *Proceeding Ind. Acad. Scien.*, **1980**, *89*, 283.

153 **Albright, J.D.,** Reactions of Acyl Anion Equivalents derived from Cyanohydrins, Protected Cyanohydrins and α-Dialkylaminonitriles, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 3207.

154 **Vedejs E., Arnost M.J., Dolphin J.M. & Eustache J.**, Generation of α-oxo Dithioesters by Dithiolanium Ylide Cycloreversion. Synthesis of 2-Acyl-3,6-dihydro-2*H*-thiopyrans, *J. Org.Chem.*, **1980**,*45*, 2601.



Dans un article récent[155] sur une synthèse de la biotine, Morán a décrit la transformation d'un β-oxo sulfonate en α-céto dithioester. Cette réaction nous a semblé possible à partir d'un iodure de N-(β-oxoalkyl) pyridinium, préparé selon la méthode de King[156] à partir de méthylcétone. Nous avons ainsi développé une nouvelle méthode de préparation d'α-céto dithioesters à partir de méthylcétones.

La méthode que nous avons développée

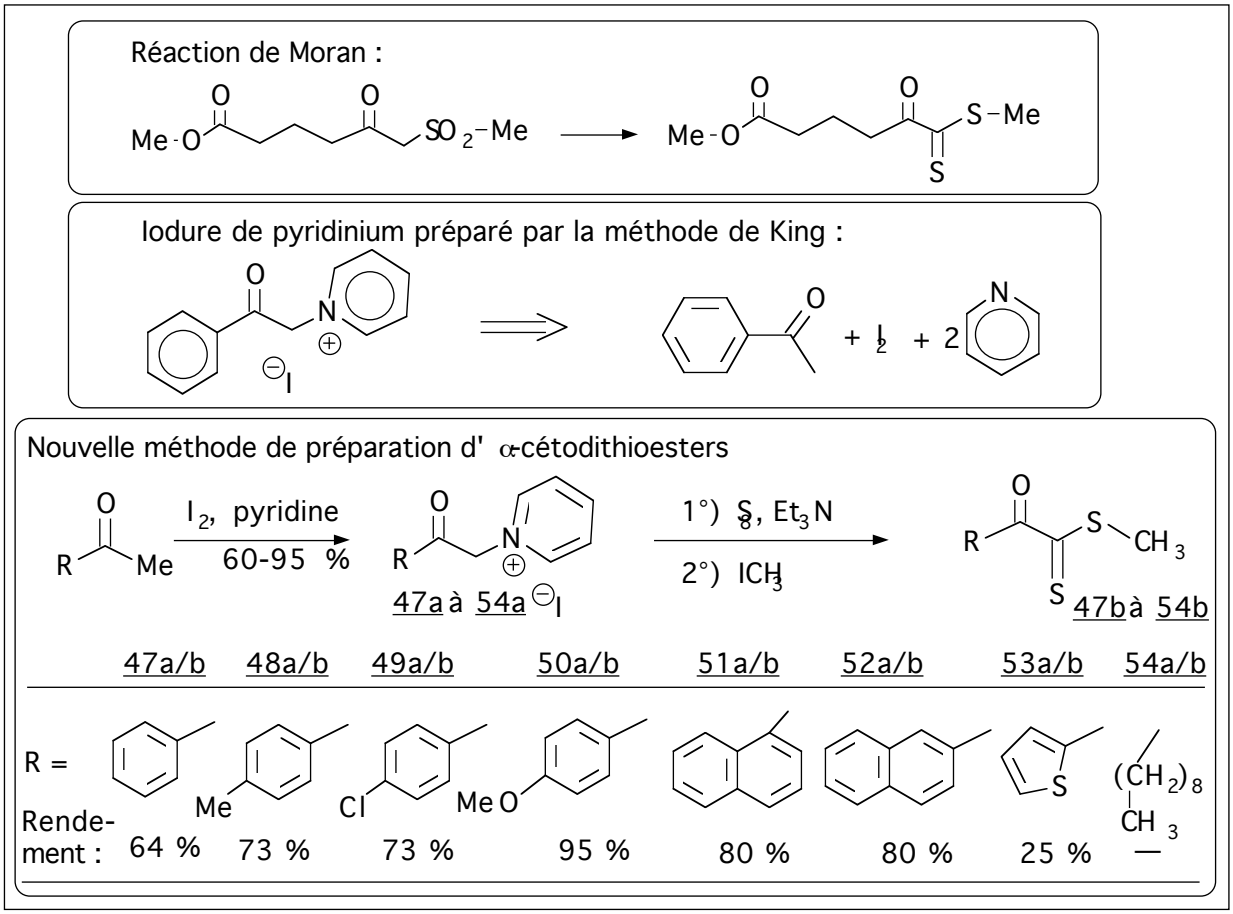
La thionation des iodures de N-(β-oxoalkyl) pyridinium par du soufre en présence de triéthylamine produit les α-cétodithiocarboxylates d'ammonium qui sont ensuite alkylés par l'iodométhane pour donner les α-cétodithiocarboxylates de méthyle. Nous avons ainsi préparé les dithioesters 47b à 54b par l'intermédiaire des sels de pyridiniums 47a à 54a (voir figure suivante).

Les rendements sont bons en série aromatique, et nous obtenons de meilleurs résultats que dans les travaux décrits précédemment à partir d'α-halogénométhylcétones ou d'α-sulphonyl-méthylcétones. Cela peut s'expliquer par le fait que le groupe pyridinium est un meilleur électroattracteur qu'un halogène ou un sulfonyle, et constitue un excellent groupe partant.

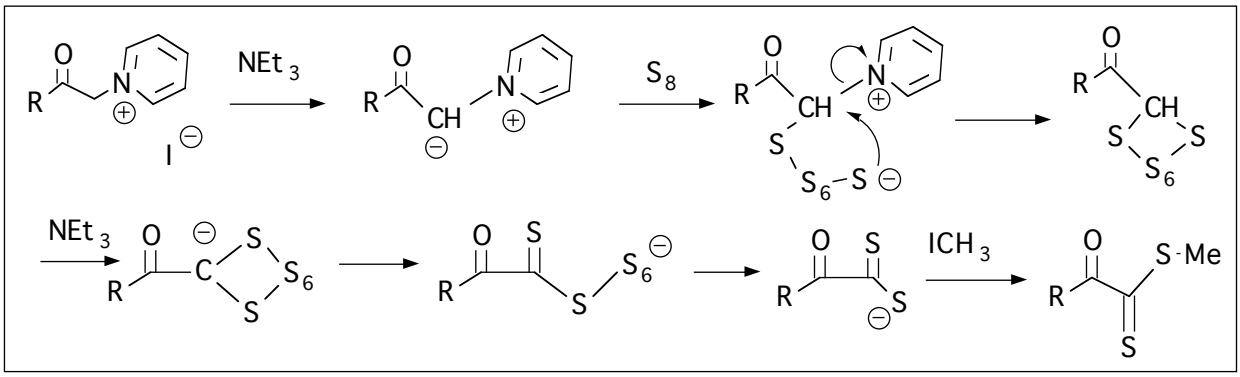
---

155 **Alcázar, V., Tapia, I. & Morán, J. R**., A Synthesis of Biotin Based on Cycloaddition of a Thiocarbonyl Ylide, *Tetrahedron Lett*., **1990**,*46*,1057.

156 **King L.C**., The Reaction of Iodine with some Ketones in the Presence of Pyridine, *J. Amer. Chem. Soc*., **1944**, *66*, 894 and 1612.



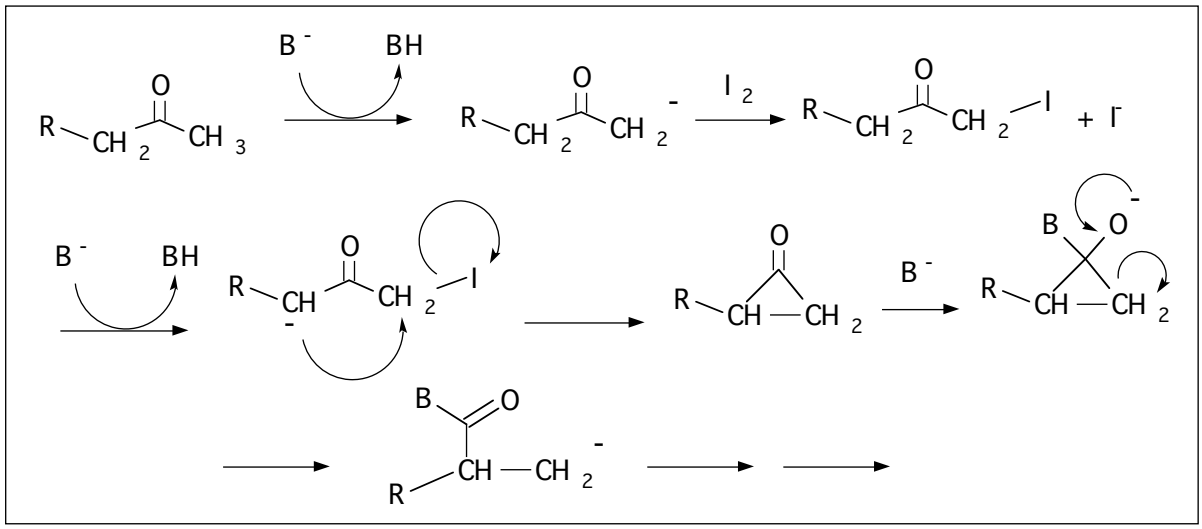
La thionation se fait probablement par un ylure de pyridinium intermédiaire[157], et nous proposons le mécanisme suivant qui rend compte de la réactivité observée.



Nous avons tenté cette réaction sur des composés aliphatiques, obtenant des rendements très faibles. Les cétones utilisées étaient énolisables des deux côtés : le sel de pyridinium est

[157] **Kröhnke, F. & Zecher W.**, Synthesen durch Michael-Addition von Pyridiniumsalzen, *Angew. Chem.*, **1962**, *74*, 811.

plus difficile à purifier (il ne peut être lavé à l'eau car trop soluble), et la thionation peut se faire du côté du pyridinium ou de l'autre, conduisant à des mélanges peu exploitables. D'après Morán, la réaction de Favorsky interviendrait dans le cas des composés aliphatiques[158]. En effet, la formation de l'anion de l'autre coté de la fonction carbonyle lors de la préparation de l'iodure de pyridinium peut entraîner l'élimination de l'iode et la cyclisation, suivie d'un réarrangement.



La faiblesse de notre rendement peut en partie être aussi attribuée à la solubilité dans l'eau de la forme énol que présentent les α-cétodithioesters aliphatiques, une quantité importante de produit a pu être perdue dans la phase aqueuse lors de l'extraction.

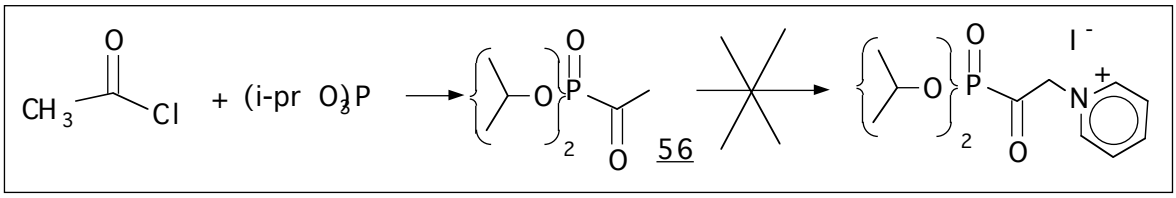
Nous avons cependant pu mettre en évidence la formation d'α-cétodithioester 54b à partir de *n*-nonyl-méthyl-cétone 54a. Nous tenterons la synthèse d'un α-cétodithioester non énolisable en série aliphatique.

Essai en série phosphonique

Nous avons ensuite préparé une phosphono méthyl cétone, l'acétophosphonate de diisopropyle 56, par réaction

158 **Morán, J. R.**, communication personnelle.

d'Arbuzov sur du chlorure d'acétyle[159], afin d'étudier la possibilité de préparation d'α-phosphonyl α-céto dithioesters, susceptibles d'activité antivirale. La transformation de cette méthyl cétone phosphonique en l'iodure de pyridinium correspondant s'est avérée impossible, le solide obtenu ne présente plus en RMN du proton les signaux correspondant à un phosphonate d'isopropyle mais à l'iodure de pyridinium non substitué.



[159] **McConnel, R.L. & Coover, H.W.**, Preparation of 1-Hydroxyalkylidene-diphosphonates, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4450.

Chap. 7 - Diverses fonctionnalisations

Fonctionnalisation de méthylènediphosphonates par l'intermédiaire de diazophosphonates.

Les composés à "méthylène actif" sont utilisés dans la préparation de diazoïques par réaction avec un azoture en présence de base. Cette réaction, développée par Regitz, est appellée "transfert de diazo". Les bases les plus généralement utilisées sont la triéthylamine et la diéthylamine, quand elle sont suffisantes pour déprotoner l'espèce acide, et l'azoture est généralement l'azoture de para-toluènesulfonyle 57[160,161]. Cette réaction a connu différentes modifications, portant surtout sur la nature de la base[162].

La réaction de transfert de diazo a permis la synthèse d'α-diazophosphonates par Regitz en 1968. La base utilisée était le phényl-lithium, le tert-butylate de potassium, ou la pipéridine pour la dialkylphosphonométhyl-méthyl-cétone, dont les protons sont très acides. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 35 %[163]. McKenna a également étudié des préparations de ce produit, par transfert de diazo à partir d'azoture de 2-naphtalènesulfonyle, obtenant des rendements allant de 40 à 61 %[164].

Le principal inconvénient de la réaction de transfert de diazo à partir de l'azoture de para-toluènesulfonyle vient de la nécessité d'éliminer le tosylamide formé. Ce défaut peut être contourné par l'emploi d'azoture de tosyle supporté sur polymère[165], mais celui-ci n'est pas facilement disponible. Notre

---

160 **Regitz, M.**, New Methods of preparative organic Chemistry - Transfer of Diazo Groups, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1967**, *6*, 733.

161 **Regitz, M.**, Recent synthetic Methods in Diazo Chemistry, *Synthesis,* **1972**, 351.

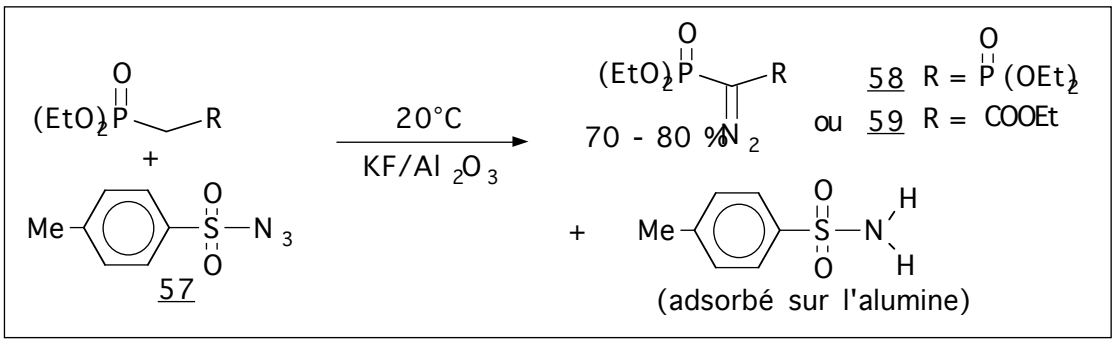
162 **Koteswar Rao, Y. & Nagarajan, M.**, A simple Procedure for the Preparation of α-Diazocarbonylcompounds, *Ind. J. Chem.*, **1986**, *25B*, 735.

163 **Regitz, M. Anschütz, W. & Liedhegener, A.**, Synthese von α-Diazophosphonsäureestern, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 3734.

164 **McKenna, C.E. & Khane, A.B.**, An improved Synthesis of Tetraalkyl Diazomethylene Diphosphonates and Alkyl Diazo(dialkoxy phosphonyl)acetates, *Synthesis*, **1991**, 405.

165 **Roush, W.R., Feitler, D. & Rebeck, J.**, Polymer-bound Tosyl Azide, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, 1391.

laboratoire a publié récemment une nouvelle méthode de synthèse des composés diazocarbonylés permettant d'éliminer le tosylamide, en remplaçant la base en solution par le fluorure de potassium sur alumine[166]. Nous avons étendu cette méthode à la *préparation des diazo méthylène phosphoniques*, par réaction de l'azoture de tosyle sur le méthylène phosphonique adsorbé sur alumine-fluorure de potassium. L'azoture de tosyle est préparé selon la méthode de Dœring et DePuy[167] par réaction d'azoture de sodium sur du chlorure de tosyle dans l'éthanol. Il est ensuite mélangé au composé à méthylène acide et la base solide est ajoutée. Après 5 heures de temps de contact, le mélange est filtré et le solide lavé au THF. Le tosylamide, relativement polaire, est retenu sur l'alumine lors de la filtration, et le diazophosphonate, moins polaire, est facilement extrait par un solvant organique. Cette méthode permet d'obtenir directement des produits purs (le diphosphonique 58 et le phosphonoacétique 59) avec de très bons rendements, ce qui n'était pas le cas des méthodes connues jusqu'alors.



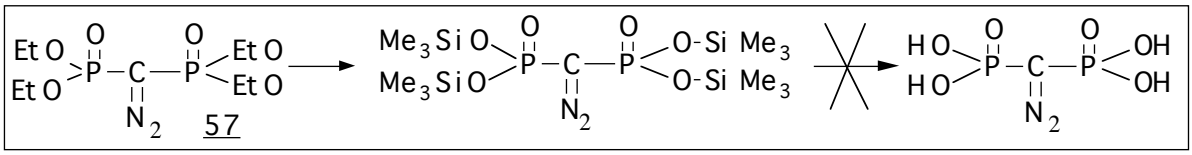
Regitz mentionne l'étonnante stabilité thermique des diazo phosphoniques, et la bande caractéristique de CN_2 sur le spectre infra-rouge est située au dessus de 2100 cm^{-1}, alors qu'en série aliphatique, cette bande se trouve entre 2035 et 2050 cm^{-1}, signe de la délocalisation et du renforcement de la liaison CN. Les diazoïques obtenus sont très stabilisés par les

166 **Ben Alloum, A. & Villemin, D.**, Potassium Fluoride on Alumina : an easy Preparation of Diazocarbonyl Compounds, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2567.

167 **Doering, W.von E. & De Puy, C.H.**, Diazocyclopentadiene, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 5955.

groupes phosphoniques, à tel point qu'il ne nous a pas été possible jusqu'à présent de les faire réagir avec des nucléophiles, quel que soit le catalyseur essayé ($Cu(OAc)_2$, $Rh_2(OAc)_4$), même à des températures relativement élevées (118°C). Aucune réaction de ce composé diazoïque n'est mentionnée dans la littérature. McKenna a tenté sans succès de l'utiliser pour accéder à des composés phosphoniques biologiquement intéressants, notamment en utilisant des catalyseurs métalliques. Il observe la formation de complexes qui compliquent la réaction[168].

Dans le but de réaliser des tests anti-VIH sur l'acide phosphonique diazoïque, nous avons silylé les groupes esters. Lors de l'hydrolyse de ces groupes silanes, le produit s'est détruit. Le diazo a dû réagir, probablement moins stabilisé par les groupes acides phosphoniques que par les esters.



57

Réaction d'Arbuzov

Nous avons cherché à préparer des phosphonates hétérocycliques dont le cycle aurait une structure proche de celle des bases nucléiques.

Par une simple réaction de Michaelis-Arbuzov du triéthyl phosphite sur de la 2,4,6-trichlorotriazine, nous avons obtenu la 2,4,6-tris(diéthylphosphono)-1,3,5-triazine 60, non décrite à l'heure actuelle, que nous avons ensuite transformée en acide libre, puis en sel de cyclohexylammonium pour les essais anti-V.I.H., qui se sont avérés négatifs.

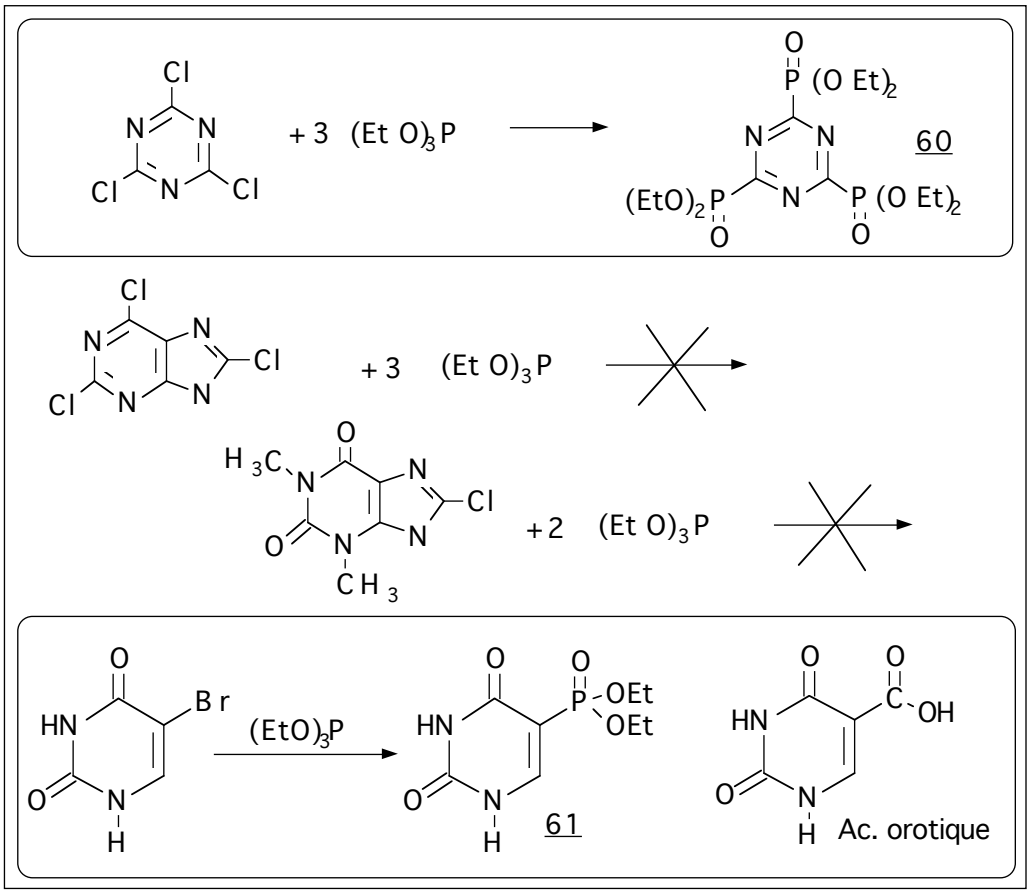
Nous avons essayé ensuite la phosphonation directe la 2,4,6-trichloropurine et la 6-chlorothéophilline, sans succès.

Ces hétérocycles sont moins riches en électrons que la trichlorotriazine, l'adjonction d'un catalyseur devrait cependant nous permettre cette réaction.

---

168 **McKenna, C.E.**, communication personnelle.

Lors d'essais préliminaires, un chercheur de notre laboratoire a fait réagir le triéthylphosphite sur différents hétérocycles halogénés, dont le 5-bromo-uracile, avec un catalyseur au nickel. La substitution du brome sur ce dernier substrat permet l'obtention de l'analogue phosphonique 61 de l'acide orotique (cet acide intervient dans le métabolisme des purines). La formation de cet analogue a été mise en évidence, et nous pensons pouvoir améliorer la réaction par la modification des conditions expérimentales et notamment le changement pour un catalyseur au palladium[169].



[169] **Hirao, T., Masunaga, T. & Yamada, N.**, Palladium-catalysed new Carbon-Phosphorus Bond Formation, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 909.

Annexe à la 1ère partie - Condensation du méthylènediphosphonate de tétraéthyle sur le benzaldéhyde

Ce travail a été réalisé en annexe dans le cadre d'une étude plus large de la réactivité du méthylènediphosphonate de tétraéthyle sur les catalyseurs solides acido-basiques.

Comme nous l'avons mentionné dans la description des réactions catalysées par le fluorure de potassium sur alumine, la condensation d'aldéhydes sur des composés à "méthylène actif" en présence de cette base solide fournit des éthyléniques[170,171]. Le cyanométhylphosphonate de diéthyle 9 réagit avec les aldéhydes en présence de fluorure de potassium, avec éventuellement un sel d'ammonium quaternaire et un solvant organique, pour donner lieu à deux réactions compétitives : la réaction de Knœvenagel et celle de Wittig-Horner[172].

Si la base utilisée est le fluorure de potassium ou le fluorure de potassium sur alumine, la réaction a lieu encore selon ces deux mêmes possibilités. Alors que l'alumine sèche oriente sélectivement vers la réaction de Knœvenagel, le fluorure de potassium sur alumine, éventuellement additionné d'un peu d'eau, ou même l'alumine hydratée donnent préférentiellement la réaction de Wittig-Horner. Une explication de ce phénomène peut être donnée par une différence dans le mécanisme d'adsorption des réactifs sur le catalyseur[173,174]. L'eau solvate la surface du catalyseur et sépare l'intermédiaire de la surface du réactif solide, rendant l'oxyanion suffisamment nucléophile pour qu'il attaque le groupement phosphoryle qui est alors éliminé. Le fluorure de potassium

170 **Villemin, D.**, op. cit. p 32 ref 74

171 **Villemin, D.**, op. cit. p 32 ref 75

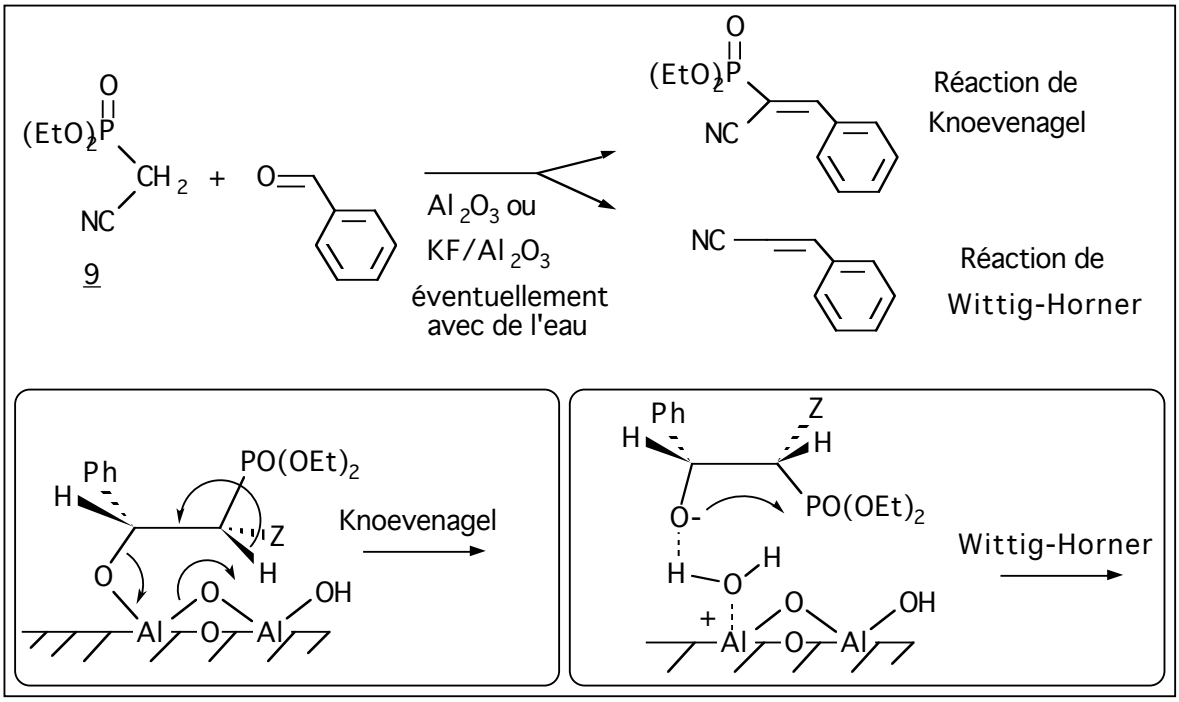
172 **Texier-Boullet, F.& Foucaud, A.**, *Synthesis*, **1979**, 884.

173 **Texier-Boullet, F., Villemin, D., Ricard, M., Moison, H. & Foucaud, A.**, op. cit. p 32 ref 78.

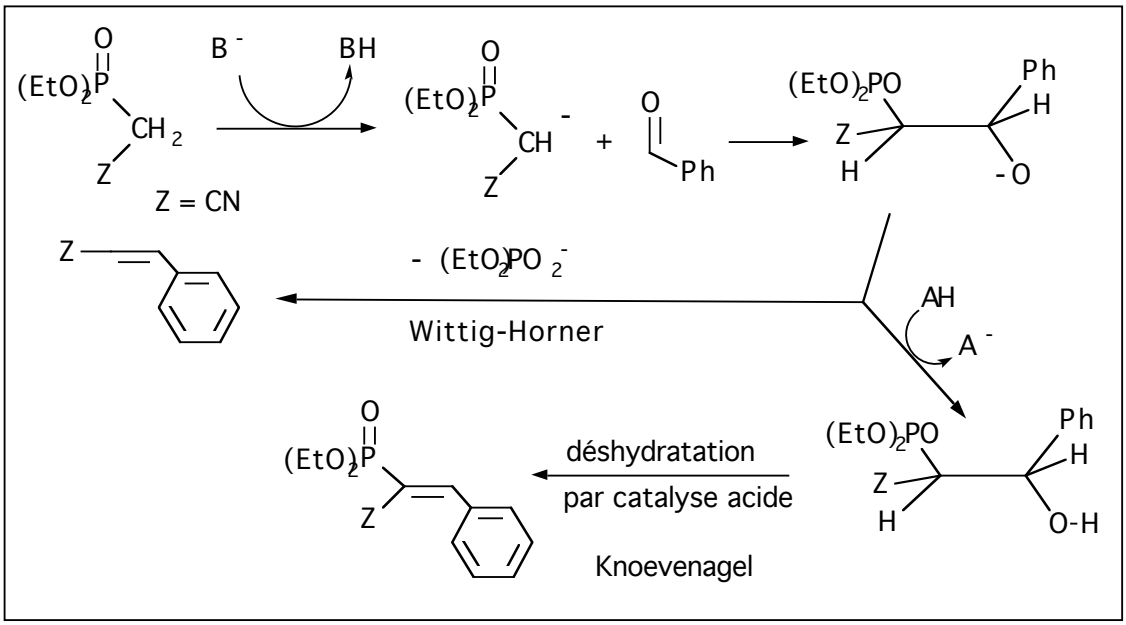
174 **Moison, H., Texier-Boullet, F.& Foucaud, A.**,Knœvenagel, Wittig and Wittig-Horner Reactions in the Presence of Magnesium Oxyde or Zinc Oxyde, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 537.

supporté joue le même rôle que l'eau sur l'alumine et sépare l'intermédiaire de la surface.

Compétition Knœvenagel Wittig-Horner et interprétation par l'adsorption sur le solide



L'autre interprétation de ces diverses réactivités est fondée sur des phénomènes d'acidobasicité. La réaction de Wittig-Horner est catalysée en milieu basique (base forte). Au contraire, la réaction de Knœvenagel suit un mécanisme plus complexe. La première étape est toujours une déprotonation, mais après l'addition du carbocation sur le carbonyle, une reprotonation est nécessaire, suivie d'une nouvelle déprotonation. Une espèce capable de fournir des protons — un acide de Brönsted — est donc nécessaire en plus d'une base. La réaction de Knœvenagel ne nécessite pas de base forte.



Nous avons pensé compléter cette étude en l'appliquant au cas du méthylènediphosphonate de tétraéthyle, et en envisageant l'utilisation de divers bases et acides solides pour orienter la réaction vers l'une ou l'autre des deux voies.

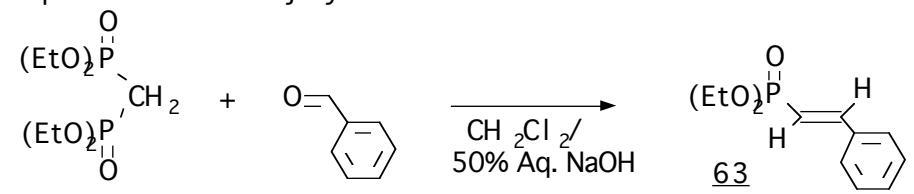
Par réaction sur le benzaldéhyde, le méthylènediphosphonate de tétraéthyle peut donner le vinylphosphonate 63 (par réaction de Wittig-Horner) ou le vinyldiphosphonate 64 (par réaction de Knœvenagel). Afin de disposer d'échantillons de référence, nous avons synthétisé ces deux produits par des méthodes décrites dans la littérature. Mikolajczyk a réalisé la réaction de Wittig-Horner entre le méthylènediphosphonate de tétraéthyle et le benzaldéhyde par transfert de phase liquide-liquide avec une solution aqueuse de soude[175]. Lehnert a préparé le vinyldiphosphonique par réaction de Knœvenagel du diphosphonate sur le benzaldéhyde en présence d'une amine basique et de tétrachlorure de titane[176].

---

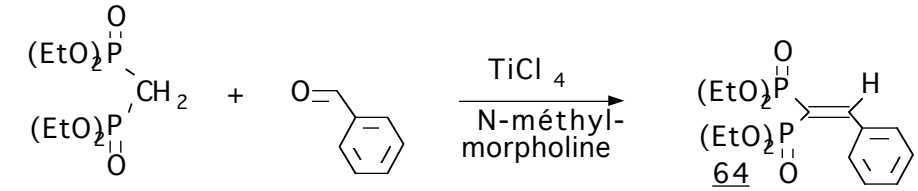
[175] **Mikolajczyk, M., Grzejszczak, S., Midura, W. & Zatorski, A.**, Horner-Wittig Reactions in a Two-phase System in the Absence of a typical Phase-Transfer Catalyst, *Synthesis*, **1976**, 396.

[176] **Lehnert, W**., Knoevenagel Kondensationen mit $TiCl_4$/Base-IV. Umsetzungen von Aldehyden und Ketonen mit Phosphonoessigester und Methylendiphosphonsäureestern, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 301.

Préparation de Mikolajczyk :



Préparation de Lehnert :



Nous avons ensuite fait réagir le méthylènediphosphonate de tétraéthyle et le benzaldéhyde en présence de solide acide ou basique, sans solvant. Nous avons laissé un temps de contact de trois heures entre les réactifs et le catalyseur. Les solides utilisés et les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant.

catalyseur utilisé	type de catalyseur	Rendement en Knœvenagel (vinyldiphosphonate)	Rendement en Wittig-Horner (vinylphosphonate)
K10	Acide fort de Brönsted	0 %	0 %
$ZnCl_2$	Acide de Lewis	0 %	0 %
Al_2O_3	base	0 %	0 %
MgO	base	0 %	0 %
CaO, SiO_2	base forte	0 %	0 %
$(i\text{-}PrO)_3Al$	base forte	0 %	33 %
BaO	base forte	0 %	>98 %
$Ca(OH)_2$	base forte	0 %	>98 %
KF/Al_2O_3	base forte	0 %	>98 %

Les résultats obtenus ici montrent que, avec une base solide forte, le méthylènediphosphonate de tétraéthyle est déprotoné et une réaction a lieu. Dans tous les cas, cette réaction est celle de Wittig-Horner. Si l'on suit le premier raisonnement exposé plus haut, on doit admettre que les bases suffisamment fortes pour permettre la réaction ne complexent fortement l'oxygène aldéhydique et que celui-ci reste suffisamment nucléophile

pour attaquer le groupe phosphoryle et l'éliminer (comme c'est le cas pour KF/Al_2O_3).

Dans le cadre de la deuxième explication possible, les solides utilisés n'ont probablement pas de sites suffisamment basiques (en plus de leurs sites acides) pour permettre la réaction de Knœvenagel. Un essai sera effectué en combinant une base solide avec un acide pour vérifier cette deuxième interprétation (l'association oxyde de calcium/silice utilisée dans cet essai a probablement donné du silicate de calcium).

Ce travail permet de proposer une classification des bases utilisées, en fonction de la taille des contre-ions de l'oxygène dans les oxydes, et en fonction des rendements obtenus pour la réaction de Wittig-Horner, avec, par basicité croissante :

$Al_2O_3 < MgO < (i\text{-}PrO)_3Al < BaO < Ca(OH)_2$ et KF/Al_2O_3

Conclusion de la lère Partie

Lors de cette recherche de nouveaux antiviraux analogues du pyrophosphate, nous avons situé le méthylènediphosphonate de tétraéthyle dans le contexte des composés à méthylène acide. Nous avons préparé ce produit par réaction du sel de sodium du phosphite de diéthyle sur du dichlorométhane (méthode de Hormi).

Nous avons ensuite montré que le fluorure de potassium sur alumine était une base solide pratique et efficace pour la fonctionnalisation de ce "méthylène actif", en préparant de nouveaux analogues du pyrophosphate :

- par bis sulfénylation du méthylènediphosphonate et du phosphonoacétate
- par leur transformation en dithioacétal de cétène phosphonique
- par cyclopropanation
- par transfert de diazo

Nous avons exploré la réactivité du dithioacétal de cétène diphosphonique obtenu, en substituant les groupes méthylthio par différents nucléophiles.

Nous avons mis au point une nouvelle méthode de préparation des α-cétodithioesters, dont nous avons tenté l'utilisation en série phosphonique.

Nous avons ensuite tenté d'approfondir notre connaissance de l'interaction entre la base solide et le méthylènediphosphonate en étudiant la compétition entre la réaction de Knœvenagel et la réaction de Wittig-Horner du méthylènediphosphonate avec le benzaldéhyde sur différents catalyseurs solides.

Perspectives

Cette étude, dictée en grande partie par notre but : l'éventuelle activité biologique des produits préparés, ouvre un grand nombre de perspectives, certaines pour la préparation de nouveaux antiviraux, certaines d'un intérêt plus "chimique".

La réactivité du dithioacétal de cétène diphosphonique n'a pas été étudiée de manière exhaustive, et mériterait encore de longs travaux.

Un des cyclopropanediyldiphosphonates préparé devrait permettre l'accès à des analogues de nucléotides à chaîne pseudo-sucre cyclopropanique et diphosphonique, comme nous l'avons expliqué précedemment. Aucun composé de ce type n'a encore été synthétisé et, à plus forte raison, étudié en milieu biologique, malgré l'abondance de la littérature sur les analogues de nucléotides.

Lors de la synthèse d'α-cétodithioesters, un groupe pyridinium est éliminé par du soufre sur un iodure d'oxoéthylpyridinium intermédiaire. On peut, grâce à la qualité du groupe partant, envisager le remplacement dans cette réaction du soufre par un autre groupe, pour synthétiser d'autres familles de composés α-céto fonctionnels dont la préparation est encore délicate.

Enfin, et sur un plan plus fondamental, il serait intéressant de vérifier le mode d'adsorption des phosphonates sur les catalyseurs solides acido-basiques, soit en approfondissant notre étude de la compétition Wittig-Horner/Knœvenagel, soit peut-être par des études physiques des intermédiaires formés.

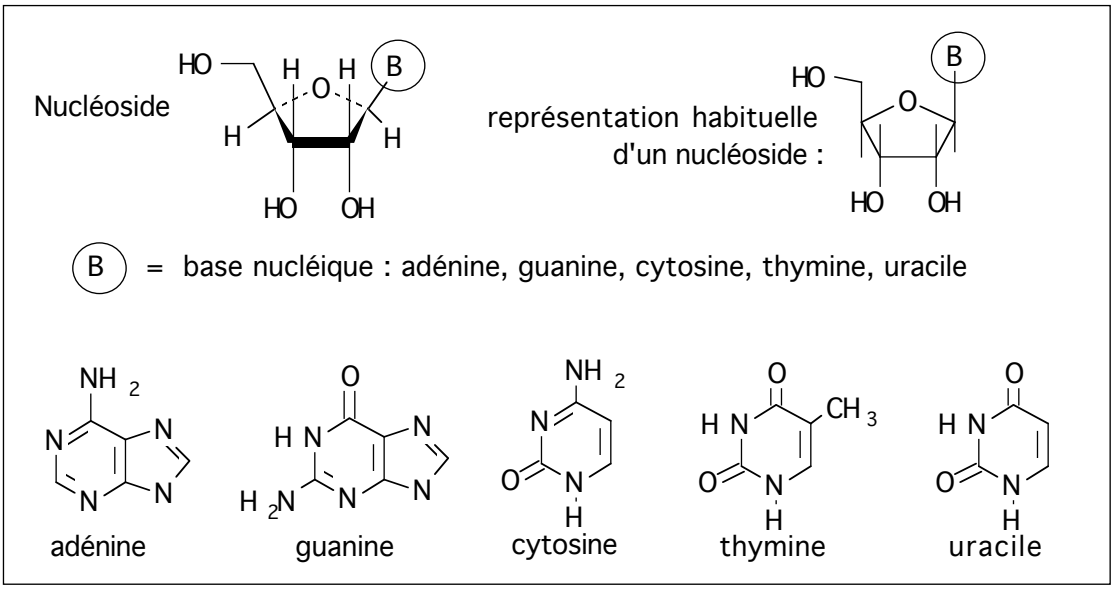
2ème partie
Analogues de nucléotides

Compte tenu des succès rencontrés par les analogues de nucléosides (AZT, ddI) et particulièrement en série phosphonique (PMEA), notre équipe s'est investie, sous l'insistance de l'ANRS, dans la recherche de nouveaux analogues phosphoniques acycliques de nucléotides. Nous avons donc commencé ce travail, et nous présenterons ici le contexte dans lequel il s'insère.

Chap. 1 - Chimie des nucléosides

Evoqués pour la première fois dans la littérature en 1909[177], les nucléosides sont des molécules formées par l'union d'une base hétérocyclique et d'un résidu sucre, à l'aide d'une liaison N-C ou C-C (les nucléotides sont des nucléosides phosphorylés).

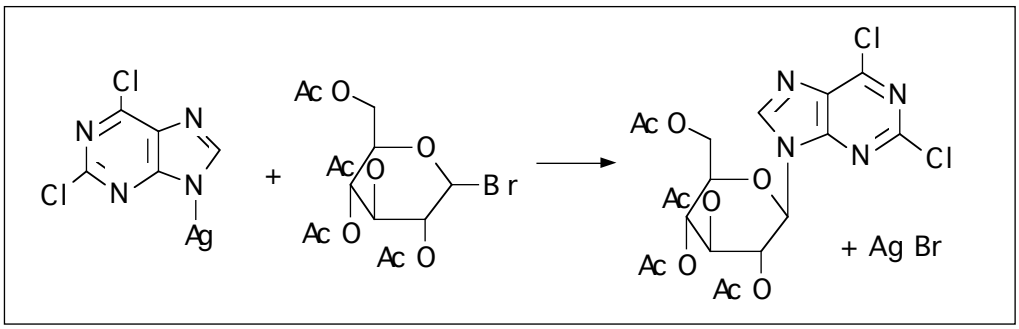
Nucléosides naturels



[177] **Levene, P.A. & Jacobs, W.A.**, Über die Hefe-Nucleinsäure, *Chem. Ber.*, **1909**, *42*, 2474.

La première synthèse d'un nucléoside date de 1914 et a été réalisée par Fischer et Helferich qui ont fait réagir la 2,6-dichloropurine avec l'acétobromoglucose[178].

Synthèse de Fischer et Helferich



Cette chimie a connu depuis les années 50 un développement rapide[179], permettant l'étude de mécanismes biologiques fondamentaux et la préparation d'agents thérapeutiques pour le soin des maladies cardio-vasculaires, virales, parasitaires, microbiennes ou cancéreuses.

Différentes méthodes de synthèse

Les méthodes de synthèse actuelles de nucléosides reposent sur deux principes distincts : créer une liaison sucre-base à partir de composés convenablement substitués, c'est la "glycosylation", ou, partant d'un sucre substitué par une liaison C-N préformée, construire autour de cet atome d'azote la base hétérocyclique, c'est la méthode dite de "synthèse totale".

Glycosylation

La création de la liaison C-N se fait par substitution nucléophile d'un groupe partant sur le sucre par la base hétérocyclique. On peut, pour faciliter la substitution, choisir un groupe partant fortement électronégatif, comme un halogène, ou utiliser un solvant de forte constante diélectrique pour favoriser le départ de ce groupe. Pour faciliter l'attaque de la base, il est possible de l'activer, par exemple en la silylant. De

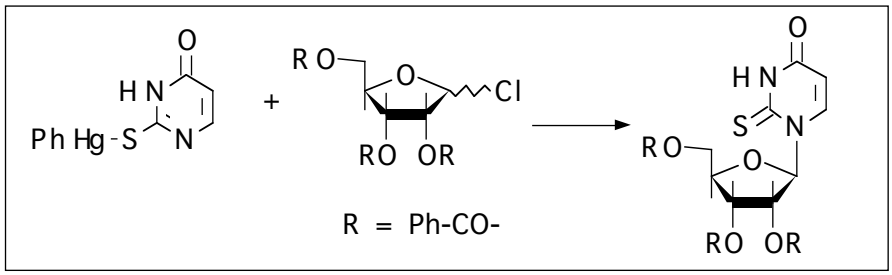
178 **Fischer, E. & Helferich, B**., Synthetische Glucoside der Purine, *Ber*., **1914**, *47*, 210.

179 **Gosselin, G., Barascut, J.-L. & Imbach, J.-L**., Les Nucléosides : Synthèse et Détermination de Structure, *L'actualité chimique*., **1979** (3), 7.

manière générale, si plusieurs sites d'alkylation sont disponibles, on obtient des produits de pluri-substitution.
Nous décrirons ici rapidement les quelques méthodes classiques de glycosylation.

Procédé "Kœnigs-Knorr" aux sels de métaux lourds.

C'est la méthode utilisée par Fischer et Helferich en 1914. Ils firent réagir l'acétobromoglucose avec les sels d'argent des 2,6-dichloro et 2,4,6-trichloropurines dans le xylène bouillant. Les sels mercuriques ont depuis cette époque remplacé les sels d'argent, pour fournir une méthode conventionnelle de préparation de nucléosides[180].



Exemple d'utilisation de sels mercuriques pour la synthèse de nucléosides

Le cyanure mercurique peut être utilisé comme base, ce qui évite la synthèse préalable du dérivé métallique de la base hétérocyclique[181].
L'inconvénient principal de cette méthode de moins en moins utilisée vient de la difficulté d'élimination totale des sels métalliques, dont la toxicité risque de fausser tout test biologique ultérieur.

Procédé "Hilbert -Johnson"

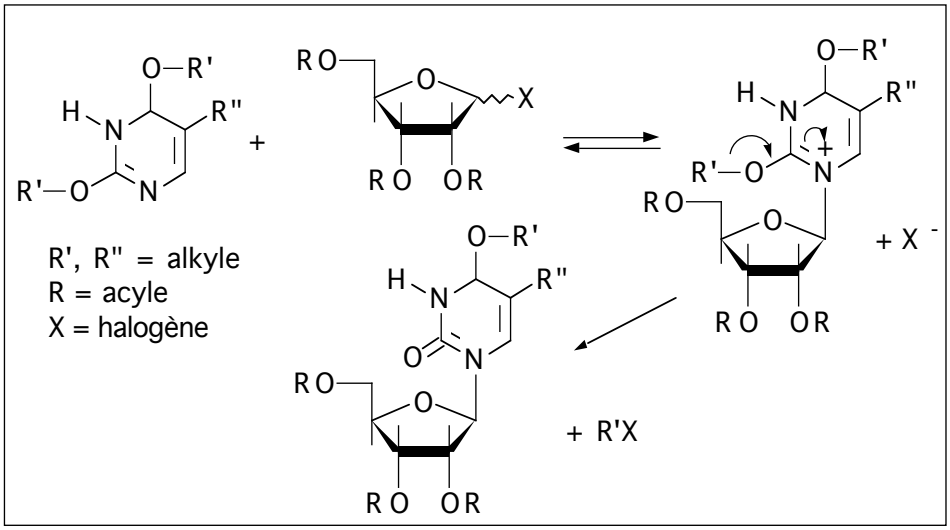
Cette méthode a été une des plus utilisées car elle est aisée et donne généralement de bons résultats. Elle permet la synthèse de nucléosides pyrimidiniques par condensation de 2,4-dialkoxypyrimidines avec des halogénosucres poly-*O*-acylés[182].

Procédé Hilbert-Johnson

[180] **Michelson, A.M.**, *The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Academic Press, New York, 1963.

[181] **Watanabe, K.A. & Fox, J.J.**, Nucleosides LVII. A simplified Method for the Synthesis of Pyrimidine Nucleosides, *J. Heterocyclic Chem.*, **1969**, *6*, 109.

[182] **Hilbert, G.E. & Johnson, T.B.**, Researches on Pyrimidines. CXV. Alkylation on Nitrogen of the Pyrimidine Cycle by Application of a new Technique involving molecular Rearrangements, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1930**, *52*, 2001.



La préparation des dialkoxypyrimidines nécessite plusieurs étapes et l'élimination des groupements *O*-alkyles peut être délicate. Les rendements sont parfois faibles et la réaction n'est pas applicable aux pyrimidines substituées en position 6[183].

Activation par silylation des bases : méthode "silyl-Hilbert - Johnson"

La base hétérocyclique peut être activée par silylation sur les azotes cycliques ou sur d'autres hétéroatomes non cycliques (O ou S). Les principaux agents silylants sont le chlorure de triméthylsilane (TSMC), l'hexaméthyldisilazane (HMDS)[184] et les bis- (BSA) ou *N*-triméthylsilylacétamides[185]. L'HMDS est utilisé avec un catalyseur, par exemple du sulfate d'ammonium. Une fois la base silylée, elle réagit avec les halogénosucres et les sucres totalement acylés.

---

183 **Prystas, M. & Sorm, F**, Synthesis of 6-Methyl- and 5,6-Dimethyluridines and Cytidines, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1969**, *34*, 331
Prystas, M. & Sorm, F, Nucleic Acid Components and their Analogues. CXXVII. Synthesis of Uridine and Cytidine 6-Methyl and 5,6-Dimethyl derivatives, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1969**, *34*, 2316.

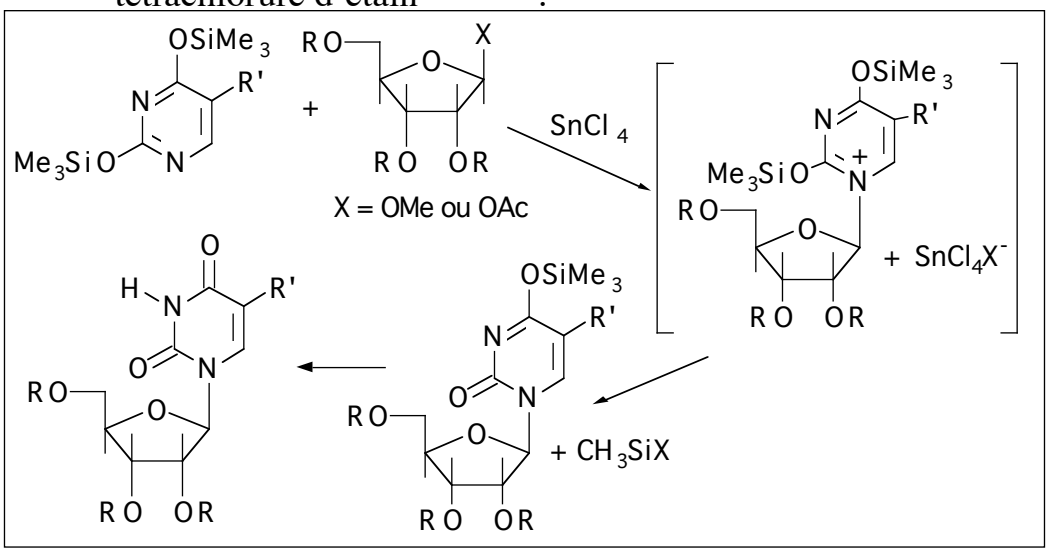
184 **Wittenburg, E.**, A new Synthesis of Nucleosides, *Z. Chem.*, **1964**, *4*, 303.

185 **Klebe, J.F., Finkbeiner, H. & White, D.M.**, Silylations with Bis(trimethylsilyl)acetamide, a highly reactive silyl Donor, *J.Amer. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3390.

Utilisation de catalyseurs

La réaction avec les halogénosucres est améliorée par l'utilisation d'un solvant polaire anhydre (comme l'acétonitrile)[186], et en présence de perchlorate d'argent ou de sels mercuriques[187,188]. Les sels métalliques, bien qu'efficaces, sont peu utilisés pour les raisons évoquées plus haut. L'iodure de sodium peut catalyser cette réaction[189].

Pour éviter la préparation des halogénosucres, on peut faire réagir la base silylée avec des 1-*O*-acétyl- ou 1-*O*-méthyl-sucres, dans un solvant anhydre (ex. 1,2-dichloroéthane) en présence de catalyseurs acides de Lewis comme le tétrachlorure d'étain[190,191,192].



[186] **Holy, A.**, Preparation of acyl Derivatives of Pyrimidin-2-one Nucleosides by the silyl Variant of the Hilbert-Johnson Reaction, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **1977**, *42*, 902.

[187] **Wittenburg, E.**, Synthese von Thymin-Nucleosiden über Silyl-Pyrimidin-Verbindungen, *Chem. Ber.* , **1968**, *101*, 1095.

[188] **Wittenburg, E.**, Synthese von der Anomeren 2'-Desoxy-D-ribopyranosyl-uracile, *Chem. Ber.* , **1968**, *101*, 2132

[189] **Revankar, G.R. & Townsend, L.B.**, The Synthesis of 2-Chloro-1-(β-D-ribofuranosyl)benzymidazole and certain related Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, **1968**, *5*, 477.

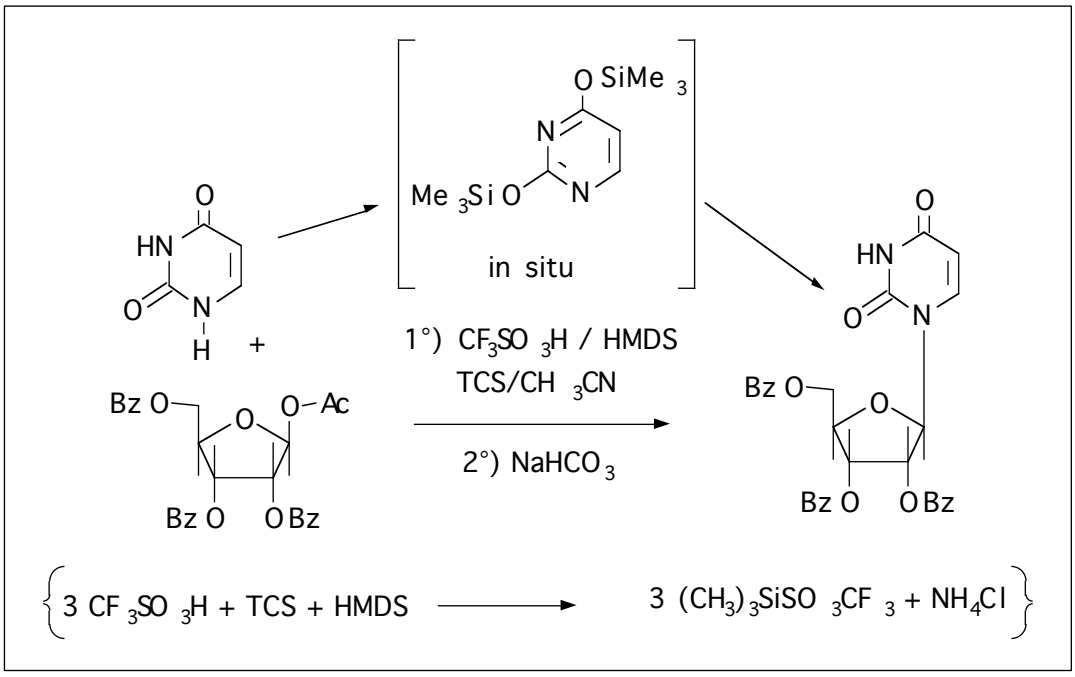
[190] **Niedballa, U. & Vorbrüggen, H.**, A general Synthesis of Pyrimidine Nucleosides, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **1970**, *9*, 461.

[191] **Niedballa, U. & Vorbrüggen, H.**, A general Synthesis of N-Glycosides. I. Synthesis of Pyrimidine Nucleosides, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3654.

[192] **Niedballa, U. & Vorbrüggen, H.**, A general Synthesis of N-Glycosides. 6. On the Mechanism of the stannic Chloride catalysed silyl Hilbert-Johnson Reaction, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2084.

Cette méthode donne des rendements élevés en nucléosides puriques ou pyrimidiniques, mais il se forme des émulsions et des colloïdes qui compliquent le mode opératoire. Le tétrachlorure d'étain peut alors être remplacé par du perchlorate de triméthylsilyle $(CH_3)_3SiClO_4$ ou du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle $(CH_3)_3Si\text{-}OSO_2CF_3$, qui peut être préparé — à partir d'acide trifluorométhane sulfonique, d'hexaméthyldisilazane (HMDS) et de chlorure de triméthylsilane (TCS) — et utilisé pour réaliser la silylation de la base et le couplage avec le sucre en une seule étape (cette méthode est parfois dite "méthode de Vorbrüggen")[193,194].

Méthode de Vorbrüggen



L'utilisation de catalyseurs acides de Lewis est possible sur des bases non activées, pourvu qu'elles aient un point de fusion suffisamment bas, par fusion sous vide des réactifs avec le catalyseur (procédé dit de fusion)[195].

---

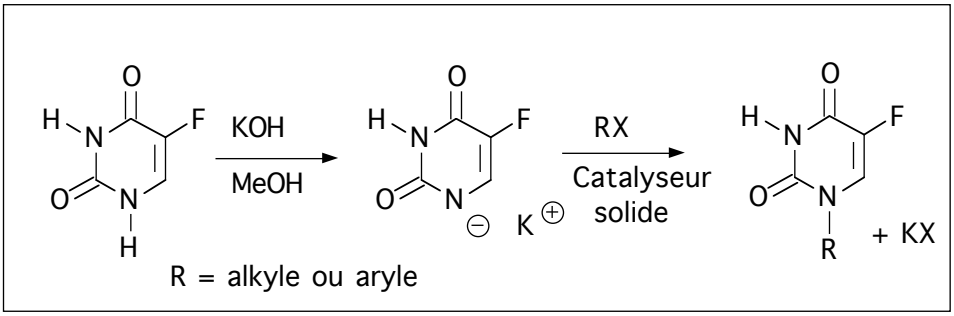
193 **Vorbrüggen, H., Krolikiewicz, K. & Bennua, B.**, Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalysts, *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 1234.

194 **Vorbrüggen, H. & Bennua, B.**, New simplified Nucleoside Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1339.

195 **Sato, T., Shimadate, T. & Ishido, Y.**, Nucleosides and Nucleotides VII. A new Method for Syntheses of Purine Ribonucleosides., *Nippon Kagaku Zasshi*, **1960**, *81*, 1440 (*Chem. Abs.*, **1962**, *56*, 11692g).

Emploi de catalyseurs solides

La catalyse par transfert de phase solide-liquide avec solvant organique a été utilisée avec succès pour l'alkylation des bases nucléiques. Les bases hétérocycliques n'étant pas solubles dans le solvant réactionnel organique, il est nécessaire de préformer l'anion en solution méthanolique, puis d'éliminer le méthanol pour le remplacer par du chlorobenzène avant l'alkylation[196].



A notre connaissance, la catalyse hétérogène solide-liquide n'a pas été appliquée au couplage entre une base nucléique et une partie sucre pour la préparation de nucléosides.

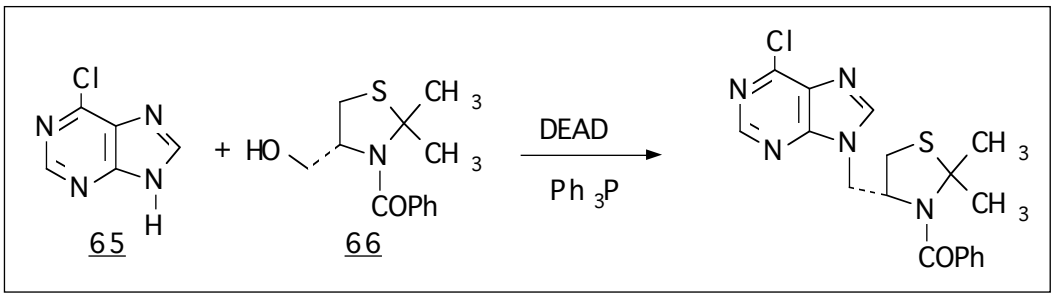
Couplage direct alcool-amine : réaction de Mitsunobu

Découverte à la fin des années soixante par Mitsunobu[197], la réaction de déshydratation entre un alcool et un composé acide en présence de triphénylphosphine (TPP) et d'azodicarboxylate d'éthyle (DiEthyl AzoDicarboxylate - DEAD) peut être appliquée à la glycosylation de bases nucléiques. Cette réaction a fait l'objet d'une mise au point en 1981[198]. Si l'on place une amine hétérocyclique avec un alcool dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, on observe la formation du produit de *N*-alkylation. Ikawaka *et al*. ont ainsi *N*-alkylé la 6-chloropurine 65 par la 3-benzoyl-4(*R*)-hydroxyméthyl-2,2-diméthylthiazolidine 66[199]. Les rendements élevés et les

196 **Hoshiko, T., Watanabe, Y. & Ozaki, S.**, A facile Synthesis of 1,3-Dialkyl-5-fluorouracils by Means of Phase Transfer Catalysis, *Heterocycles*, **1983**, *20*, 2429.
197 **Mitsunobu, O. & Yamada, M.**, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380.
198 **Mitsunobu, O.**, The Use of Diethyl azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products, *Synthesis*, **1981**, 1.
199 **Ikawaka, M., Pinto, B.M. & Szarek, W.A.**, Titre, *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 326.

conditions douces de cette réaction l'ont fait largement utiliser depuis, notamment en série phosphonique, comme nous le verrons plus loin.

Utilisation de la réaction de Mitsunobu par Ikawaka.

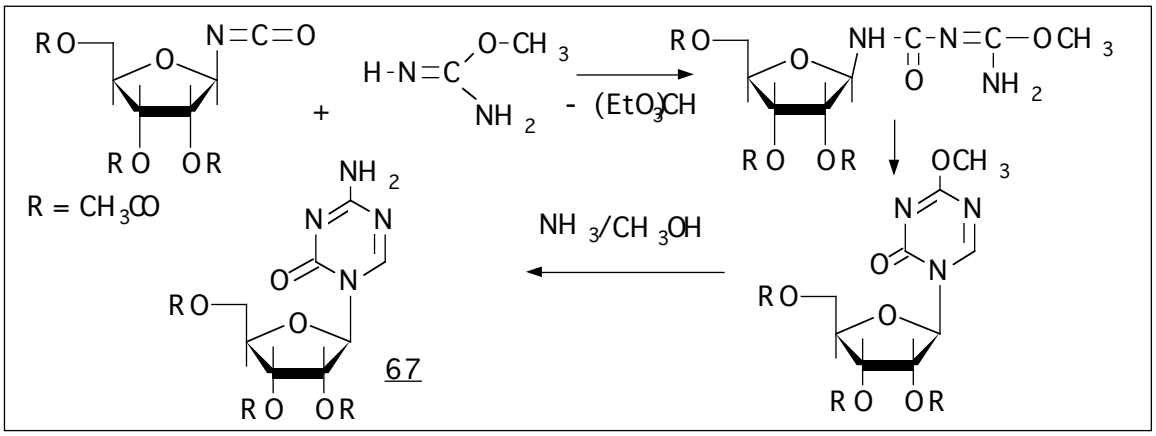


Synthèse totale

Cette aproche qui vise à construire la base hétérocyclique autour d'un atome d'azote déjà fixé à la partie sucre de la molécule comporte un grand nombre d'étapes qui diminuent le rendement final. Elle permet de contrôler exactement le site de glycosylation de la base et parfois l'anomérie du nucléoside obtenu. Nous ne citerons que quelques exemples d'utilisation de cette méthode, qui n'a pas été utilisée dans la préparation de dérivés phosphoniques.

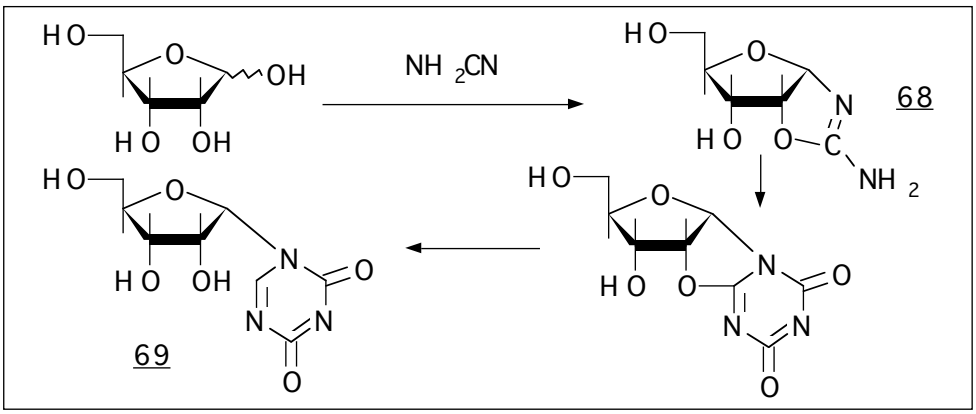
La condensation d'isocyanoribofuranose avec de l'*O*-méthyl-pseudourée, suivie de cyclisation et traitement par l'ammoniac conduit à l'azacytidine 67[200].

Synthèse totale à partir d'*O*-méthyl-pseudourée



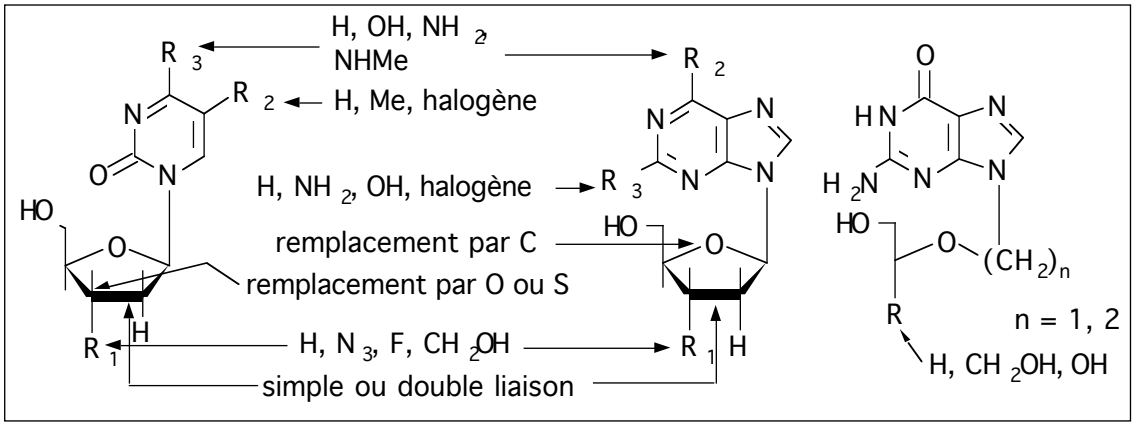
[200] **Piskala, A. & Sorm, F.**, Nucleic Acid Components and their Analogs. LI. Synthesis of 1-Glycosyl Derivatives of 5-Azauracil and 5-Azacytosine, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **1964**, *29*, 2060

La réaction de cyanamide avec le ribose conduit à l'amino-ribofurano-oxazoline 68, qui, par condensation avec le cyano-acétylène puis hydrolyse donne le nucléoside 69[201].



Analogues phosphoniques

Les analogues de nucléosides forment, parmi les antiviraux actifs, un groupe important, qui révèle de plus en plus de membres intéressants pour une chimiothérapie du sida. De nombreuses variations structurales ont été réalisées. Elles ont été étudiées dans leur ensemble et regroupée pour une étude de corrélation structure-activité par Nasr *et al*. en 1990[202]. La figure suivante montre les principales structures que ces auteurs ont relevées.



Analogues actifs de nucléosides actifs cités par Nasr

[201] **Sanchez, R.A. & Orgel, L.E.**, Prebiotic sSynthesis. V. Synthesis and Photoanomerization of Pyrimidine Nucleosides , *J. Mol. Biol*., **1971**, *47*, 531.

[202] **Nasr M., Litterst, C. & McGowan, J.**, Computer-assisted Structure-Activity Correlation of Dideoxynucleoside Analogs as potential anti-HIV Drugs, *Antiviral. Research*, **1990**, *14*, 125.

Les analogues phosphoniques de nucléotides sont souvent cités pour leurs propriétés antivirales[203,204,205,206] et sont intéressants pour la lutte contre le sida, mais ils étaient très peu nombreux lors de l'étude de Nasr et de son équipe. Ils n'apparaissent pas dans cette figure résumée. Les seuls que citent ces auteurs sont ceux de la famille de la PMEA, déjà mentionnée dans l'introduction, et préparée par Holy et coll. (ils suggèrent d'ailleurs que les analogues de cette famille avec des aza- ou déaza- purines ou pyrimidines devraient être préparés). Je présenterai maintenant les travaux de quelques auteurs qui illustrent les principales méthodes utilisées pour l'accès aux analogues phosphoniques de nucléotides.

Phosphonates de Holy

Holy et Rosenberg décrivent en 1987 la synthèse d'analogues acycliques phosphoniques de nucléotides ayant une activité biologique importante. Après avoir synthétisé la 9-(*S*)-(2,3-dihydroxypropyl)adénine 70 et découvert son activité antivirale, ils remplacent un des groupes hydroxyles de cette molécule par un ester phosphorique. En milieu biologique, une phosphorylase hydrolyse cet ester et lui ôte toute activité biologique propre, redonnant le composé 70[207]. Holy et son équipe remplacent alors l'ester phosphorique par un groupe phosphonométhoxyle pour empêcher cette hydrolyse. Ils préparent ainsi la 9-(*S*)-(3-hydroxy-2-phosphonylméthoxypropyl)adénine (HPMPA) 71, tête de série d'une famille d'anti-VIH très efficaces.

---

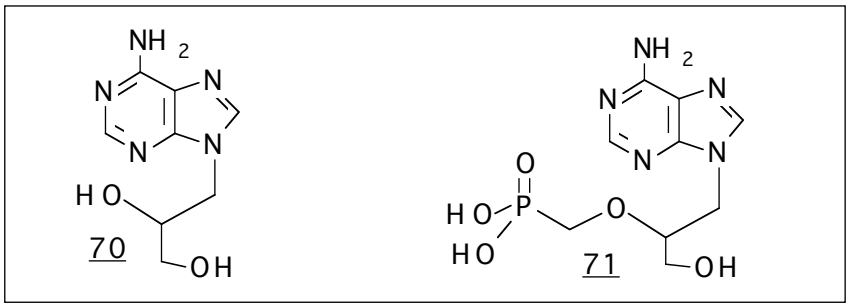
[203] **Albrecht, H.P., Jones, G.H. & Moffatt, J.G.**, Homonucleoside phosphonic Acids—1. A general Synthesis of isosteric Phosphonate Analogs of Nucleoside 3'-Phosphates, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 79.

[204] **Griengl, H., Hayden, W., Penn, G., De Clercq, E. & Rosenwirth, B.**, Phosphonoformate and Phosphonoacetate Derivatives of 5-substituted 2'-Deoxyuridines: Synthesis and antiviral Activity, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1831.

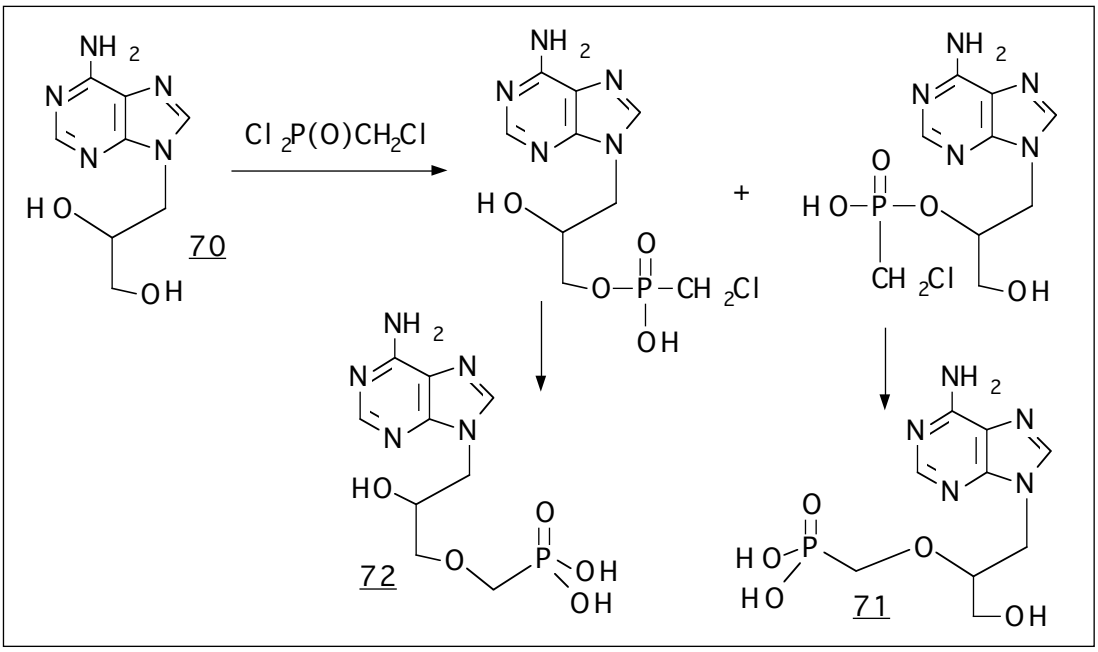
[205] **Ioanidis, P., Classon, B., Samuelsson, B. & Kvarnström, I.**, Synthesis of some 3',5'-Dideoxy-5'-*C*-phosphonomethyl Nucleosides, *Acta Chem. Scandinav.*, **1991**, *45*, 746.

[206] **Almer, H., Classon, B., Samuelsson, B. & Kvarnström, I.**, Synthesis of a Phosphonomethyl Analogue of 3'-Deoxy-3'-fluorothymidine, *Acta Chem. Scandinav.*, **1991**, *45*, 766.

[207] **Holy, A. & Rosenberg, I.**, Synthesis of isomeric and enantiomeric *o*-Phosphonylmethyl Derivatives of 9-(2,3-Dihydroxypropyl)adenine, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1987**, *52*, 2775.



Ce premier analogue acyclique phosphonique de nucléotide efficace contre le HIV[208] est synthétisé par réaction du dichlorure de l'acide chlorométhane phosphonique sur l'adénine alkylée 70. Cette réaction fournit les deux produits 71 et 72, dont seul l'énantiomère S du composé 71 est actif.



Holy et Rosenberg préparent alors le composé le plus actif de cette famille, la 9-(2-phosphonylméthoxyéthyl)adénine 73, cette fois par alkylation de l'adénine[209,210]. La condensation

---

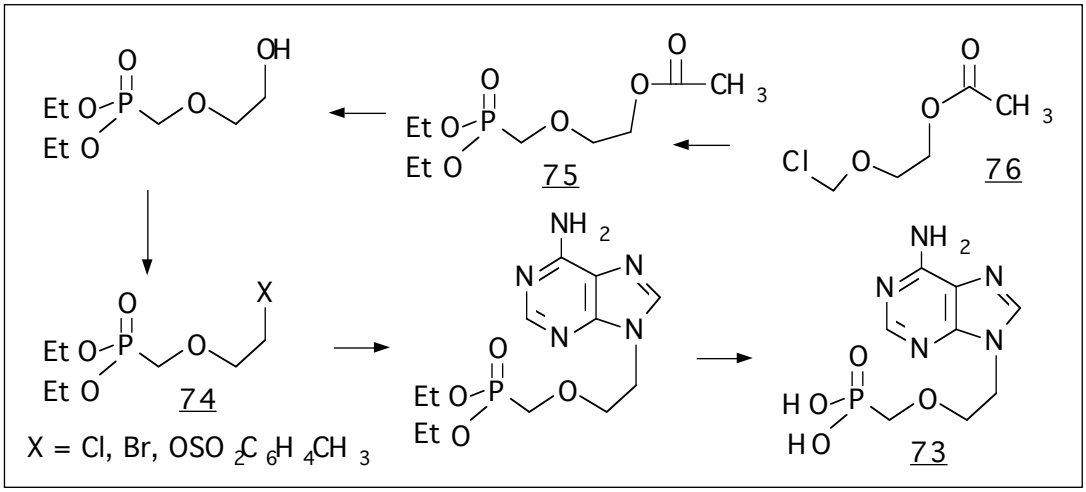
[208] **Pauwels, R., Balzarini, J., Schols, D., Baba, M., Desmyter, J., Rosenberg, I., Holy, A. & De Clerq, E.**, op. cit. p 13, ref 20.

[209] **Holy, A. & Rosenberg, I.**, Synthesis of potential Prodrugs and Metabolites of 9-(*S*)-(3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine and related Compounds, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1987**, *52*, 2792.

[210] **Holy, A. & Rosenberg, I.**, Synthesis of 9-(2-Phosphonylmethoxyethyl)adenine and related Compounds, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1987**, *52*, 2801.

d'hydroxyéthyladénine sur le tosylate de la chaîne à greffer (*p*-toluènesulfonyloxyméthylphosphonate de diméthyle) est peu avantageuse, il faut préparer d'abord l'adénine alkylée et protéger son groupe amino pour la faire ensuite réagir sur le tosylate, et le rendement final n'est pas bon. Ils font donc réagir le sel de sodium de l'adénine avec un des composés 74, préparés à partir de 2-acétoxyéthoxyméthylphosphonate de diéthyle 75, lui-même préparé par réaction d'Arbuzov de l'acétate de 4-chloro-3-oxabutyle 76. Le composé obtenu est hydrolysé en acide phosphonique au moyen d'iodure ou de bromure de triméthylsilane, éventuellement après silylation de la base nucléique, pour donner la PMEA 73.

Synthèse de la PMEA



Les activités anti-VIH observées sont comparables à celles obtenues avec les didésoxynucléosides (ddC, ddI), et ces composés phosphoniques semblent plus résistants à la dégradation par des enzymes(211).

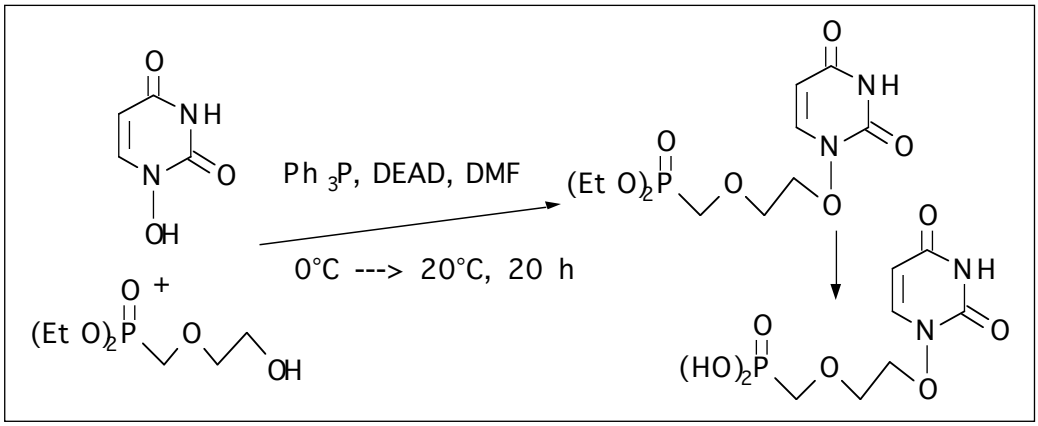
Phosphonates de Parkin

Après les travaux de Holy, Parkin a préparé des phosphonométhoxyalkoxypyrimidines. Elle a utilisé, pour réaliser l'alkylation de la base, la réaction de Mitsunobu appliquée à la déshydratation entre deux alcools. Les produits obtenus sont actifs contre des lentivirus proches du VIH(212).

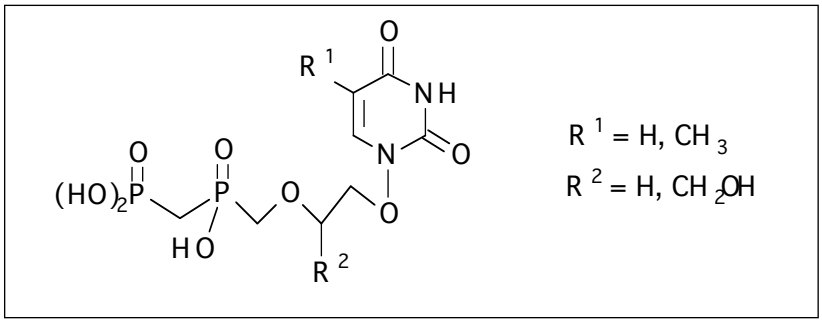
Préparation de phosphonométhoxyalkoxypyrimidines selon Parkin par la réaction de Mitsunobu

211 **Pauwels, R., Balzarini, J., Schols, D., Baba, M., Desmyter, J., Rosenberg, I., Holy, A. & De Clerq, E.**, op. cit. p 13, ref 20.

212 **Parkin, A.**, Synthesis of 1-(Phosphonomethoxyalkoxy)pyrimidines, a novel Series of Acyclonuleotide Analogues, *Synthesis*, **1991**, 947.



Les analogues de la PMEA exercent leur activité antivirale après deux étapes de phosphorylation, en devenant des analogues de nucléosides triphosphates inhibiteurs de la polymérase virale. Parkin a donc ensuite préparé, toujours en utilisant la réaction de Mitsunobu, les versions diphosphoniques de ses molécules, en augmentant considérablement leur activité[213].



Diphosphonates préparés par Parkin

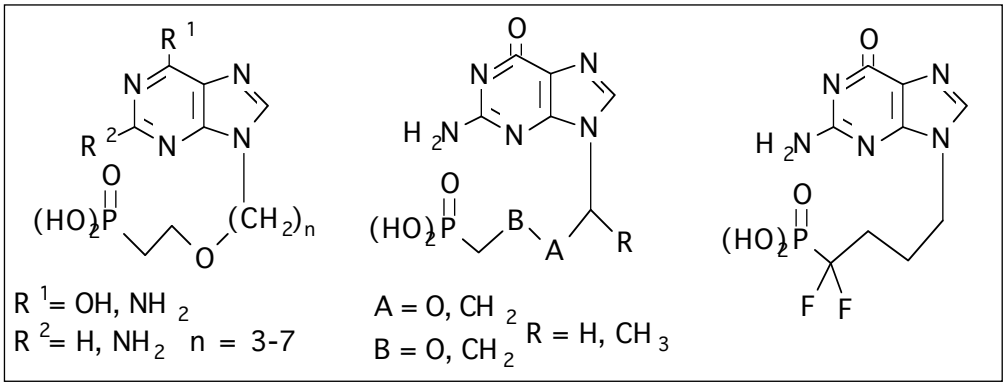
Phosphonates de Kim

Afin d'étudier les relations structure-activité lors de la variation de la chaîne greffée sur la base nucléique, Kim *et al*. ont synthétisé de nombreux analogues de la PMEA ainsi que des analogues phosphoniques de l'acyclovir monophosphate. Ils ont montré qu'il était difficile d'envisager une variation structurale dans la série de la PMEA sans diminuer fortement l'activité[214,215,216].

Analogues phosphoniques acycliques de nucléotides préparés par Kim

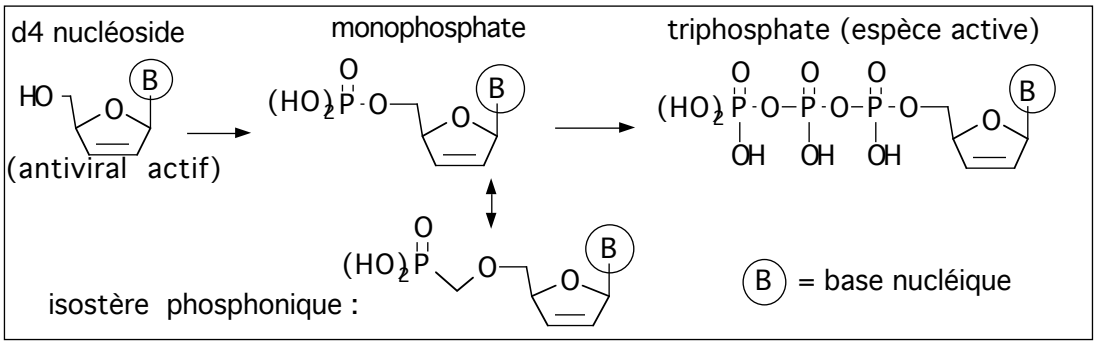
213 **Parkin, A**., Analogues of Acylonucleosides Diphosphates. The Synthesis of a Series of Diphosphonate Derivatives of Pyrimidines and Purines, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2983.

214 **Kim, C. U., Luh, B. Y., Misco, P. F., Bronson, J. J., Hitchcock, M. J. M., Ghazzouli, I. & Martin, J. C.,** Acyclic Purine Phosphonate Analogues as antiviral Agents. Synthesis and Structure-Activity Relationships, *J. Med. Chem*., **1990**, *33*, 1207.



Ils préparent leurs dérivés selon plusieurs méthodes, dont le couplage de la base ou de son sel de sodium avec un halogénure ou un mésylate (méthode que nous utiliserons nous-mêmes). Ces auteurs pensent que l'acidité du phosphonate joue un rôle majeur dans l'activité antivirale et que le groupe phosphonométhoxyle (P-C-O) serait le plus proche équivalent chimique du groupe phosphonooxyméthyle (P-O-C) présent dans les phosphates naturels. Ils préparent donc des analogues phosphoniques de d4-nucléotides présentant cette structure, et possédant une grande activité anti-VIH[217,218].

Analogues de d4-nucléotides préparés par Kim



[215] **Kim, C. U., Misco, P. F., Luh, B. Y., Hitchcock, M. J. M., Ghazzouli, I. & Martin, J. C.,** A new Class of acyclic Phosphonate Nucleotide Analogues: Phosphonate Isosteres of Acyclovir and Ganciclovir Monophosphates as antiviral Agents, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2286.

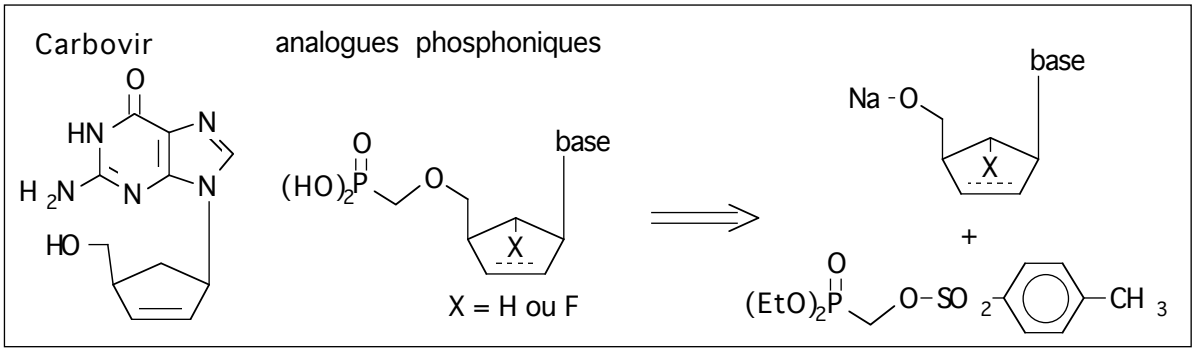
[216] **Kim, C. U., Luh, B. Y. & Martin, J. C.,** A novel Synthesis of 1-Oxa-HPMPA: a potent antiviral Agent against Herpesviruses, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 25.

[217] **Kim, C. U., Luh, B. Y. & Martin, J. C.,** Regiospecific and highly stereoselective electrophilic Addition to Furanoid Glycals : Synthesis of Phosphonate Nucleotide Analogues with potent Activity against HIV, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2542.

[218] **Morr, M., Ernst, L. & Schomburg, D.**, Über die Synthese von 2',3'-Didesoxy-3'-(phosphonomethyl)nucleosiden, Phosphonaten-analogen von 2'-Desoxy-3'-nucleotiden, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 615.

Analogues carbocycliques

D'autres analogues phosphoniques de nucléotides actifs contre le VIH ont été décrits, parmi lesquels on peut citer des analogues carbocycliques qui résultent de l'association entre les travaux sur la PMEA et les nucléosides carbocycliques (ex. carbovir), préparés par réaction d'un tosylate phosphonique sur le sel de sodium d'un analogue de nucléoside[219].



Analogues phospho-niques du carbovir et leur préparation

[219] **Coe, D.M., Hilpert, H., Noble, S.A., Peel, M.R., Roberts, S.M. & Storer, R.**, Synthesis of some mimics of Nucleoside Triphosphates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 312.

Chap. 2 - nos produits

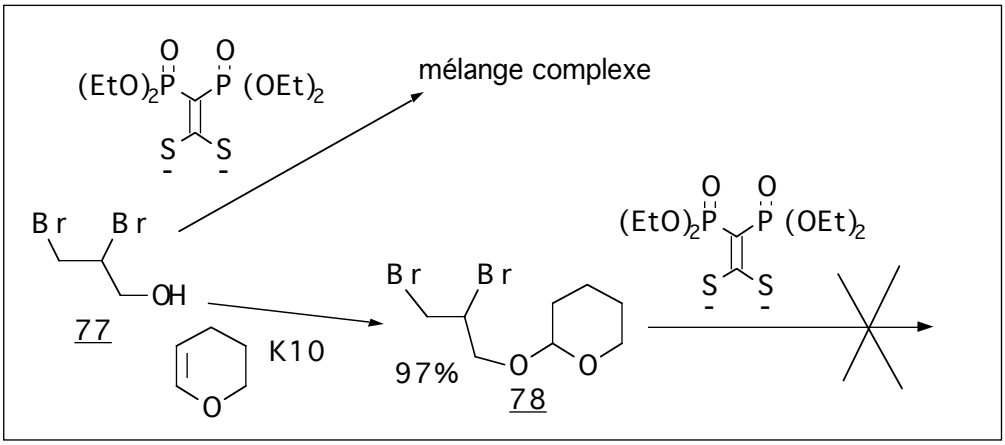
Après quelques essais de synthèse d'analogues de nucléotides, dont l'idée nous était venue lors de notre étude des analogues de pyrophosphates, nous avons constaté que l'atome de soufre était très peu présent dans la chaînes mimant le sucre dans les analogues de nucléotides testés pour leurs propriétés antivirales. Comme nous l'avons dit dans l'introduction, la substitution d'un oxygène par un atome de soufre dans une molécule biologiquement active peut augmenter son activité. Les caractéristiques géométriques et électroniques du soufre sont différentes de celles de l'oxygène, et nous avons pris pour but la synthèse d'un analogue sulfuré de la PMEA (que nous appellerons par commodité la thio-PMEA).

Divers essais

La réaction de préparation des dithioacétals de cétènes diphosphoniques nous a donné l'idée d'un nouvel analogue (lointain) de nucléotide : l'utilisation d'un halogénoalcool comme le 2,3-dibromopropanol 77 pour alkyler le dianion intermédiaire permettrait de disposer d'une chaîne originale greffable sur une base nucléique. Malheureusement cette réaction donne un mélange complexe. Nous avons protégé l'alcool par tétrahydropyranylation (produit 78) par la méthode de Laszlo et Hoyer qui utilisent la montmorillonite K10 pour catalyser cette réaction[220]. Les rendements obtenus sont très bons, mais le dibromure protégé ne réagit pas sur le dianion intermédiaire lors de la préparation des dithioacétals de cétènes.

Essai de préparation d'un analogue de nucléoside avec un dithioacétal de cétène

[220] **Laszlo, P. & Hoyer, S.**, Catalysis by acidic Clay of the protective Tetrahydropyranylation of Alcohols and Phenols, *Synthesis*, **1986**, 655.

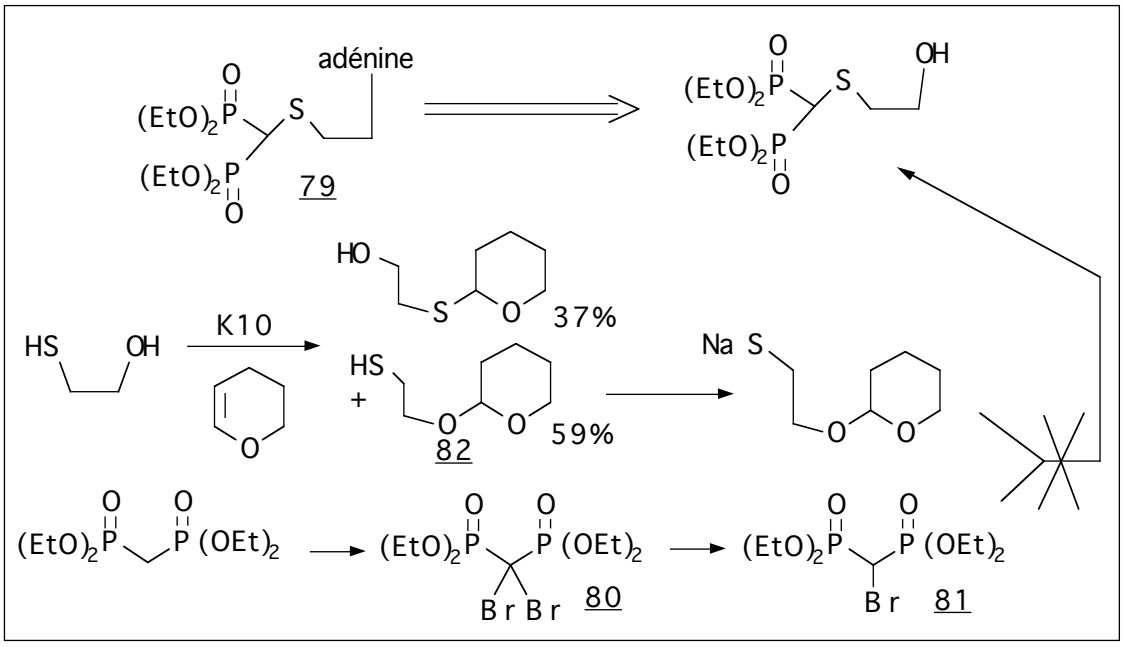


Préparer un analogue diphosphonique 79 de la thio-PMEA permettrait, en cas d'activité biologique, de disposer d'une nouvelle tête de série sur laquelle des variations seraient possibles. Nous pensions pouvoir préparer la chaîne couplable sur l'adénine en faisant réagir le bromométhylène diphosphonate de tétraéthyle 81 avec le thiolate du mercaptoéthanol. Nous avons donc préparé le dibromométhylènediphosphonate de tétraéthyle 80 puis nous avons réduit ce dihalogénure en bromométhylène diphosphonate de tétraéthyle 81, selon la méthode de McKenna[221]. Nous avons ensuite protégé le 2-mercaptoéthanol par tétrahydropyranylation selon Laszlo et Hoyer[222]. Cette réaction nous a fourni 59 % de tétrahydropyranylation sur l'alcool (produit 82) et 37 % sur le thiol. Le thiolate de sodium a été obtenu par réaction sur du sodium de l'alcool protégé. Ce thiolate de sodium a été mis en présence du bromométhylènediphosphonate 81, et la déprotection a été effectuée par évaporation du solvant, reprise avec du dichlorométhane et addition d'acide chlorhydrique 3 N. Cette réaction donne un mélange complexe dans lequel nous n'avons pu mettre en évidence le produit de couplage.

Esai de préparation d'un analogue diphosphonique de la thio-PMEA

[221] **Mc Kenna, C.E., Khawli, L.A., Ahmad, W.-A., Pham, P. & Bongartz, J.-P.**, op. cit. p 59 ref 145.

[222] **Laslo, P. & Hoyer, S.**, op. cit. p 94 ref 220.



Ley décrit en 1985 la réaction du chlorophosphite de diéthyle 83 sur le 2,5-diméthoxytétrahydrofurane 84 pour préparer le 5-méthoxytétrahydrofuran-2-ylphosphonate de diéthyle 85[223]. Ce dernier produit nous a donné l'idée d'un accès possible à un analogue de nucléotide phosphonique.

Nous avons préparé le chlorophosphite de diéthyle 83 selon le mode expérimental décrit par Cook *et al*. en 1949[224], par réaction de trichlorure de phosphore avec du phosphite de triéthyle. Nous avons ensuite reproduit la réaction de Ley *et al*. pour obtenir le phosphonate 85 avec un rendement de 35 %.

Nous avons tenté le couplage de ce produit par la méthode de Vorbrüggen[225,226] avec l'adénine (silylée par chauffage de 2 mmol d'adénine à reflux dans 10 ml d'hexaméthyldisilazane en présence de 30 mg de sulfate d'ammonium, sous azote sec, pedant 24 h). Un mélange de phosphonate et de tétrachlorure

---

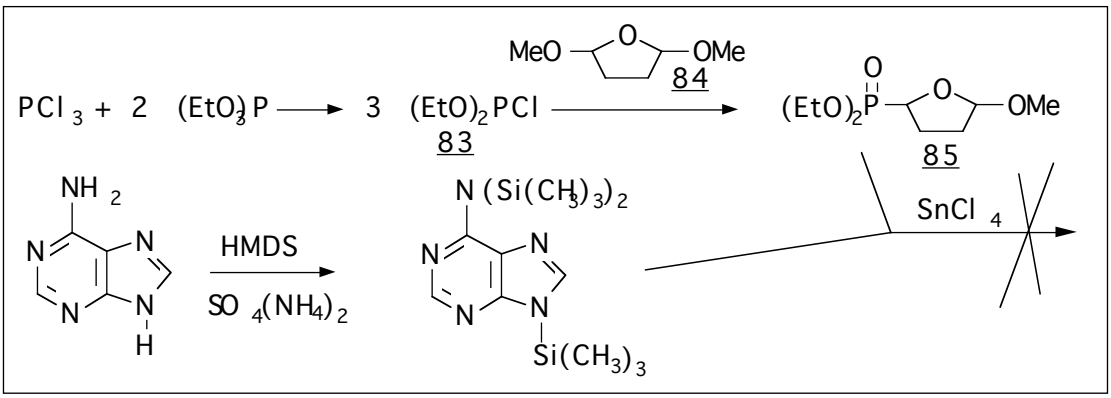
223 **Ley, S.V., Lygo, B., Organ, H.M. & Wonnacot, A.**, Wittig and Horner-Wittig Coupling Reactions of 2-substituted cyclic Ethers and their Application to Spiroketal Synthesis, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3825.

224 **Cook, H.G., Ilett, J.D., Saunders, B.C., Stacey, G.J., Watson, H.G., Wilding, I.G.E. & Woodcock, S.J.**, Esters containing Phosphorus. Part IX., *J. Chem. Soc*., **1949**, 2921.

225 **Niedballa, U. & Vorbrüggen, H**., op. cit. p 83 ref 192.

226 **Draminski, M. & Zgit-Wroblewska, A.**, Synthesis of 5-*i*-Propyl-2'-deoxyuridine, *Polish J. Chem*., **1980**, *54*, 1085.

d'étain dans l'acétonitrile est ajouté à l'adénine silylée et agité 20 h à 0°C. Cette méthode ne permet pas d'obtenir le produit de couplage.



Essai de préparation d'un analogue de nucléoside avec le diméthoxy-THF

L'utilisation du méthoxyle comme groupe partant a été rapportée[227] mais celui-ci est bien moins efficace qu'un halogénure ou un sulfonate.

Synthèse d'un analogue sulfuré de la PMEA

Nous avons choisi de préparer cet analogue (la thio-PMEA) en nous inspirant de la méthode de Holy pour la préparation de la PMEA. Il réalise un couplage (ressemblant à une glycosylation) entre un halogénure ou un tosylate et le sel de sodium de l'adénine.

Préparation de la chaîne

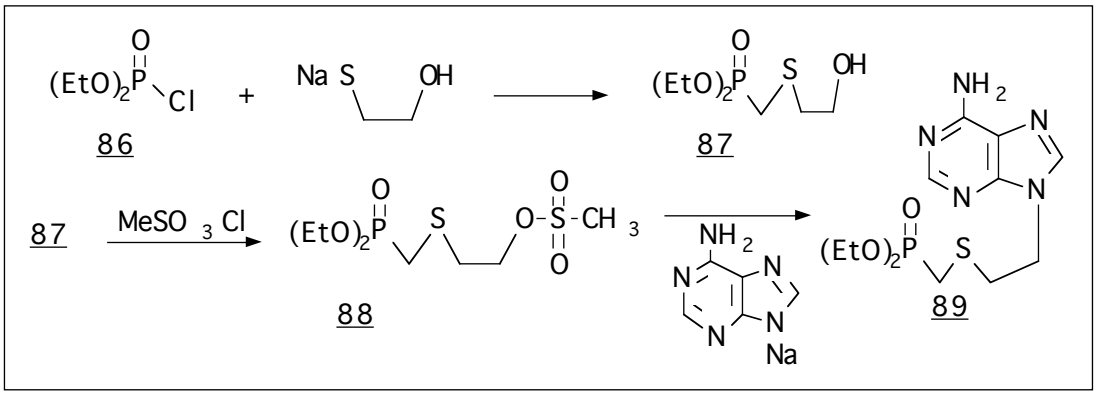
Lors de la préparation du méthylène diphosphonate de tétraéthyle, du chlorométhyldiphosphonate de diéthyle 86 est obtenu en quantité assez importante. Nous avons fait réagir ce chlorure sur l'anion généré sur le 2-mercaptoéthanol par le sodium. Un thiol est en effet plus acide que l'alcool correspondant et le thiolate de sodium se forme préférentiellement. Après distillation et une courte chromatographie sur silice, nous obtenons le 4-hydroxy-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 87 (voir figure suivante) avec un rendement de 40 %. Alors que nous étudiions la suite des opérations, Kim a publié une synthèse d'un composé très proche de celui que nous nous efforcions d'obtenir, puisqu'il a greffé l'alcool 87 sur la

227 **Gosselin, G., Barascut, J.-L. & Imbach, J.-L.**, op. cit. p 80 ref 179.

guanine[228]. Il a préparé l'alcool 87 par réaction de triflate de diéthylphosphonométhyle sur le mercaptoalcool protégé par tétrahydropyranylation (82). Il obtient pour cette réaction un rendement de 70 % mais ses produits de départ sont moins directement accessibles que ceux que nous avions employé.

Greffage

Kim réalise ensuite le couplage en utilisant le mésylate 88 de l'alcool phosphonique 87, et nous avons employé cette technique pour le couplage sur l'adénine. Le 4-méthylsulfonyloxy-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 88 est obtenu par réaction du phosphonoalcool 87 sur du chlorure de méthane sulfonyle, il n'est pas purifié pour la réaction de couplage car sa structure proche de celle de l'ypérite, au moins pour la partie {(groupe partant)-CH_2-CH_2-S-}, laisse présager une toxicité importante. Ce mésylate est ensuite amené à réagir avec le sel de sodium de l'adénine, obtenu par réaction d'hydrure de sodium sur de l'adénine dans le diméthylformamide (DMF). Le rendement en 4-Adénin-9-yl-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 89 (ou ester diéthylique de la thio-PMEA), après purification par chromatographie liquide à haute pression sur gel de silice, est de 10,5 %.

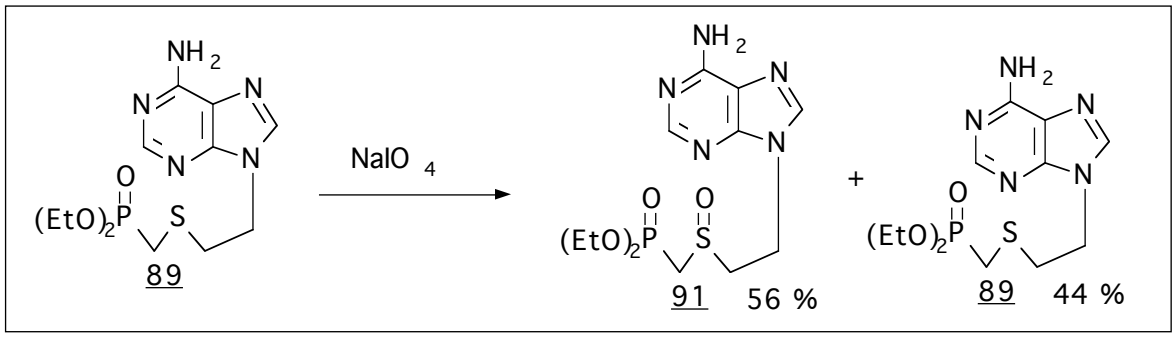


Oxydation

La géométrie et les caractéristiques électroniques d'un thioéther comme 89 peuvent être modifiées par oxydation en sulfoxyde. Afin de mettre au point les conditions d'oxydations

[228] **Kim, C. U., Luh, B. Y., Misco, P. F., Bronson, J. J., Hitchcock, M. J. M., Ghazzouli, I. & Martin, J. C.,** op. cit. p 91 ref 214.

d'un tel thioéther par le métapériodate de sodium sans pour autant sacrifier le couteux produit de couplage 89, nous avons essayé l'oxydation du phosphonoalcool 87. L'action du métapériodate de sodium sur cet alcool, à 0°C dans un mélange alcool-eau, fournit 75 % de sulfoxyde 90. Nous avons ensuite réalisé l'oxydation sur le produit de couplage 89. Comme l'oxydation de 87, celle-ci ne s'opère que partiellement et nous avons obtenu un mélange contenant 56 % de produit d'oxydation 91.



Les quantités relativement faibles de produit obtenu et la mauvaise séparation des produits en chromatographie nous ont amené à ne pas purifier le sulfoxyde. Le produit non oxydé n'étant pas actif contre le VIH, une éventuelle activité sera nécessairement le fait du sulfoxyde. Le mélange a été traité par le bromure de triméthylsilane pour obtenir le mélange d'acides phosphoniques libres, et envoyé tel quel aux tests biologiques.

Cette réaction d'oxydation nous a permis d'attribuer par comparaison les pics du spectre de RMN ^{13}C du diéthyl ester 89 de la thio-PMEA. Nous avons supposé que dans la chaîne greffée, les carbones adjacents à l'atome de soufre étaient les plus susceptibles d'un changement de déplacement chimique lors de l'oxydation du soufre. Le carbone en α du phosphore est facilement identifié par le couplage qu'il présente avec le phosphore. L'oxydation permet donc de différencier le S-CH_2-C du C-CH_2-N. Les pics correspondant aux carbones aromatiques sont attribués par comparaison avec ceux du spectre de l'adénine.

Conclusion de la 2éme partie

L'évolution de la recherche de nouveaux composés anti-VIH vers les analogues de nucléotides a modifié l'orientation de notre collaboration avec l'ANRS. Nous avons étudié des synthèses originales d'analogues phosphoniques de nucléotides, et nous avons préparé un analogue nouveau d'un composé actif contre le VIH, la PMEA.

Lors des essais que nous avons réalisés avant la synthèse de cet analogue nouveau, nous nous sommes heurtés à quelques problèmes. Les voies de synthèses que nous avons essayées pourront être modifiées, pour obtenir les produits que nous visions. Le changement de groupe partant dans le méthoxytétrahydrofuranylphosphonate 85 devrait améliorer la réaction de couplage avec une base nucléique, et un des composés cyclopropanediyldiphosphoniques préparés dans la première partie peut ouvrir un voie de synthèse d'analogue cyclopropanique de nucléotide phosphonique.

3ème partie
Activité biologique

Les produits préparés font (ou feront) l'objet de tests biologiques afin de déterminer leur activité antivirale sur le VIH. Nous décrirons dans cette partie la préparation nécessaire de ces produits pour les tests, les tests eux-mêmes et les résultats obtenus.

Préparation des produits pour les tests

Les esters phosphoniques préparés ne peuvent être essayés tels quels, ils sont hydrolysés à l'état d'acides phosphoniques libres et éventuellement transformés en leurs sels de cyclohexylammonium ou de sodium.

L'hydrolyse des phosphonates d'alkyle

L'espèce active ne mime pas un ester phosphorique mais un acide phosphorique ou son sel (de sodium ou autre), et c'est sous la forme d'acide phosphonique libre que le produit soumis aux tests doit se présenter. De plus, les tests biologiques se font en phase aqueuse (ou si nécessaire dans le DMSO), et les esters phosphoniques y sont moins solubles que les acides libres. Les synthèses que nous avons réalisées aboutissent toujours à un phosphonate d'éthyle ou d'isopropyle, il faut donc hydrolyser ces esters. L'acide libre obtenu est le plus souvent précipité sous forme de sel, ce qui permet une ultime purification par recristallisation. Nous utilisons de préférence le sel de cyclohexylamine qui fournit un volume important de solide et précipite bien dans l'alcool, rendant la recristallisation plus facile.

Les différentes méthodes

L'hydrolyse des phosphonates d'alkyles secondaires ou tertiaires en acides libres a lieu spontanément à température élevée (150°C). Cette technique est utilisée lorsque la molécule ne contient pas de groupe fonctionnel trop sensible à

de telles conditions, comme pour le méthylènediphosphonate de tétraisopropyle[229]. Cette réaction peut être facilitée et étendue aux phosphonates d'alkyles quelconques par catalyse acide[230]. L'hydrolyse alcaline ne donne généralement que le produit monodéalkylé[231], de même que le traitement avec des halogénures de métaux alcalins[232] ou alcalinoterreux[233].

Ces techniques ne peuvent s'appliquer qu'à des composés stables dans des conditions aussi difficiles. La conversion des esters phosphoniques en une forme susceptible d'être hydrolysée dans des conditions douces offre une solution efficace. Ainsi les phosphonates sont-ils souvent silylés par un halogénotriméthylsilane puis hydrolysés par de l'eau ou par un alcool à température ambiante. Le chlorure de triméthylsilane permet cette silylation[234] mais n'est pas toujours efficace. Certains analogues phosphoniques de nucléotides n'ont été silylés que partiellement par ce produit[235]. Le bromure de triméthylsilane (BTMS) est plus efficace, la silylation étant réalisée à température ambiante en quelques heures[236].

Hydrolyse de phosphonates par le BTMS et précipitation en sel de cyclohexylammonium

229 **Canavan, A.E., Dowden, B.F. & Eaborn, C.**, op. cit. ref 120 p 47.

230 **Kosolapoff, G.M.**, *Organophosphorus Compounds*, J. Wiley & Sons, Inc., New York, **1950**.

231 **Rabinowitz, R.**, Synthesis of Monoesters of Phosphonic Acids, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4564.

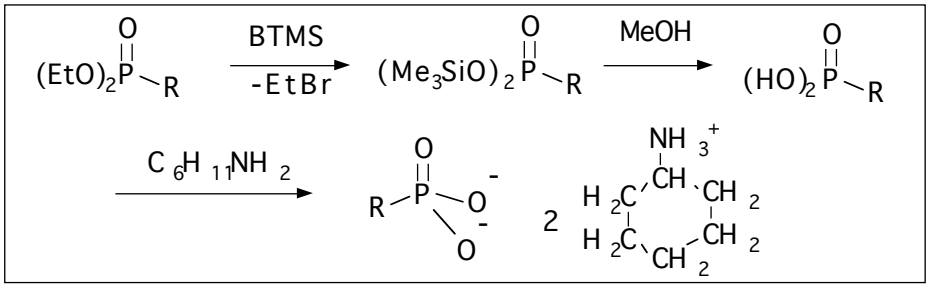
232 **Chadwick, P.H.**, Metallovinylphosphonates, US Patent, **1957**, 2 784 206, *Chem. Abs.*, **1957**, *51*, P10559h.

233 **Abramov, V.S. & Samoilova, O.D.**, Action of Halide Salts of alkali Metals on Esters of Alkanephosphonic Acids, *Zhur. Obshch. Khim.*, **1952**, *22*, 914, *Chem. Abs.*, **1953**, *47*, 4838d.

234 **Rabinowitz, R.**, The Reactions of Phosphonic Acid Esters with Acid Chlorides. A Very Mild Hydrolytic Route, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2975.

235 **Hampton, A., Sasaki, T. & Paul, B.**, Synthesis of 6'-Cyano-6'-deoxyholoadenosine-6'-phosphonic Acid and Its Phosphoryl and Pyrophosphoryl Anhydrides and Studies of Their Interactions with Adenine Nucleotide Utilizing Enzymes, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4404.

236 **McKenna, C.E., Higa, M.T., Cheung, N.H. & McKenna, M.-C.**, The facile Dealkylation of phosphonic Acid Dialkyl Esters by Bromotrimethylsilane, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *2*, 155.



Les composés qui ne sont pas silylés par le BTMS peuvent être traités par l'iodure de triméthylsilane, encore plus actif — les réactions sont menées à des températures inférieures à 0°C[237]. La combinaison de l'iodure de sodium avec le chlorure de triméthylsilane est efficace mais entraîne la formation de sels de sodium dont il est très difficile de se débarrasser[238].

L'application à nos molécules

Nous avons commencé l'hydrolyse des produits que nous avions préparés. L'utilisation du bromure de triméthylsilane est généralement satisfaisante, mais certains produits ne fournissent pas le sel attendu et sont détruits. Ainsi le diéthylphosphonométhanethiohydroxamate de méthyle 62 (préparé lors du DEA et représenté sur la figure suivante) est-il facilement silylé mais l'hydrolyse du silane ne permet pas d'obtenir l'acide libre : la RMN^{31}P montre que le produit se décompose en phosphate. L'homologue de 62, le diester éthylique de l'acide N-méthylphosphonoéthanethiohydroxamique (également préparé lors du DEA), est en revanche obtenu sous forme du sel de cyclohexylammonium 92 sans difficulté particulière.

Dithioacétals

MM. Séné et Masson ont préparé un dithioacétal phosphonique qu'ils ont hydrolysé en faisant buller de l'acide

---

[237] **Blackburn, G.M. & Ingleson, D.**, The Dealkylation of Phosphate and Phosphonate Esters by Iodotrimethylsilane : a mild and selective Procedure, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 1150.

[238] **Morita, T., Okamoto, Y. & Sakurai, H.**, A Convenient Dealkylation of Dialkyl Phosphonates by Chlorotrimethylsilane in the Presence of Sodium Iodide, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2523.

chlorhydrique gazeux dans une solution de phosphonate. Nous essaierons d'appliquer cette méthode à nos produits.

Dithioacétals de cétènes

Les dithioacétals de cétènes phosphoniques sont assez fragiles lors de l'hydrolyse. Nous avons effectué des essais préliminaires et mis en évidence quelques difficultés. Après la silylation, le traitement par une amine pour précipiter le sel entraîne la substitution du soufre par l'amine pour donner le N,S-acétal de cétène ou le N,N-acétal de cétène. Le silane intermédiaire n'est de toute façon pas pur ; le spectre de RMN du proton montre certes la disparition des groupes éthoxyles, mais de nombreux autres signaux apparaissent. Nous avons tenté l'hydrolyse par la soude, elle n'est pas complète et dégrade le produit. L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique risque de détruire le dithioacétal de cétène.

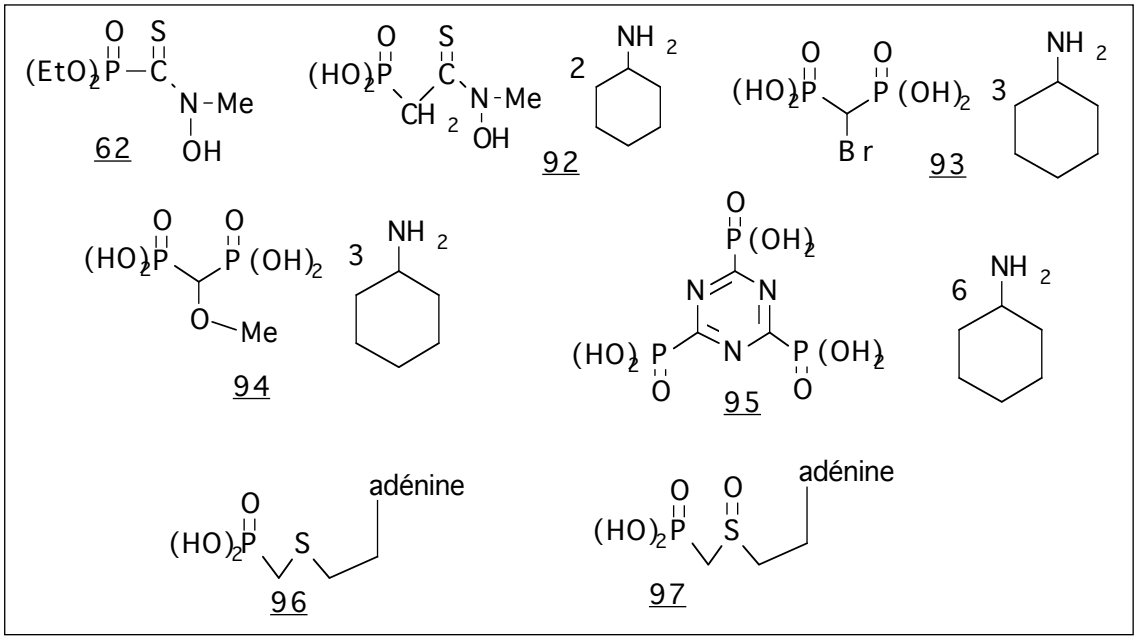
Divers autres phosphonates fonctionnalisés

Nous avons hydrolysé divers intermédiaires phosphoniques préparés, le bromométhylènediphosphonate et le méthoxy-méthylènediphosphonate, ainsi que la triphosphonotriazine (qui n'était pas décrite), en utilisant le BTMS ou l'acide chlorhydrique (pour le bromure). Nous avons envoyé ces produits aux tests biologiques sous forme de sels de cyclohexylammonium (93 , 94 et 95).

Analogues de nucléotides

Les analogues de nucléotides que nous avons préparés ont été hydrolysés en utilisant le bromure de triméthylsilane sans problème particulier. Nous avons obtenu les acides libres 96 et 97 que nous avons envoyés sous cette forme aux tests biologiques.

Produits envoyés aux tests biologiques



Les tests réalisés

Les produits que nous envoyons à Rhône-Poulenc-Rorer sont testés dans le cadre d'un criblage aveugle que cette société a entrepris pour "sortir de nouvelles molécules actives". M. Lemaître, qui travaille à ce projet, à publié un article décrivant les tests pratiqués[239]. Plusieurs types de tests sont possibles pour une telle opération : un criblage biochimique sur une enzyme spécifique du virus, ou un criblage biologique directement sur des cellules infectées. D'autre méthodes faisant intervenir la biologie moléculaire commencent à apparaître mais sont hors de notre propos.

Le criblage biochimique consiste à suivre, en présence de l'antiviral potentiel, le fonctionnement de l'enzyme étudiée, en marquant un substrat de l'enzyme au tritium ou en modifiant ce substrat avec un marqueur fluorescent. Ce test peut être robotisé pour évaluer plusieurs milliers de produits par mois. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pouvoir prendre en compte les phénomènes d'activation métaboliques, indispensables à certains antiviraux pour être transformés en

[239] **Lemaître, M. & Zérial, A.**, Méthodes permettant le Criblage et l'Evaluation in vitro d'Activités Inhibitrices de la Réplication du VIH, *Revue Française des Labratoires*, **1990**, *216*, 43.

espèce active. Les essais sur cellules infectées sont donc normalement menés en parallèle.
Le criblage biologique est réalisé en infectant in vitro des cellules avec le virus, et en mesurant l'inhibition éventuelle de la réplication produite par les composés testés. Cette mesure peut être effectuée par détection d'une protéine spécifique produite par le virus (cette méthode présente l'inconvénient de n'être pas quantitative et totalement fiable). Il est également possible de mesurer la viabilité cellulaire, par comptage des cellules ou par colorimétrie à l'aide de colorants métabolisés par les celules vivantes. Ces tests peuvent être robotisés pour traiter plusieurs milliers de produits par mois.

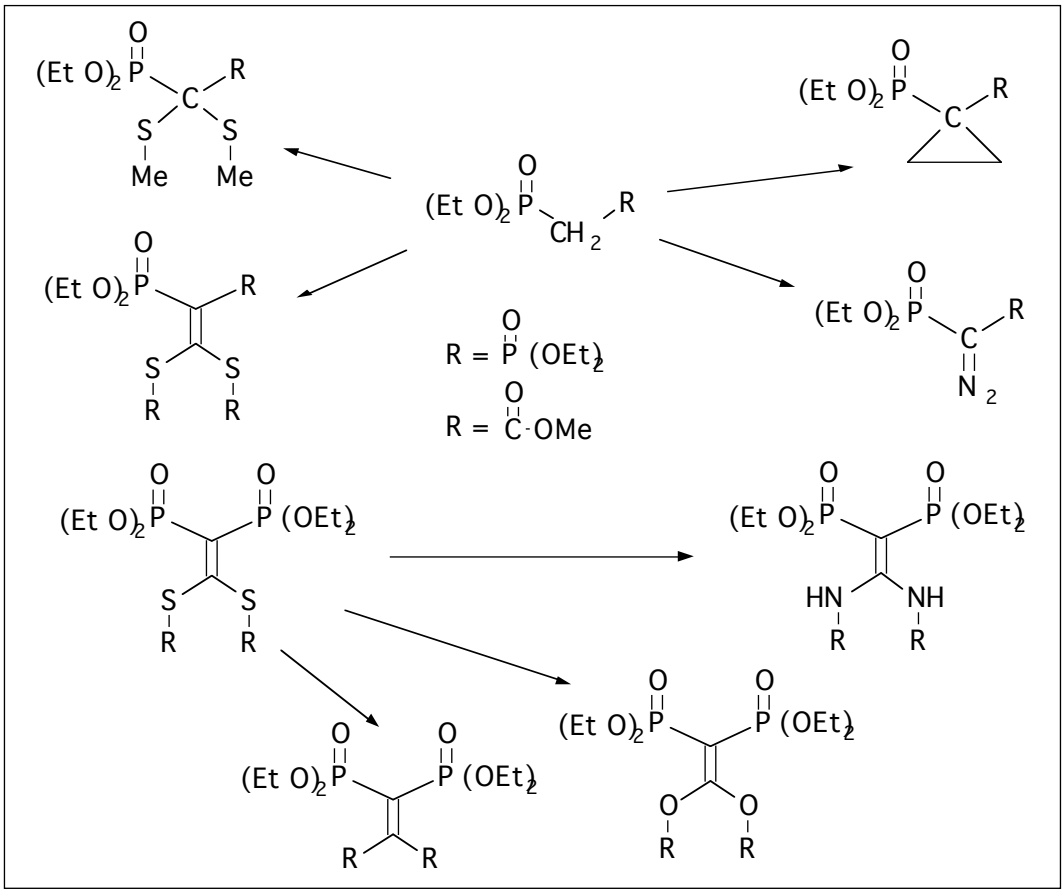
Les quelques produits que nous avons envoyés (représentés sur la figure précedente) n'ont pas montré d'activité anti-VIH. Cette inactivité est surtout décevante pour les analogues de nucléotides (thio-PMEA), les analogues de pyrophosphates envoyés n'étaient pas des composés très intéressants. Au contraire, les composés préparés qui n'ont pas encore été hydrolysés (dithioacétals diphosphoniques, dithioacétals de cétènes, cylopropanediyldiphosphonates…) risquent beaucoup plus de présenter une activité anti-virale.

Conclusion

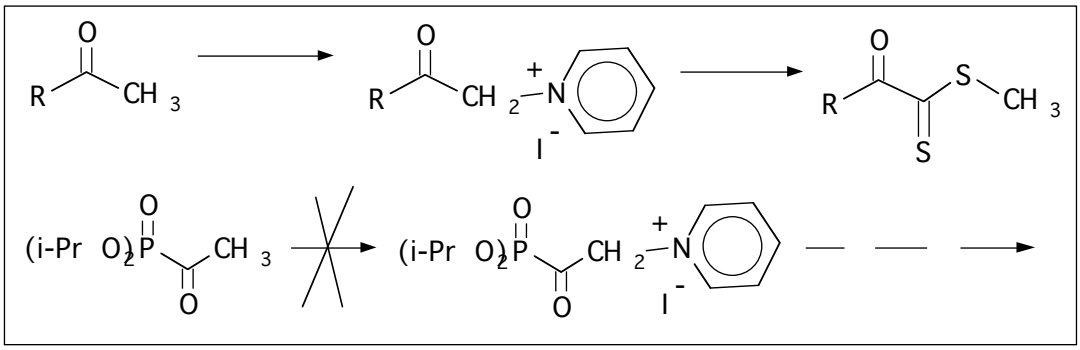
Le méthylènediphosphonate de tétraéthyle était jusqu'il y a peu de temps un composé cher, difficile à préparer. Une nouvelle méthode pour sa préparation, la méthode de Hormi, l'a rendu facilement disponible. Cette soudaine abondance d'un produit de départ hautement fonctionnalisé à entraîné une recrudescence de la chimie des diphosphonates, grâce aux possibilités offertes par l'acidité du méthylène présent dans cette molécule.

Le fluorure de potassium sur alumine est une base efficace et pratique pour la fonctionnalisation de ce méthylène actif relativement peu acide. Cette base solide a permis l'étude de nouvelles molécules et de nouvelles réactions (parfois décrites, par d'autres auteurs utilisant des méthodes plus classiques et moins efficaces, à l'instant même où nous soumettions nos travaux pour publication — peut-être faut il voir là un indice de l'intérêt de ces molécules). L'utilisation du fluorure de potassium sur alumine présente cependant quelques difficultés car les phosphonates ont montré une certaine fragilité une fois adsorbés sur ce suppport. Malgré ces difficultés, **cette base offre des voies d'accès aux dithioacétals phosphoniques, aux dithioacétals de cétènes phosphoniques, aux cycloproanediyldiphosphonates fonctionnalisés et aux diazophosphonates**.

Les dithioacétals de cétènes diphosphoniques permettent la **synthèse des acétals phosphoniques, des N,N-acétals phosphoniques et des gemdialkyl-éthènediyldiphosphonates**.



Une nouvelle méthode de préparation d'α-cétodithioesters à partir de méthylcétones a été mise au point. Les méthyl cétones peuvent être transformées en α-cétodithioesters par réaction avec la pyridine en présence d'iode, puis thionation du sel de pydidinium formé. Les α-cétodithioesters sont des composés difficilement accessibles et cette méthode apporte une amélioration importante. Elle n'est malheureusement pas applicable à la diisopropylphosphonyl-méthylcétone et ne permet pas la préparation d'oxophosphonodithioacétate.



En présence d'un aldéhyde, le méthylènediphosphonate peut, comme le phosphonoacétonitrile, être l'objet de la réaction de Knœvenagel ou de Wittig-Horner. La compétition entre ces deux réactions peut en général être orientée par le choix du catalyseur solide utilisé. Lors de la condensation du benzaldéhyde sur le méthylènediphosphonate en présence de catalyseurs solides, seule la réaction de Wittig-Horner est observée.

A la demande de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA qui finançait notre travail, nous avons ensuite orienté nos travaux vers la synthèse d'analogues phosphoniques de nucléotides acycliques, et nous avons préparé un **analogue soufré nouveau d'un composé actif contre le VIH**, tête de série importante pour la lutte antivirale, la PMEA.

Les diphosphonates que nous avons préparés seront hydrolysés en acides phosphoniques et testés contre le VIH, et leurs structures proches de celles de composés biologiquement actifs peuvent leur donner une activité importante. Ils ont des fonctionnalités facilement exploitables en synthèse organique et pourront permettre l'accès à de nombreux autres phosphonates fonctionnalisés nouveaux, ainsi qu'à des analogues de nucléotides.

Des perspectives se sont ouvertes lors de cette étude : la réactivité des dithioacétals de cétènes phosphoniques doit encore être explorée, et notre méthode de préparation d'α-cétodithioesters devrait pouvoir être généralisée à la synthèse d'autres familles de composés α-céto fonctionnels.

Nous avons essayé, par ce travail, de montrer que l'utilisation des bases solides pour une catalyse hétérogène des réactions est d'un grand intérêt dans la chimie des phosphonates. Nous avons tenté d'approfondir notre connaissance de l'interaction entre les phosphonates et les catalyseurs solides. Ce phénomène est mal connu, il est certain qu'une meilleure connaissance de ses mécanismes fondamentaux est nécessaire, et ouvrira une nouvelle voie dans un domaine passionnant de la chimie organique.

Partie Expérimentale

Conditions Générales

L'agitation des réactions solide-liquide a été effectuée à l'aide d'un agitateur vibrant Bioblock Vibratest.

Les irradiations micro-ondes ont été effectuées dans un four Toshiba ER 7620, à plateau tournant, dont la puissance restituée est de 750 W. La puissance d'irradiation est modulée en irradiant l'échantillon à pleine puissance pendant une certaine fraction du temps de fonctionnement (comme dans tous les fours domestiques commerciaux) et exprimée en pourcentage de la puissance du four. Par exemple, une irradiation à 30 % de la puissance du four correspond en fait à une irradiation à pleine puissance pendant 5 s toutes les 15 s.

Les chromatographies sur plaques préparatives ont été effectuées sur des plaques de 20x20 cm préparées avec du gel de silice Merck 60GF254 et activées 10 mn au four à micro-ondes Toshiba ER 7620 à 10 % de la puissance du four.

Les chromatographies sur plaques analytiques ont été effectuées sur gel de silice Schleicher and Schull F1500LS254 ou Merck 60F254.

Les chromatographies préparatives sur colonnes ont été effectuées en préparant la colonne par tassement d'une suspension de gel de silice Merck 60 (63-200 microns). L'injection de l'échantillon est faite à pression atmosphérique et le débit est réglé selon les consignes de Zubrick[240].

Les distillations des produits ont été effectuées au moyen d'un four de distillation boule-à-boule Kugelrohr Buchi GKR-50. **Les températures de fusion (Tf)** en °C ont été déterminées au moyen d'un banc Koffler ou d'un appareil Gallzenkamp, elles n'ont pas été corrigées. **Les températures**

[240] **Zubrick, J.W.**, *The Organic Chem Lab Survival Manual*, Wiley, New York, **1988.**

d'ébullition (Eb) sont exprimées en °C avec **les pressions** entre parenthèses en hectopascals.

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Varian EM 360 avec des échantillons en solution dans le tétrachlorure de carbone ou le deutérochloroforme. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS — interne, ou externe si le solvant est D_2O), les abréviations suivantes sont utilisées pour les multiplicités: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet.

Les spectres de RMN du carbone 13 ont été enregistrés sur un spectromètre Brucker WP 60, par Mme. C. Mabilais. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (interne, ou externe si le solvant est D_2O).

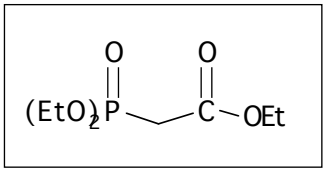
Les spectres de RMN du phosphore 31 ont été enregistrés sur un spectromètre Brucker WP 60, par Mme. C. Mabilais. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à H_3PO_4 externe.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 221 ou 225, par M. P. Escure, les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1}.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Nermag R10-10-H à 70 eV, par M. J. Mergy, et les principaux pics sont indiqués avec leur abondance relative en pourcentage.

Les microanalyses de soufre ont été réalisées dans notre laboratoire suivant la méthode de Debal et Levy[241], par Mme. M. Lemarié.

Phosphonoacétate de triéthyle 8



RN : 867-13-0

34,5 ml (0,2 mol) de phosphite de triéthyle et 22,2 ml (0,2 mol) de bromoacétate d'éthyle sont placés dans un ballon et chauffés à reflux une heure

[241] **Debal, E. & Levy, R.**, Méthode rapide de Microdosage du Soufre dans les Composés Organiques par Combustion et Coulométrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 426.

sous sorbonne. Le mélange est ensuite agité 15 h à température ambiante. Le mélange est distillé, on obtient 36,2 g de liquide incolore. Le rendement est de 81 %.

Eb : 145 (20).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :

1,25 (t, J = 7 Hz, 3 H, C-O-C-CH_3)

1,35 (t, J = 7 Hz, 3 H, P-O-C-CH_3)

2,8 (d, J = 22 Hz, 2 H, P-CH_2)

4,1 (dq, J^1= J^2= 7 Hz, 4 H, P-O-CH_2)

4,2 (q, J = 7 Hz, 2 H, C-O-CH_2).

RMN ^{13}C δ :

14,2 (C-O-C-$\underline{C}H_3$)

16,4 (d, J = 5,8 Hz, P-O-C-$\underline{C}H_3$)

34,5 (d, J = 134 Hz, P-C-P)

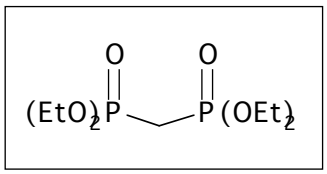
61,4 (C-O-$\underline{C}H_2$)

62,6 (d, J = 6,2 Hz, P-O-C).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 19,6.

IR (film) : 1740 (C=O), 1390 (P-C), 1360 (P-C), 1280 (P=O), 1250 (C-O), 1170 (P-O-Et).

Méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13



RN : 1660-94-2

Il a été préparé d'après la méthode de Hormi et al. (ref 97 p. 39). Une solution d'éthoxyde de sodium est préparée en ajoutant du sodium métal (3 mol, 69 g) par portions à 900 ml d'éthanol absolu. Du phosphite de diéthyle (3 mol, 386 ml) est ajouté en agitant. L'agitation est poursuivie 1h à température ambiante. L'alcool en excès est évaporé avec un évaporateur rotatif. 1 l de dichlorométhane est ajouté. L'ensemble est agité 2 mois en flacon bouché. Le mélange est ensuite lavé avec 500 ml d'eau, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, et le solvant évaporé. Le produit est obtenu par distillation avec un rendement de 89 %.

Eb : 128 (0,02) (Litt. 136 (0,5) — ref Hormi n°97 p 39).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :

1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)

2,45 (t, J = 21 Hz, 2 H, P-CH_2-P)

4,15 (dq, J^1 = J^2 = 7 Hz, 8 H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :

16,4 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)

25,7 (t, J = 137 Hz, P-C-P)

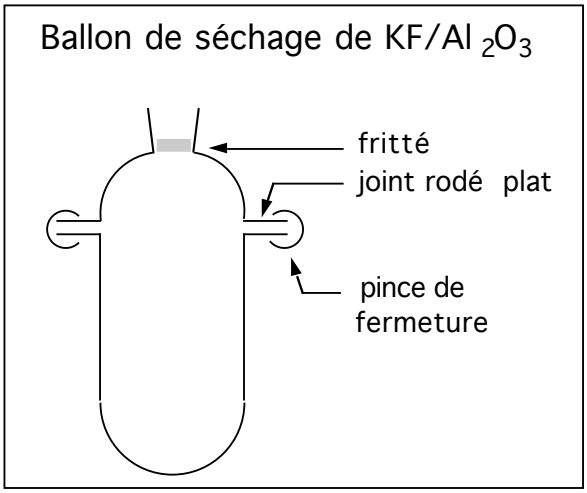
62,55 (P-O-C).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 19,05.

IR (film) : 1250 (P=O), 1020 (P-O-C), 960, 820.

Alumine-KF ou fluorure de potassium sur alumine

Cette base solide a été préparée en dissolvant du fluorure de potassium (58 g, 1 mol) dans 200 ml d'eau. 90 g d'alumine neutre pour chromatographie (50-160 µm, Prolabo ref. 21 013.291) sont ajoutés et l'ensemble est évaporé à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif sous pression réduite.

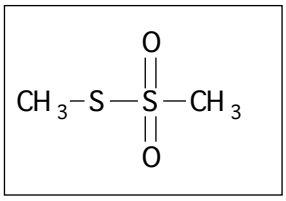


Nous avons utilisé pour cette opération un ballon spécial en verre épais, s'ouvrant pour la récupération du solide et dont le col est fermé par un filtre en verre fritté pour éviter la pollution de l'évaporateur par le solide. Ce solide est en effet un abrasif puissant qui endommage le verre par attaque chimique par les fluorures. Pour achever l'élimination de l'eau, 150 ml d'alcool absolu sont ajoutés et évaporés. Le solide est alors récupéré et placé dans une étuve à 120°C pendant une nuit, puis réduit en poudre fine dans un broyeur de laboratoire (microbroyeur analytique à couteau A10 de Janke & Kunkel - IKA Labortechnik).

On obtient une poudre blanche très fine, qui contient 6,5 mmol de fluorure de potassium par gramme. Elle peut se conserver sans altération de ses propriétés pendant plusieurs mois dans un flacon bien bouché. A l'air libre, le produit se carbonate lentement.

Dithioacétals

Méthanesulfonothioate de S-Méthyle <u>17a</u>



RN : 2949-92-0

Le produit est préparé selon le mode expérimental décrit par Laszlo et Mathy (ref 110 p 42), par réaction de diméthyl-

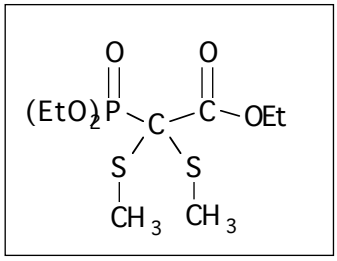
sulfoxyde sur du chlorure de triméthylsilane en présence d'éthylène glycol. Le rendement est de 18 %.

Eb : 128 (20) (Litt. 67-70 (0,5) — ref Laszlo p 42 n°110).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 2,7 (s, 3 H, S-CH_3), 3,3 (s, 3 H, SO_2-CH_3).

IR (film) : 1420, 1325, 1300, 1130, 950, 740, 550.

2,2-Di(méthylthio)phosphonoacétate de triéthyle 19



Du phosphonoacétate de triéthyle 8 (5 mmol, 1,12 g) est mélangé dans un erlenmeyer de 25 ml à du méthylthiosulfonate de méthyle 17a (10 mmol, 1,26 g). 8 g d'alumine - KF sont ajoutés et l'ensemble est irradié 3 mn par des micro-ondes à 20 % de la puissance du four. Le produit est extrait au dichlorométhane puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH_2Cl_2:MeOH = 99:1). 325 mg de ce produit sont obtenus, avec 621 mg du produit de monosulfénation (20). Le produit de bissulfénation est un liquide faiblement jaune. Le rendement est de 21 %.

RMN ^1H (CCl_4) δ :

1,3 (t, J = 7 Hz, 9 H, O-C-CH_3)

2,15 + 2,2 (s, 6 H, S-CH_3)

4,15 (dq, $J^1 = J^2$ = 7Hz, 4H, P-O-CH_2)

4,2 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH_2-O-C).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :

14,1 (C-O-C-CH3)

15,9 (d, J = 4,6 Hz, S-CH_3)

16,4 (d, J = 5,9 Hz, P-O-C-CH_3)

45,3 (d, J = 142 Hz, P-C)

61,8 (C-O-CH_2)

63,6 (d, J = 6,8 Hz, P-O-CH_2)

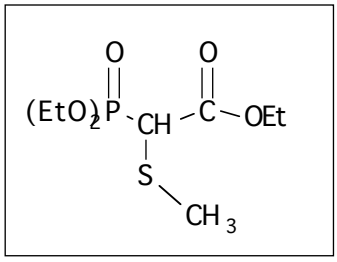
166,8 (C=O).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 14,3.

IR (film) : 1720 (C=O), 1250 (P=O), 1020 (P-O-C), 660 (C-S).

SM m/z (%) : 316 (M^+, 2,6), 269 (36,7), 242 (11,2), 223 (16), 43 (100).

2-Méthylthiophosphonoacétate de triéthyle 20



Obtenu lors de la préparation du produit 19. C'est un liquide faiblement jaune. Le rendement est de 46 %.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 9 H, O-C-CH_3)
2,15 + 2,3 (s, 3 H, S-CH_3)
3,4 (d, J = 20 Hz, 1 H, P-CH)
4,15 (dq, $J^1 = J^2$ = 7Hz, 4H, P-O-CH_2)
4,2 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH_2-O-C).

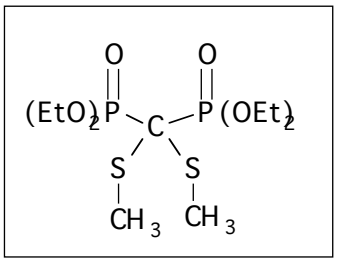
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
13,8 (C-O-C-$\underline{C}H_3$)
14,05 (d, J = 4,6 Hz, S-CH_3)
16,4 (d, J = 5,9 Hz, P-O-C-$\underline{C}H_3$)
61,9 (d, J = 144 Hz, P-C)
62,7 (C-O-$\underline{C}H_2$)
64,6 (d, J = 6,8 Hz, P-O-CH_2)
166,2 (C=O).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 16,6.

IR (film) : 1730 (C=O), 1250 (P=O), 1020 (P-O-C), 665 (C-S).

SM m/z (%) : 270 (M^+, 21,3), 224 (100), 197 (60), 169 (10,1), 152 (12,5).

Di(méthylthio)méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>21</u>



Du méthylène diphosphonate de tétraéthyle <u>13</u> (5 mmol, 1,44 g) est mélangé dans un erlenmeyer de 25 ml au méthylthiosulfonate de méthyle <u>17a</u> (10 mmol, 1,26 g). 8 g d'alumine - KF sont ajoutés et la réaction est suivie par CCM (éluent CH_2Cl_2:MeOH = 97:3). Elle est totale après une heure. Le produit est extrait au dichlorométhane. On obtient 1,8 g de liquide incolore. Une purification n'est pas nécessaire d'après la CCM. Le rendement est supérieur à 95 %. Ce produit a été préparé par la même méthode avec le même rendement à partir du bis(diéthylphosphono) méthylthiométhylène <u>22</u>.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, CH_3-C-O-P)
2,35 (s, 6 H, S-CH_3)
4,3 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 8H, CH_2-O-P).

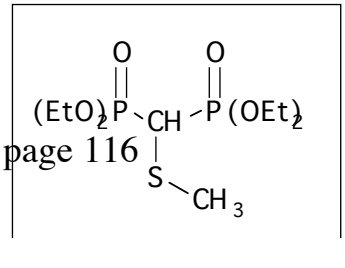
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
13,9 (S-CH_3)
16,5 (O-C-$\underline{C}H_3$)
52,5 (t, J = 139 Hz, P-C-P)
64,6 (P-O-CH_2).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 15,9.

IR (film) : 1250 (P=O), 1020 (P-O-C), 660 (C-S).

SM m/z (%) : 380 (M^+, 6.8), 333 (34.5), 288 (12), 243 (2.5), 152 (100).

Méthylthiométhylènediphosphonate de tétraéthyle <u>22</u>



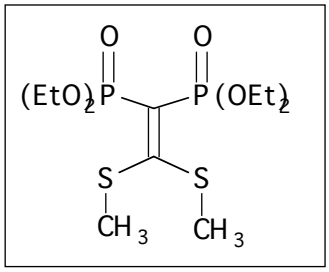
Du méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13 (5 mmol, 1,44 g) est mélangé dans un erlenmeyer de 25 ml à du méthylthiosulfonate de méthyle 17a (10 mmol, 1,26 g). 5 g d'alumine - KF sont ajoutés et l'ensemble est irradié 2 mn par des micro-ondes à 20 % de la puissance du four. Le produit est extrait au dichlorométhane puis purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le rendement est de 27 %. Les spectres de RMN correspondent aux résultats décrits par S. Masson *et al*. (ref. p. 40 n° 102).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 1,35 (t, 12 H, CH_3-C-O-P), 2,35 (m, 3 H, SCH_3), 2,95 (t, 1 H, P-CH-P), 4,2 (m, 8 H, P-O-CH_2).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 17,8.

Dithioacétals de cétènes

2,2-Di(méthylthio)éthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 23a



Du méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13 (20 mmol, 5 ml) est mélangé à du disulfure de carbone (22 mmol, 1,3 ml), avec 50 ml de THF. Le mélange est agité et de l'alumine - KF est ajoutée (32 g). Le mélange est agité pendant 30 mn au vibreur (il jaunit). De l'iodométhane (44 mmol, 2,8 ml) est ensuite ajouté, et l'ensemble agité 1 h 30. Le mélange est filtré, et le solide lavé avec du dichlorométhane (2x50 ml). Les solvants sont distillés à l'évaporateur rotatif, le produit est repris au dichlorométhane et centrifugé pour éliminer les dernières traces de fluorure de potassium entraînées par le THF. Les sous-produits (diméthyltrithiocarbonate et méthylènediphosphonate de tétraéthyle, identifiés par leur spectre de RMN du proton) sont distillés à T < 150°C et sous 0,01 mbar. Le produit, liquide légèrement jaune, est obtenu pur par dissolution dans du dichlorométhane et filtration sur silice. Le rendement est de 95 %. Les spectres et analyses

obtenus sont en accord avec les travaux de Neidlein et Eichinger (ref p 47 n°121).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
2,6 (s, 6 H, S-CH_3)
4,1 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 8H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,3 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
20,5 (S-CH_3)
62,5 (P-O-C)
116,5 (t, J = 172 Hz, P-C-P)
179,7 (S-C-S).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 12,5.

IR (film) :1440, 1240 (P=O), 1030 (P-O-C), 960.

SM m/z (%) : 392 ($M^{+\cdot}$, 1,3), 345 (2,7), 331 (7,8), 303 (1,8), 261 (2,9), 233 (3,7), 83 (24,7), 49 (100).

Anal : $C_{12}H_{26}O_6P_2S_2$ Calc. S : 16,3 %, Tr. : 16,22 %.

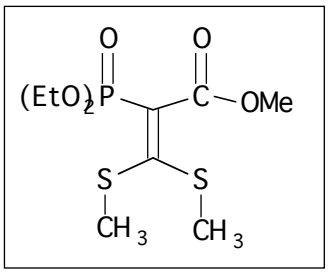
L'optimisation de la réaction a été obtenue par les différents essais suivants :

MDP : 20 mmol CS_2: 22 mmol CH_3I: 45 mmol KF/Al_2O_3: 16 g	MDP : 20 mmol CS_2: 40 mmol CH_3I: 80 mmol KF/Al_2O_3: 16 g	MDP : 20 mmol CS_2: 40mmol CH_3I: 80 mmol KF/Al_2O_3: 16 g agité par ultrasons	MDP : 20 mmol CS_2: 40 mmol CH_3I: 80 mmol KF/Al_2O_3: 32g	MDP : 20 mmol CS_2: 22 mmol CH_3I: 44 mmol KF/Al_2O_3: 32 g (mode exp type)
rendement:48 %	25 %	25 %	59 %	95 %

Dans ce tableau, l'abréviation MDP signifie méthylène-diphosphonate de tétraéthyle.

On récupère également dans tous les cas du trithiocarbonate de méthyle (entre 10 et 15 % de rendement par rapport au CS_2), identifié par son spectre de RMN du proton (un singulet à 2,75 ppm).

2-Diéthylphosphono-3,3-diméthylthioprop-2-énoate de méthyle <u>23b</u>



Préparé selon le mode expérimental type, à partir de diéthylphosphono-acétate de méthyle <u>8</u> (20 mmol, 4,2 g), de sulfure de carbone (22 mmol, 1,3 ml) et d'iodométhane (44 mmol, 2,8 ml). Le rendement est de 85 % (4,9g).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, J = 7 Hz, 6 H, -C-CH_3)
2,4 (m, 6 H, S-CH_3)
3,7 (s, 3 H, O-CH_3)
4,1 (dq, $J^1 = J^2 = 7$ Hz, 8H, P-O-CH_2).

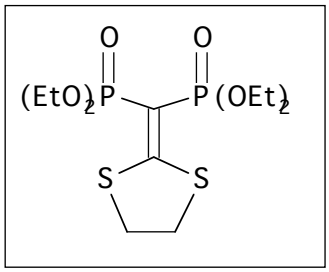
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
17 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
20,5 (S-CH_3)
52 (O-CH_3)
62 (P-O-C)
129 (d, J = 172 Hz, P-$\underline{C}$-CO)
158 (d, J = 6 Hz, P-C-$\underline{C}$O)
162 (S-C-S).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 8,2.

Anal : $C_{10}H_{19}O_5PS_2$ Calc. S : 20,4 %, Tr. : 20,7 %.

SM m/z (%) : 316 (M^++2, 78), 284 (85), 254 (34), 45 (100).

(1,3-dithiolan-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>24</u>



Préparé selon le mode expérimental type, à partir de méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>13</u> (5 ml, 20 mmol), de disulfure de carbone (1,24 ml, 20 mmol) et de dibromoéthane (1,8 ml, 21 mmol). 6,53 g (84 %) de liquide jaune ont été obtenus.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
3,4 (s, 4 H, S-CH_2)
4,15 (dq, $J^1 = J^2 = 7$ Hz, 8H, P-O-CH_2).

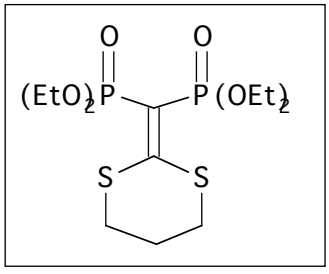
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,3 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
38,5 (S-CH_3)
62,4 (P-O-C)
116,5 (t, J = 172 Hz, P-C-P)
184 (S-C-S).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 15,7.

IR (film) : 1610 (C=C), 1440, 1230 (P=O), 1020 (P-O-C), 960.

SM m/z (%) : 390 (M^+, 18), 118 (100).

(1,3-dithian-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>25</u>



Préparé selon le mode expérimental type, à partir de méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>13</u> (5 ml, 20 mmol), de disulfure de carbone (1,24 ml,

20 mmol) et de dibromopropane (4,2 g, 21 mmol). 6,3 g (78 %) de liquide jaune ont été obtenus.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
2,15 (quint, 2 H, C-CH_2-C)
2,9 (t, 4 H, S-CH_2-C)
4,15 (dq, $J^1 = J^2 = 7$ Hz, 8H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,4 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
22,4 (C-$\underline{C}H_2$-C)
30,6 (S-CH_2)
62,4 (P-O-C)
111,7 (t, J = 174 Hz, P-C-P)
184 (S-C-S).

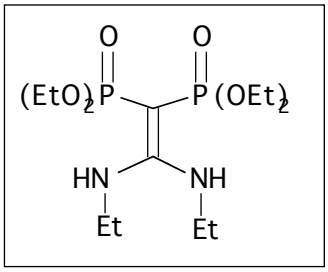
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 16,3.

IR (film) : 1610 (C=C), 1440, 1230 (P=O), 1020 (P-O-C), 960.

SM m/z (%) : 404 (M^+, 8), 132 (45), 83 (100).

Réaction de 23a avec des amines

2,2-Diéthylaminoéthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 26



Du dithioacétal de cétène 23a (1,96 g, 5 mmol), une solution aqueuse à 30 % d'éthylamine (5 ml, 30 mmol) et 25 ml d'éthanol sont placés dans un ballon. Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure. Le solvant est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif, puis le produit est purifié par chromatographie sur silice : après adsorption, le mélange est débarrassé du produit de départ par lavage avec un mélange dichlorométhane/méthanol 97/3. Le produit est alors récupéré par lavage de la colonne au méthanol pur. Une fois le solvant évaporé avec un évaporateur rotatif, on obtient un solide blanc jaunâtre dont le point de fusion est inférieur à 50°C, avec un rendement de 75% (0,44g).

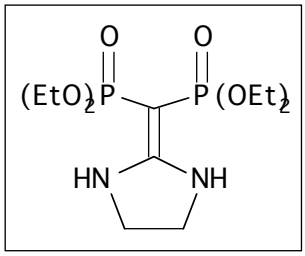
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (m, 18 H, O-C-CH_3 et N-C-CH_3)
3,1 (m, 4 H, N-CH_2)
4,0 (m, 8 H, O-CH_2)
8,5 (s, 2 H, N-H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
15 (N-C-$\underline{C}H_3$)
16 (O-C-$\underline{C}H_3$)
40,9 (N-$\underline{C}H_2$)
61 (O-$\underline{C}H_2$)
170 (t, $^{2}J_{C-P}$ = 10 Hz, N-C-N).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 29,3.

SM m/z (%) : 386 (M^+, 100), 341 (8,8), 249 (57).

(1,3-Diazolidin-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>27</u>



Il a été préparé selon le même mode expérimental à partir de dithioacétal de cétène <u>23a</u> (1,96 g, 5 mmol), de la 2-aminoéthylamine (0,9 g, 15 mmol) dans 25 ml d'éthanol. Le produit est filtré puis recristallisé dans l'acétonitrile. Un solide blanc jaunâtre est obtenu avec un rendement de 96% (1,7g).

F : 81. (Litt. 83 — ref Neidlein p 47 n°121).

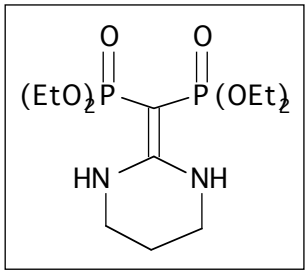
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, 12 H, O-C-CH_3)
3,55 (s, 4 H, N-CH_2)
4,0 (m, 8 H, O-CH_2)
8,2 (s, 2 H, N-H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16 (O-C-$\underline{C}H_3$)
42,9 (N-$\underline{C}H_2$)
45 (t, $^{1}J_{C-P}$ = 195 Hz, P-C)
61 (O-$\underline{C}H_2$)
169 (t, $^{2}J_{C-P}$ = 10 Hz, N-C-N).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 28,1.

SM m/z (%) : 356 (M^+, 62), 288 (15), 44 (100).

(Perhydropyrimidin-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>28</u>



Il a été préparé selon le même mode expérimental à partir de dithioacétal de cétène <u>23a</u> (1 ml, 3,3 mmol), de la 3-aminopropylamine (0,84 ml, 10 mmol) dans 15 ml d'éthanol. Le produit est filtré puis recristallisé dans l'acétonitrile. Un

solide blanc jaunâtre a été obtenu avec un rendement de 76% (0,94g).

F : 87. (Litt. 87-88 — Neidlein n°121 p 47).

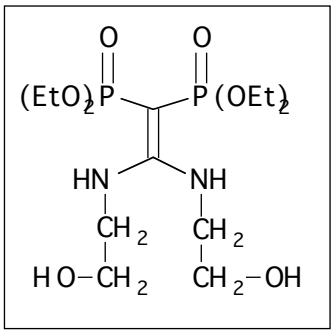
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, J = 7 Hz, 12 H, O-C-CH_3)
1,9 (quint, J = 8 Hz, 2 H, C-CH_2-C)
3,3 (t, J = 8 Hz, 4 H, N-CH_2)
3,8 (dq, J_1=J_2=7Hz, 8H, O-CH_2)
9,15 (s, 2 H, N-H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16 (O-C-$\underline{C}H_3$)
18 (C-$\underline{C}H_2$-C)
37 (N-$\underline{C}H_2$)
42 (t, $^{1}J_{C-P}$ = 195 Hz, P-C)
61 (O-$\underline{C}H_2$)
162 (t, $^{2}J_{C-P}$ = 11 Hz, N-C-N).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 30,5.

SM m/z (%) : 370 (M^+, 55), 288 (22), 98 (72), 44 (100).

2,2-Di(2-hydroxyéthylamino)éthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 29



Du dithioacétal de cétène 23a (1,96 g, 5 mmoles), de l'éthanolamine (0,8 ml, 10 mmoles) et 25 ml d'éthanol sont placés dans un ballon. Le mélange est chauffé à reflux pendant quarante huit heures. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH_2Cl_2:MeOH = 95:5). Le rendement est de 50 %.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
2,6 (m, 4 H, N-C-CH_2)
3,6 (m, 4 H, N-CH_2)
4,15 (dq, J^1=J^2 = 7 Hz, 8H, P-O-CH_2).

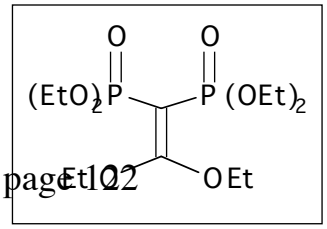
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16 (O-C-$\underline{C}H_3$)
53 & 57 ($\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$)
62 (O-$\underline{C}H_2$)
96 (t, $^{1}J_{C-P}$ = 215 Hz, P-C-P)
168 (t, $^{2}J_{C-P}$ = 20 Hz, N-C-N).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 18,8.

SM m/z (%) : 416 (M^+-2, 10), 255 (6), 45 (100).

Réaction avec des nucléophiles oxygénés

2,2-Diéthyloxyéthènediyldiphosphonate de tétraéthyle 30



Du sodium (0,25 g, 11 mmol) est placé dans un ballon de 100 ml avec 30 ml de

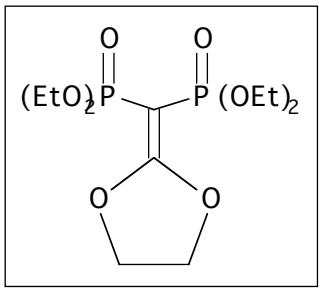
THF sec. De l'éthanol (0,66 ml, 11 mmol) est ajouté. L'ensemble est chauffé à reflux pendant deux heures. Le dithioacétal de cétène 23a (1,96 g, 5 mmol) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 48 h. Après retour à température ambiante, 150 ml d'éther sont ajoutés, le mélange est filtré et le solvant évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH_2Cl_2/ MeOH = 95/5). C'est un liquide incolore. Le rendement est de 62 % (1,2 g).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, 12 H, ^3J = 7 Hz, CH_3)
3,9-4,5 (m, 8 H, CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
14,0 (C-O-C-$\underline{C}H_3$)
16,3 (t, P-O-C-$\underline{C}H_3$)
48,1 (t, $^1J_{C-P}$ = 127 Hz, P-C-P)
62,6 (t, $^5J_{C-P}$ = 3 Hz, C-O-$\underline{C}H_2$)
63,4 (P-O-CH_2)
163,5 (t, $^4J_{C-P}$ = 7 Hz, P-C=$\underline{C}$).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 13,2.

(1,3-Dioxolan-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 31



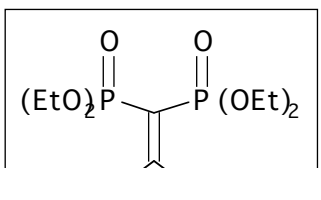
Il a été préparé selon le mode expérimental précédent avec du 2-hydroxyéthanol (0,28 ml, 5 mmol) à la place de l'éthanol et avec les mêmes quantités des autres réactifs. Le produit est obtenu par chromatographie avec le même éluant. C'est un liquide incolore, le rendement est de 26 % (0,46 g).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :
1,25 (t, J = 7Hz, 12 H, CH_3)
2,6 (t, J = 7Hz, 4 H, CH_2-CH_2)
4,1 (dq, J^1 =J^2 = 7Hz, 8 H, CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,4 (t, P-O-C-$\underline{C}H_3$)
48,2 (t, $^1J_{C-P}$ = 128 Hz, P-C-P)
63,4 (P-O-CH_2)
65,0 (C-O-$\underline{C}H_2$)
163,6 (t, $^4J_{C-P}$ = 6 Hz, P-C=$\underline{C}$).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 13,0.

(1-Oxa-3-thiolan-2-ylidène)méthylènediphosphonate de tétraéthyle 32



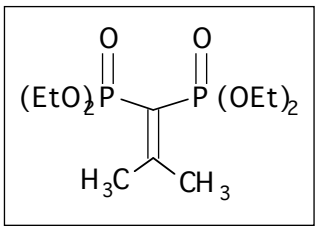
Il a été préparé selon le mode expérimental précédent avec du 2-mercaptoéthanol (0,35 ml, 5 mmol) à la place de l'éthanol et avec les mêmes quantités des autres réactifs. Le produit est obtenu par chromatographie avec le même éluant. C'est un liquide incolore, le rendement est de 46 % (0,87 g).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, J = 7 Hz, 12 H, CH_3)	
2,45 (t, J = 8 Hz, 2H, S-CH_2)	
4,0 (t, J = 8 Hz, 2H, O-CH_2)	
4,15 dq, J^1= J^2= 7 Hz, 12 H, P-O-CH_2).	

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 28,0 (d, 78 Hz), 33,0 (d, 78 Hz).

Réaction avec des nucléophiles carbonés

2,2-diméthyléthènediyldiphosphonate de tétraéthyle ou 2-méthylpropènediyldiphosphonate 33



Du dithioacétal de cétène 23a (5 mmol, 1,96 g) est placé dans un ballon de 50 ml avec de l'iodure cuivreux (0,5 mmol, 95 mg) et 20 ml de toluène sous azote. Le ballon est refroidi à la glace. 15 ml de solution d'iodure de méthyl magnésium dans l'éther (1 M, 15 mmol) sont ajoutés dans un délai de trente minutes — solution préparée par action de magnésium (50 mmol, 1,22 g), activé par la méthode de Brown[242], sur de l'iodométhane (50 mmol, 3,1 ml) dans l'éther sec. Le mélange devient limpide puis noir. Le ballon est laissé à température ambiante et agité pendant 15 h sous azote. Du méthanol est ajouté jusqu'à l'absence de réaction pour détruire le magnésien excédentaire. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif puis repris avec 25 ml de dichlorométhane. Le mélange est filtré et le solvant évaporé. Le produit est obtenu par distillation sous la forme d'un liquide incolore, avec un rendement de 16 % (257 mg).

[242] **Baker, K.V., Brown, J.M., Hughes, N., Skarnulis, A.J. & Sexton, A.**, Mechanical activation of Magnesium Turnings for the Preparation of Reactive Grignard Reagents, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 698.

Eb : 120 (0,01).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,25 (s, 6 H, P-C=C-CH_3)
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
4,15 (dq, $J^1 = J^2 = 7$ Hz, 8 H, P-O-CH_2).

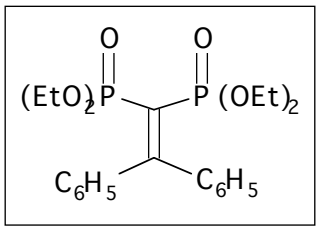
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,5 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
30,7 (t, $^{3}J_{P-C}$ = 7 Hz, P-C=C-$\underline{C}H_3$)
62 (P-O-C)
108,6 (t, $^{1}J_{P-C}$= 128 Hz, P-C-P)
138 (t, $^{2}J_{P-C}$ = 8 Hz, P-C=C-$\underline{C}H_3$).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 23,3.

SM m/z (%) : 344 (M^++16, 66), 328 (M^+, 36), 287 (71), 232 (100), 215 (56), 204 (61), 193 (88).

Le pic à M^++16 correspond au produit de triméthylation, présent en très faible quantité.

2,2-diphényléthènediyldiphosphonate de tétraéthyle <u>34</u>



Il a été préparé selon le même mode expérimental à partir de dithioacétal de cétène <u>23a</u> (5 mmol, 1,96 g) et de solution de bromure de phényl magnésium dans le THF sec (25 ml, 0,5 M, 12,5 mmol), en présence d'iodure cuivreux (0,5 mmol, 95 mg) dans le THF sec sous azote, à 0°C. Le mélange devient limpide puis noir. Le ballon est laissé revenir à température ambiante et chauffé à reflux pendant 15 h sous azote. Du méthanol est ajouté jusqu'à l'absence de réaction pour détruire le magnésien excédentaire. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif puis repris avec 25 ml de dichlorométhane. Le mélange est filtré et le solvant évaporé. Le complexe de cuivre obtenu est dissocié par dissolution dans le THF et lavage de la phase organique avec 5 ml de solution saturée de cyanure de potassium pendant 30 mn. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit, un solide brun, est obtenu avec un rendement de 33 % (740 mg).

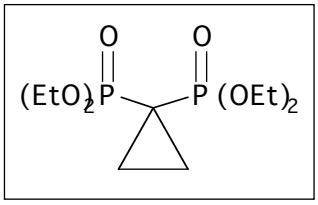
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
4,1 (dq, $J^1 = J^2 = 7$ Hz, 8 H, P-O-CH_2)
7,1-7,7 (m, 10 H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,3 (t, P-O-C-$\underline{C}H_3$)
62,6 (P-O-CH_2)
127,2, 127,3, 128,9, 141,4 (Ar)
151,6 (P-C=$\underline{C}$).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 24,05.

cyclopropyles

Cyclopropane-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 37b



Du méthylènediphosphonate de tétraéthyle (5 ml, 20 mmol) est mélangé à du 1,2-dibromoéthane (1,8 ml, 20 mmol). Du KF/Al_2O_3 (16 g) est ajouté et l'ensemble est mélangé à la spatule. La réaction est exothermique. Le mélange est laissé 4 h à température ambiante. Le solide est extrait avec 4x50 ml d'acétonitrile, puis concentré à l'évaporateur rotatif. Le produit est repris au dichlorométhane puis filtré sur célite pour éliminer le fluorure de potassium entraîné par l'acétonitrile. Le solvant est évaporé. On obtient 2,7 g d'huile épaisse contenant le produit attendu et du diphosphonate de départ. Une chromatographie sur silice ne permet pas de séparer les deux composés. Les spectres de RMN sont interprétés par différence avec ceux du produit de départ et sont en accord avec ceux obtenus par Hutchinson (ref 142 p 57). Le rendement est estimé d'après la RMN^{31}P à environ 5 %.

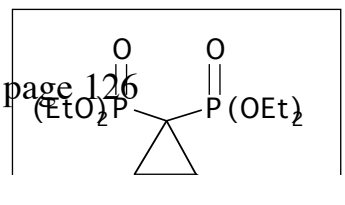
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
1,0-2,4 (m, 4 H, CH_2-CH_2)
4,2 (dq, $J_1 = J_2 = 7$Hz, 8H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
8,9 (s, P-C-$\underline{C}H_2$)
11,1 (t, J = 178 Hz, P-$\underline{C}$-P)
16,5 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
63,5 (P-O-C).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 21,5.

SM m/z (%) : 314 (M^+, 16), 298 (13), 243 (13), 179 (97).

Cyanocyclopropane-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 38a (mode expérimental type)



Du méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13 (5 mmol, 1,44 g) et de l'acrylonitrile (5 mmol, 0,33 ml) sont mélangés, puis une solution d'iode (5 mmol, 1,27 g) dans du THF sec (15 ml) est ajoutée. 16 g de KF/Al_2O_3 sont ajoutés et le mélange est agité 15 h à température ambiante. Le mélange passe du brun sombre au jaune clair. 1,3 g de liquide jaune est obtenu par extraction avec de l'acétonitrile (3x25 ml). Par chromatographie sur colonne de silice (éluant méthanol:dichlorométhane = 5:95), 0,755 g de liquide jaune sont obtenus. Le rendement est de 45 %. La réaction a également été menée dans du THF non anhydre, sans modification du rendement.

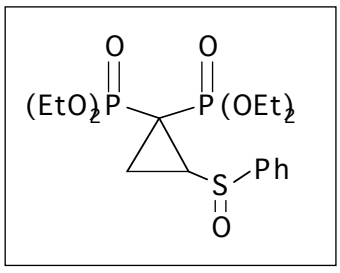
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :
1,4 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
1,4-2,8 (m, 3 H, CH_2-CH-CN)
4,2 (dq, $J^1 = J^2$ = 7Hz, 8H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
8,8 (t, J = 6 Hz, P-C-$\underline{C}H_2$)
10,9 (t, J = 172 Hz, P-$\underline{C}$-P)
16,5 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
28 (t, J = 4 Hz, $\underline{C}$-CN)
63,5 (P-O-C)
116,5 (CN).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 17,8 (d, J = 18 Hz), 18,4 (d, J = 18 Hz).

SM m/z (%) : 339 (M^+, 36), 311 (24), 210 (49), 202 (55), 174 (14), 147 (47), 66 (100).

Phénylsulfinylcyclopropane-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 40



Préparé selon le mode expérimental type à partir de méthylènediphosphonate 13 (1,44 g, 5 mmol) et de phényl vinyl sulfoxyde (1 ml, 7,5 mmol). 690 mg de liquide orange sont obtenus. Le rendement est de 32 %.

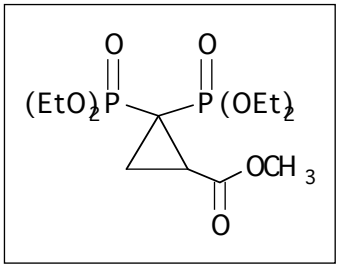
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,1 (dt, J^1= 7, J^2 = 14Hz, 2H, P-C-CH_2)
1,2 (m, 1 H, CH-SO)
1,3 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
4,1 (dq, J^1=J^2 = 7 Hz, 8 H, P-O-CH_2)
7,4 (m, 5 H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
8,8 (P-C-$\underline{C}H_2$)
10,9 (t, J = 170 Hz, P-$\underline{C}$-P)
14,5 (t, J = 4 Hz, $\underline{C}$H-SO)
16,5 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
63,5 (P-O-C)
124, 129, 131, 144 (Ar).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 19,8 (d, J = 31 Hz), 20,4 (d, J = 31 Hz).

SM m/z (%) : 438 (M^+, 49), 392 (4), 312 (4), 302 (27), 288 (4), 200 (13), 176 (36), 148 (40), 120 (100).

2,2-Bisdiéthylphosphonocyclopropanecarboxylate de méthyle <u>41</u>



Préparé selon le mode expérimental type à partir de méthylènediphosphonate <u>13</u> (1,44 g, 5 mmol) et d'acrylate de méthyle (0,45 ml, 5 mmol). 830 mg de liquide incolore sont obtenus. Le rendement est de 44 %.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
2,05 (s, 3 H, C-O-CH_3)
1,9-2,4 (m, 2 H, CH_2-C-CO)
2,75 (m, 1 H, CH-CO)
4,1 (dq, J^1=J^2 = 7 Hz, 8 H, P-O-CH_2).

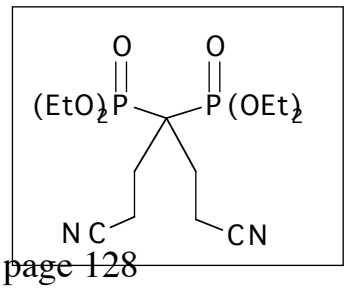
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
10 (t, J = 180 Hz, P-$\underline{C}$-P)
14,3 (t, J = 4 Hz, P-C-$\underline{C}H_2$)
16,5 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
26,4 (t, J = 4 Hz, $\underline{C}$-$COOCH_3$)
52,5 (COO-$\underline{C}H_3$)
63,5 (P-O-C)
168,5 (CO).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ :19,7 (d, J = 22,3 Hz), 23,3 (d, J = 22,3 Hz).

IR (film) : 1740 (C=O), 1250 (P=O), 1025, (P-O-C), 970.

SM m/z (%) : 372 (M^+, 18), 312 (12), 242 (35), 234 (38).

Di-2-(cyanoéthyl)méthylènediphosphonate de tétraéthyle <u>42</u>



Du méthylène diphosphonate de tétraéthyle (5 mmol, 1,44 g) et de l'acrylonitrile (5 mmol, 0,33 ml) sont

mélangés et du KF/Al_2O_3 (16 g) est ajouté. Après 15 h, 1,55 g de produit est extrait avec de l'acétonitrile (3x25 ml). Par purification sur colonne de silice (éluant méthanol : dichloro-méthane = 5:95), 0,554 g de liquide incolore sont obtenus. Le rendement est de 28 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
1,7-2,9 (m, 8 H, CH_2-CH_2-CN)
4,2 (dq, $J_1 = J_2$ = 7Hz, 8H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
13,7 (t, J = 12 Hz, $\underline{C}H_2CN$)
16,3 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
28,7 (t, J = 10 Hz, P-C-$\underline{C}$)
37,2 (t, J = 120 Hz, P-C-P)
63,6 (P-O-C)
119,2 (CN).

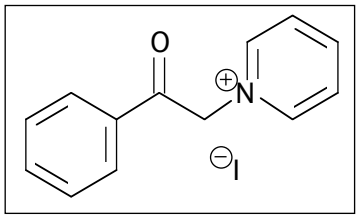
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 22,7.

SM m/z (%) : 395 (M^++1, 31), 342 (85), 301 (100), 288 (34), 261 (21), 233 (15), 204 (71).

Synthèse d'α-cétodithioesters

Préparation des iodures de pyridinium

N-(2-oxo-1-phényléthyl)pyridinium 47a (synthèse type)



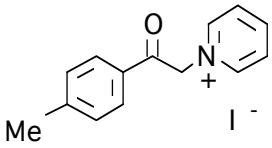
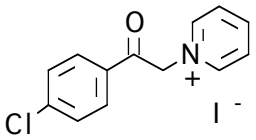
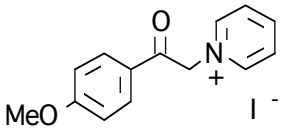
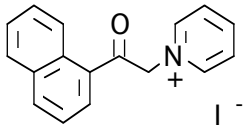
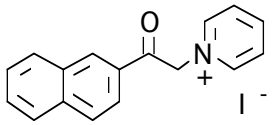
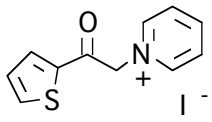
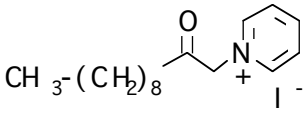
De la phénylméthylcétone (50 mmol, 7,6 ml) est dissoute dans 25 ml de pydidine et de l'iode est ajouté (50 mmol, 12,7 g). L'ensemble est chauffé à 100°C pendant 30 mn puis laissé à température ambiante pendant 15 h. Le solide obtenu est filtré, lavé à l'eau, puis recristallisé dans l'alcool. 10,4 g (64 %) de solide brun sont obtenus.

F : 210 (Litt. 215-219 — ref King n°156 p 63).

RMN^1H (D_2O) δ : 6,4 (s, 2 H, CH_2), 7,5-9 (m, 10 H, Ar).

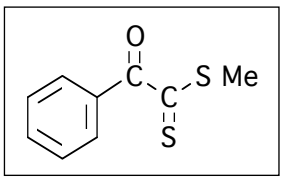
IR (KBr) : 1795 (C=O), 1630 (C-N), 1480, 1210, 1000, 750 (Ar), 685 (Ar), 675 (Ar), 660 (Ar).

Autres sels de pyridinium préparés

oduit	Formule	Rendement
dure de *N*-(2-oxo-1-*p*-méthylphényl- ıyl)pyridinium 48a		37 %
dure de *N*-(2-oxo-1-*p*-chlorophényl- ıyl)pyridinium 49a		59 %
dure de *N*-(2-oxo-1-*p*-méthoxyphényl- ıyl)pyridinium 50a		37 %
dure de *N*-(2-oxo-1-α-naphtyl- ıyl)pyridinium 51a		90 %
dure de *N*-(2-oxo-1-β-naphtyl- ıyl)pyridinium 52a		97 %
dure de *N*-(2-oxo-1-thiophén-2-yl- ıyl)pyridinium 53a		44 %
dure de *N*-(2-oxo-1-undécyl)pyridinium 54a		Impur

Préparation des α-cétodithioesters

Phényl-oxo-dithioacétate de méthyle 47b (synthèse type)



RN : 6739-97-7

De l'iodure de pyridinium 47a (20 mmol, 6,6 g) et du soufre S_8 (5 mmol, 1,28 g) sont agités dans un mélange de 100 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 40 ml de diméthylformamide (DMF). Le mélange est refroidi à 0°C et de la triéthylamine

(5,5 ml) est ajoutée lentement sans que la température dépasse 5°C. L'ensemble est agité pendant 45 minutes. 100 ml d'eau glacée sont ajoutés et le mélange est lavé à l'éther (50 ml). De l'iodométhane (2,5 ml) est ajouté à la phase aqueuse qui est ensuite agitée pendant 10 minutes. Le produit est extrait avec un mélange éther-cyclohexane (1:1 vv) et séché sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite à 60°C dans un évaporateur rotatif. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : toluène). 2,6 g de solide rouge (64 %) sont obtenus.

F : <50 (Litt. 32-33 — ref Mayer & Viola n°151 p 61).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
2,9 (s, 3 H, S-CH_3)	18 (S-CH_3)
7-8,3 (m, 5H, Ar).	128,5 (*m*-C Ar)
	130 (*o*-C Ar)
	132 (C-CO-CS)
	134 (*p*-C Ar)
	192 (C=O)
	231 (C=S).

Les valeurs obtenues en RMN ^{13}C permettent de calculer les incréments qu'entraîne le substituant COCSSMe sur un cycle benzénique :

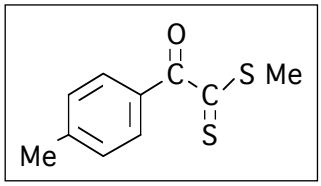
C_1 (substitué) : +4,5 C_2 : +1,8 C_3 : 0,0 C_4 : +5,7.

Ces valeurs permettent d'attribuer par calcul les pics obtenus avec les autres α-cétodithioesters.

IR (film) : 1665 (C=O), 1440, 1250, 1120 (C=S), 1030, 690 (C-S), 660 (C-S).

SM m/z (%) : 196 (M^+, 16), 105 (100), 91 (13), 77 (44), 51 (33).

p-Méthylphényl-oxo-dithioacétate de méthyle 48b



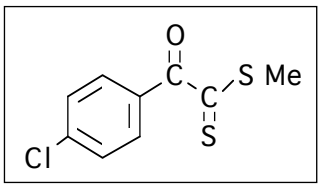
Il a été préparé avec de l'iodure de pyridinium 48a (8 mmol, 2,71 g). 1,2 g de liquide rouge (73 %) ont été obtenus.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
2,3 (s, 3 H, C-CH_3)
2,65 (s, 3 H, S-CH_3)
6,9-7,7 (m, 4 H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
18,3 (S-CH_3)
21,8 (C-CH_3)
129,3 (*m*-C Ar)
130,6 (*o*-C Ar)
130,6 (C-CO-CS)
145,5 (*p*-CH_3-C Ar)
192 (C=O)
231 (C=S)

IR (film) : 1660 (C=O), 1605, 1410, 1260, 1180 (C=S), 1125 (C=S), 740, 680 (C-S).
SM m/z (%) : 210 (M^+, 74), 155 (8), 139 (12), 119 (100), 91 (91), 65 (28).

p-Chlorophényl-oxo-dithioacétate de méthyle 49b



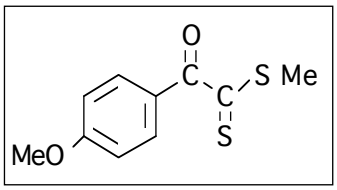
Il a été préparé avec de l'iodure de pyridinium 49a (20 mmol, 7,2 g). 3,36 g de liquide rouge (73 %) ont été obtenus.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
2,75 (s, 3 H, S-CH_3)
7-8,1 (m, 4 H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
18,3 (S-CH_3)
128,2 (*m*-C Ar)
130,5 (C-CO-CS)
131,7 (*o*-C Ar)
140,9 (*p*-Cl-C Ar)
189,3 (C=O)
230,5 (C=S).

IR (film) : 1670 (C=O), 1590, 1250, 1180 (C=S), 1130 (C=S), 1040, 1015, 850, 740, 670 (C-S).
SM m/z (%) : 229 (M^+-1, 15), 213 (1), 182 (1,6), 154 (1,5), 138 (100), 110 (51), 90 (18), 75 (22), 50 (6).
Anal : $C_9H_7ClOS_2$ = 230,73 S Calc. : 27,79 %, Tr. :27,15 %

p-Méthoxyphényl-oxo-dithioacétate de méthyle 50b



Il a été préparé avec de l'iodure de pyridinium 50a (10 mmol, 2,26 g).

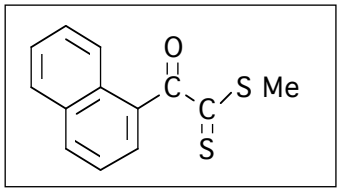
2,1 g de liquide rouge (95 %) ont été obtenus.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
2,7 (s, 3 H, S-CH_3)
3,75 (s, 3 H, O-CH_3)
6,65-8,1 (m, 4 H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
18,3 (S-CH_3)
55,6 (O-CH_3)
114,1 (*m*-C Ar)
125,3 (C-CO-CS)
131,3 (*o*-C Ar)
165,6 (*p*-CH_3-C Ar)
190,0 (C=O)
232,4 (C=S).

IR (film) : 1900, 1800, 1670 (C=O), 1380, 1030, 1000, 680 (C-S).
SM m/z (%) : 226 (M^+, 11), 135 (100), 107 (24), 92 (25), 77 (33), 64 (12), 50 (3).
Anal : $C_{10}H_{10}O_2S_2$ = 226,31 S Calc. : 28,33 %, Tr. :27,99 %

α-Naphtyl-oxo-dithioacétate de méthyle 51b



Il a été préparé avec de l'iodure de pyridinium 51a (20 mmol, 7,52 g). 4,9 g de solide rouge (80 %) ont été obtenus.

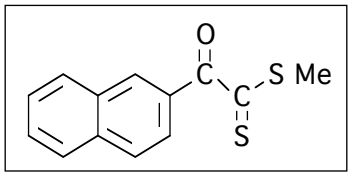
F : 102 (Litt. 100-101 — ref Mayer & Viola n°151 p 61).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
2,75 (s, 3 H, SCH_3)
7,2-8,9 (m, 7 H, H Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
18,7 (S-CH_3)
124, 126, 126,8, 128,7 (C Ar)
128,7, 130,7, 131,5 (C Ar)
132,5, 134,0, 134,5 (C Ar)
191,5 (C=O)
232,3 (C=S).

IR (KBr) : 1660 (C=O), 1510, 1240, 1140, 1090 (C=S), 660 (C-S).
SM m/z (%) : 245 (M^+-1, 12), 229 (7), 212 (3), 198 (4), 154 (100), 126 (55), 90 (11), 77 (7).
Anal : $C_{13}H_{10}OS_2$ = 246,34 S Calc. : 26,03 %, Tr. : 26,14 %

β-naphtyl-oxo-dithioacétate de méthyle 52b



Il a été préparé avec de l'iodure de

pyridinium 52a (20 mmol, 7,52 g). 4,9 g de solide rouge (80 %) ont été obtenus.

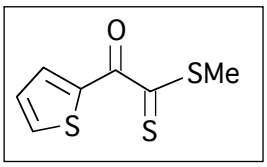
F = 71.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
2,75 (s, 3 H, SCH_3)
7-8,3 (m, 7 H, H Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
18,3 ($S-CH_3$)
125, 127, 127,9, 128,6 (C Ar)
129,3, 129,9, 130,3 (C Ar)
132,3, 133,3, 136,2 (C Ar)
190,9 (C=O)
231,5 (C=S).

IR (KBr) : 1650 (C=O), 1400, 1280, 1200 (C=S), 1130 (C=S), 700 (C-S).
SM m/z (%) : 245 (M^+-1, 20), 230 (19), 200 (6), 171 (5), 155 (35), 139 (25), 127 (26), 94 (15).
Anal : $C_{13}H_{10}OS_2$ = 246,34 S Calc. : 26,03 %, Tr. : 26,04 %

Thiophenyl-2-yl-oxo-dithioacétate de méthyle 53b



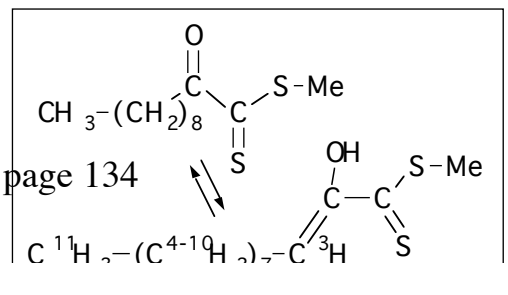
Il a été préparé avec de l'iodure de pyridinium 53a (15 mmol, 4,96 g). 0,67 g de liquide rouge (22 %) ont été obtenus.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
2,7 (s, 3 H, $S-CH_3$)
7,1-7,7 (m, 3 H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
18,6 ($S-CH_3$)
128,4 (C_3 Ar : C-CO-CS)
136,7 (2 C, C_5 et C_3 Ar)
138,9 (C_4 Ar)
182,4 (C=O)
229,1 (C=S).

IR (film) : 1640 (C=O), 1410, 1350, 1270, 1120 (C=S), 700 (C-S), 670 (C-S).
SM m/z (%) : 202 (M+, 34), 174 (4), 119 (7), 111 (100), 91 (26), 83 (23), 39 (40).
Anal : $C_7H_9OS_3$ = 202,3 S Calc. : 47,54 %, Tr. : 47,29 %

2-Oxo-dithio-undécanoate de méthyle 54b



Il a été préparé avec de l'iodure de pyridinium 54a

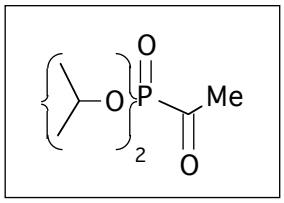
(7 mmol, 4,1 g). On obtient 0,43 g de liquide brun, dont la distillation fournit un mélange du produit attendu et d'impuretés visibles en RMN du proton. Le spectre révèle une structure d'énol.

RMN ^1H (CCl_4) δ : 0,85 (t, 3 H, CH_3-C), 1,25 (m, 12 H, $(CH_2)_6$),
1,8 (m, 12 H, C<u>H</u>$_2$-CH=), 2,8 (s, 3 H, S-CH_3), 7,0 (m, 1 H, CH=C-O).

IR (film) : 1760 (C=O), 1250, 1180 (C=S), 1120 (C=S), 1030, 1020.

Essai en série phosphonique

<u>(Diisopropylphosphonyl)méthylcétone 56</u>



Elle a été préparée d'après le mode expérimental décrit par McConnel et Hoover (ref n°159 p 66) par réaction de chlorure d'acétyle (0,1 mol, 7,1 ml) sur du phosphite de triisopropyle (0,1 mol, 24,7 ml), à température inférieure à 30°C. Le produit est obtenu par distillation. C'est un liquide incolore, le rendement est de 40 % (8,2 g).

Eb : 35 (15).

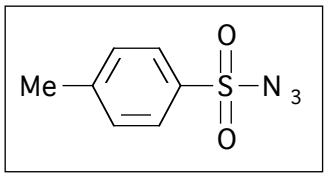
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :
1,4 (d, J = 6 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)
2,5 (d, J = 5 Hz, 3 H, CO-CH_3)
4,8 (dq, J^1=6Hz, J^2=7Hz, 8H, -O-CH)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
22,8 (P-O-C-<u>C</u>H_3)
28,9 (d, 60 Hz, P-C-<u>C</u>H_3)
71,5 (P-O-<u>C</u>H)
207,8 (d, 173,5 Hz, P-CO).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : -5.

Composés diazophosphoniques

Azoture de tozyle <u>57</u>



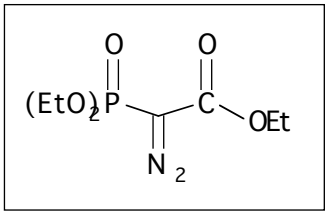
Il a été préparé selon Doering *et al*. (ref p 68 n°167). De l'azoture de sodium (14 g, 0,2 mol) est dissout dans 40 ml d'eau et versé sur du chlorure de tosyle (34 g, 0,2 mol) dans 200 ml d'éthanol à 95 %. Le mélange est agité pendant une

heure puis versé sur 1 l d'eau. La phase organique est séparée, lavée trois fois avec de l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. 21,3 g (50 %) de liquide incolore sont obtenus.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 2,5 (s, 3 H, CH_3), 7,7 (m, 4 H, Ar).

IR (film) : 2120 (N_3), 1370 (SO_2N), 1170 (SO_2N).

Diazo(diéthylphosphonyl)acétate d'éthyle 58



De l'azoture de tosyle (2 ml, 14 mmol) et du diéthylphosphonoacétate d'éthyle (2,7 g, 14 mmol) sont placés avec 20 ml de THF sec dans une fiole refroidie à 0°C par un agitateur refroidissant. Du fluorure de potassium sur alumine (15 g) est ajouté et l'ensemble est agité pendant 15 h. Le mélange est filtré, le solide est lavé avec 2x10 ml de THF. Le filtrat est additionné de 200 ml d'éther et lavé avec 200 ml de solution de KOH 0,5 M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. 2,1 g (78 %) de liquide légèrement jaune sont obtenus.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :

1,35 (t, J = 5 Hz, 3 H, C-O-C-CH_3)

1,4 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)

4,15 (q, J = 5 Hz, 2 H, C-O-CH_2)

4,1 (dq, J^1=J^2 = 7 Hz, 4 H, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :

14,5 (C-O-C-CH_3)

16,5 (P-O-C-CH_3)

55,0 (d, J = 225 Hz, P-C)

61,5 (C-O-CH_2)

62,9 (P-O-CH_2)

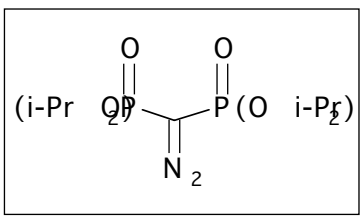
163,2 C=O).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 9,8.

IR (film) : 2120 (N=N) (Litt. 2140 — ref Regitz n°160 p 67)., 1700 (C=O), 1300-1270 (P=O), 1170, (P-O-C).

SM m/z (%) : 250 (M^+, 39), 176 (12), 154 (19), 148 (33), 136 (16), 120 (91), 108 (64), 92 (45), 80 (28), 64 (100).

Diazométhylènediphosphonate de tétraéthyle 59



Il a été préparé selon le même mode expérimental à partir de méthylène-diphosphonate de tétraisopropyle (4,8 g, 14 mmol). 3,4 g (70 %) de

liquide légèrement jaune ont été obtenus.

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,3 (dd, J_1= 3Hz, J_2= 3Hz, 12H, CH_3)	23,7 (CH_3)
4,7 (m, 4 H, P-O-CH).	40,5 (t, J = 205 Hz, P-C-P)
	72,4 (CH).

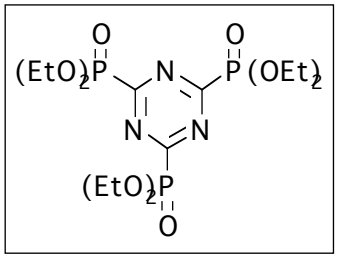
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 10,5.

IR (film) : 2100 (N_2), 1250 (P=O).

SM m/z (%) : 370 (M^+, 26), 328 (20), 286 (168), 226 (5), 41 (100).

Divers phosphonates

2,4,6-Triazin-1,3,5-triyl-trisphosphonate de diéthyle 60



Du phosphite de triéthyle (80 mmol, 11,8 ml) et de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (20 mmol, 3,7 g) sont mélangés à 50 ml de toluène et chauffés à reflux pendant 1 h sous atmosphère d'azote. La distillation du toluène et du phosphite en excès donne un solide blanc purifié par recristallisation dans un mélange toluène/éther de pétrole. Le rendement est de 8,4 g (78 %).

F = 96°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,5 (t, J = 7 Hz, 18 H, P-O-C-CH_3)	16,4 (P-O-C-CH_3)
4,5 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 12H, P-O-CH_2)	65 (P-O-CH_2)
	172 (dt, $^{1}J_{PC}$= 260, $^{4}J_{PC}$= 12 Hz, P-C).

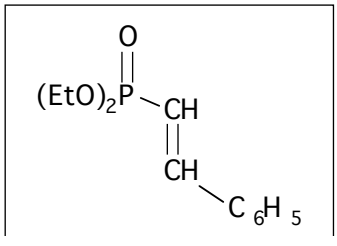
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 0,7.

IR (nujol) : 3480 (OH), 1250 (P=O), 1130 (S=O).

SM m/z (%) : 489 (M^+, 11), 416 (7), 381 (9), 353 (42), 304 (22), 301 (34), 223 (19), 217 (2,5), 163 (35), 138 (100), 108 (60), 81 (79).

Condensation du méthylènediphosphonate 13 sur le benzaldéhyde, sur catalyseur solide.

E-2-Phénylvinylphosphonate de diéthyle 63



Il a été préparé selon le mode expérimental décrit par Mikolajcsyk *et al*. (Ref n°175 p 73) à partir de méthylènediphosphonate 13 (50 mmol) et de benzaldéhyde (50 mmol) dans un mélange de dichlorométhane (75 ml) et de solution de soude (50 %, 90 ml). C'est un liquide incolore obtenu avec un rendement de 85 %.

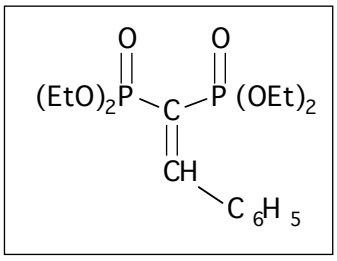
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)	16,3 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
4,15 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 4H, P-O-CH_2)	61,5 (P-O-C)
6,3 (dd, $J^1 = J^2$ = 18 Hz, 1 H, P-C=CH)	114 (d, J = 210 Hz, P-C)
7,4 (m, 5 H, Ar)	127, 128, 130, 137 (Ar)
7,5 (dd, J^1=18, J_{PH}=23Hz, 1H, P-CH)	148 (d, J = 7 Hz, P-C=$\underline{C}$).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 19,35.

IR (film) : 1620 (C=C), 1450, 1390, 1230 (P=O).

SM m/z (%) : 240 (M^+, 31), 195 (11), 184 (13), 167 (28), 149 (27), 131 (100).

2-Phényl-éthène-1,1-diyldiphosphonate de tétraéthyle 64



Il a été préparé selon la méthode de Lehnert (Ref n°176 p 73) par réaction de benzaldéhyde (47 mmol) avec du méthylènediphosphonate 13 (52 mmol) en présence de tétrachlorure de titane (10 ml) et de N-méthylmorpholine anhydre (20 ml) dans du THF sec sous azote à 0°C. Après hydrolyse et extraction à l'éther, le produit est obtenu par distillation sous la forme d'une huile incolore, avec un rendement de 80 %.

Eb. 160 (0,05) Litt 150 (0,06) (Ref n°176 p 73)

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)	16,4 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
4,15 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 4H, P-O-CH_2)	62,6 (P-O-C)
7,5 (m, 5 H, Ar)	127, 128, 130, 162 (Ar)
8,1 (dd, J^1=30, J^2=48Hz, 1H, P-CH-P)	

Les carbones tétrasubstitués n'apparaissent pas sur ce spectre de RMN ^{13}C.

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 11,74 (d, 50 Hz), 17,16 (d, 50 Hz).

IR (film) : 1625 (C=C), 1450, 1390, 1225 (P=O).

Condensation du méthylènediphosphonate avec le benzaldéhyde en présence de catalyseurs solides.

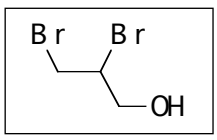
Du méthylènediphosphonate de tétraéthyle (5 mmol, 1,44 g) et du benzaldéhyde (5 mmol, 5,01 ml) sont mélangés dans une fiole de 25 ml. 8 g de catalyseur sont ajoutés. La réaction est exothermique avec BaO et KF/Al_2O_3. Après 1 h, le mélange est extrait avec du dichlorométhane ou de l'acétonitrile (pour BaO, MgO et $(i\text{-}PrO)_3Al$) (2x25 ml). Le produit est obtenu par évaporation du solvant. Son identification est faite par comparaison avec les produits de référence 43 et 44. La pureté du produit est vérifiée par CCM (éluant cyclohexane acétate d'éthyle 99/1). Le produit de réaction avec le triisopropoxyde d'aluminium est purifié par distillation.

catalyseur utilisé	Rendement en Knœvenagel (vinyldiphosphonate)	Rendement en Wittig-Horner (vinylphosphonate)
KF/Al_2O_3	0 %	>98 %
Al_2O_3	0 %	0 %
K10	0 %	0 %
$ZnCl_2$	0 %	0 %
$Ca(OH)_2$	0 %	>98 %
BaO	0 %	>98 %
CaO, SiO_2	0 %	0 %
MgO	0 %	0 %
$(i\text{-}PrO)_3Al$	0 %	33 %

Analogues de nucléotides

Diverses tentatives

2,3-Dibromopropanol 77



RN : 96-13-9

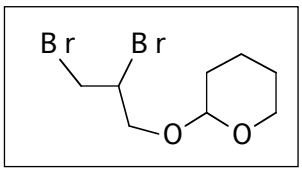
Il a été préparé par réaction d'alcool allylique sur du brome dans le tétrachlorure de carbone (sur 0,3 mol). Le produit est obtenu par distillation, avec un rendement de 75 %. Le

spectre de RMN et la température d'ébullition sont les mêmes que ceux donnés par Aldrich.

Réaction du dibromopropanol 77 avec le dithiolanion du méthylènediphosphonate

Le mode opératoire utilisé est le même que pour la préparation des dithioacétals de cétènes, à partir de méthylènediphosphonate 13 (20 mmol, 5 ml), de disulfure de carbone (25 mmol, 1,5 ml) et de dibromopropanol 77 (25 mmol, 2,5 ml). Le spectre de RMN du proton du produit d'extraction (liquide rouge) est celui d'un mélange contenant du méthylène diphosphonate 13, la CCM (éluant CH_2Cl_2:Et_2O = 70:30) montre la présence d'au moins 7 produits.

2-(2,3-dibromopropyloxy)-tétrahydropyrane 78



2,5 g d'argile K10 (Ref Laszlo p 94 n° 220) sont ajoutés à une solution de 2,3-dibromopropanol (0,1 mol, 10,3 ml) dans du dichlorométhane (100 ml), et du dihydropyrane (0,15 mol, 13,7 ml) est ajouté en agitant vivement, sur 5 mn. Après un temps de réaction de 30 mn, le mélange est filtré et le solvant évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit, liquide incolore, est obtenu par distillation, avec un rendement de 97 % (29,3 g).

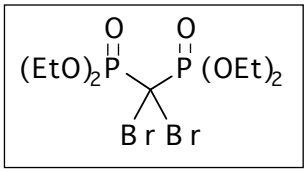
Eb : 100 (0,6).

RMN^{1}H (CCl_4) δ : 1,65 (m, 6 H, CH_2- CH_2-CH_2-C-O), 3,3-4,9 (m, 8 H, CH_2Br-CHBr-CH_2-O-CH-O-CH_2).

Réaction du dibromopropanol protégé 78 avec le dithiolanion du méthylènediphosphonate

Le même mode opératoire que pour la réaction de 77 a été utilisé, sur 20 mole de 13, la CCM (éluant CH_2Cl_2:MeOH = 97:3) du produit d'extraction montre l'absence de réaction.

Dibromométhylènediphosphonate de tétraéthyle 80



Il a été préparé selon le mode expérimental décrit par McKenna *et al.* (ref n°145 p 58) par réaction de brome

(39 mmol, 20 ml) sur un mélange de méthylènediphosphonate 13 (69 mmol, 20 g), de soude (670 mmol, 27,5 g) et de sel (40 g) dans l'eau (120 ml). Le produit est extrait au chloroforme, séché sur sulfate de magnésium, puis distillé. 25 g (88 %) de liquide incolore sont obtenus.

Eb : 125 (0,02) (Litt. 130 (0,03) — ref n°145 p 59).

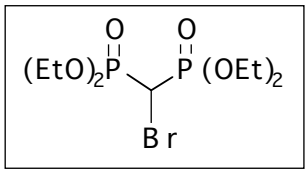
RMN ^1H (CCl_4) δ : 1,4 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3), 4,25 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 4H, P-O-CH_2).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 8,3 (Litt. 8,4 — ref n°145 p 59)..

IR (film) : 1475, 1440, 1390, 1260 (P=O), 570 (C-Br).

SM m/z (%) : 446 (M^+, 26), 417 (11), 390 (11), 361 (24), 333 (84), 137 (37), 65 (100).

Bromométhylènediphosphonate de tétraéthyle 81



Il a été préparé selon le mode expérimental décrit par McKenna *et al.* (ref n°145 p 59). A une solution de dibromure 79 (11 g, 25 mmol) dans 100 ml d'alcool à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution de dihydrate de dichlorure d'étain (6,25 g, 28 mmol) dans 270 ml d'eau. Après 15 mn, le produit est extrait au chloroforme (5x500 ml), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé. Le produit est obtenu par distillation, avec un rendement de 95 % (8,6 g).

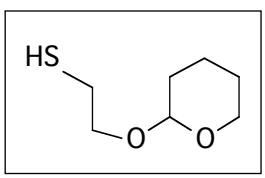
Eb : 120 (0,06) (Litt. 126 (0,09) — ref n°145 p 59).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 12 H, P-O-C-CH_3)	16,4 (t, P-O-C-$\underline{C}H_3$)
3,8 (t, J = 18 Hz, 1 H, P-CH-P)	29,9 (t, J = 142 Hz, P-C-P)
4,2 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 8 H, P-O-CH_2).	64,4 (P-O-CH_2).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ :13,1 (Litt.13,0 — ref n°145 p 59).

IR (film) : 1470, 1440, 1390, 1265 (P=O).

2-(2-Mercaptoéthyloxy)-tétrahydropyrane 82



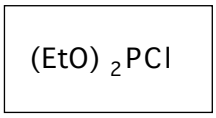
3,5 g d'argile K10 (Ref Laszlo p 94 n° 220) sont ajoutés à une solution de 2-mercaptoéthanol (0,14 mol, 9,8ml) dans du dichlorométhane (200 ml), et du dihydropyrane (0,21 mol, 19,1 ml) est

ajouté en agitant vivement, sur 5 mn. Après un temps de réaction de 15 h, le mélange est filtré et le solvant et le DHP restant sont évaporés à l'évaporateur rotatif. Le produit, liquide incolore, est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (éluant C_6H_{12}:AcOEt = 95:5), avec un rendement de 59 % (13,5 g). 37 % de produit de tétrahydropyranylation sur le thiol sont aussi obtenus.

RMN^{1}H (CCl_4) δ : 135-2 (m,7 H, CH_2- CH_2-CH_2-C-O et SH), 2,65-3,1 (m, 2 H, S-CH_2), 3,35-4,35 (m, 4 H, O-CH_2- C), 4,5-5,1 (M, 1 H, O-CH-O).

IR (film) : 2360 (SH lié), 1120, 1075, 1030.

Chlorophosphite de diéthyle 83



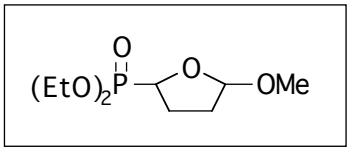
Il a été préparé selon Cook *et al*. (ref n°224 p 96) par réaction de triéthylphosphite (34,3 ml, 0,2 mol) avec du trichlorure de phosphore (10 ml, 0,1 mol), à température d'ébullition pendant 30 mn. Le produit est obtenu par distillation avec un rendement de 27 % (22 g).

Eb : 145 (Litt. 143-148 — ref n°224 p 96).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, J = 6 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)	16,5 (m, P-O-C-$\underline{C}H_3$)
4,4 (dq, J^1= J^2= 6 Hz, 4 H, P-O-CH_2).	61,2 (P-O-CH_2).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 166,6.

5-Méthoxytétrahydrofuran-2-ylphosphonate de diéthyle 85



Il a été préparé selon le mode expérimental décrit par Ley *et al*. (ref n°223 p 96). Du chlorophosphite de diéthyle (5 mmol, 0,72 ml) est versé goutte à goutte pendant 5 mn dans une solution de 2,5-diméthoxytétrahydrofurane (5 mmol, 0,65 ml) dans du dichlorométhane (10 ml) à 0°C sous Argon. Le mélange est laissé à température ambiante et agité pendant 12 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est obtenu par distillation. C'est un liquide incolore, le rendement est de 34 % (380 mg).

Eb : 120 (0,08) (Litt. 120 (0,03) — ref n°223 p 96).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)
1,9-2,4 (m, 4 H, CH_2-CH_2)
3,3 (s, 3 H, O-CH_3)
3,75 (m, 1 H, P-CH)
4,15 (dq, J^1= J^2= 7 Hz, 4H, P-O-CH_2)
5,1 (m, 1 H, O-CH-O).

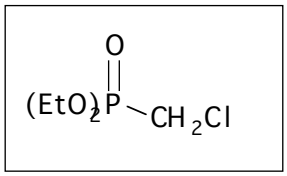
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,4 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
25,1 (P-C-CH_2)
32 (P-C-C-CH_2)
53,43 (O-CH_3)
62,5 (P-O-C)
85,8 (d, J = 636 Hz, P-C)
101,0 (O-CH-O).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 23.

Tentative de couplage de 85 avec l'adénine

Synthèse et oxydation de la thio-PMEA

Chlorométhylphosphonate de diéthyle 86



Il est obtenu en tant que sous produit de la préparation du méthylènediphosphonate de tétraéthyle 13, lors de la distillation, avec un rendement de 10 % (soit 56 g si la réaction est effectuée sur 3 moles).

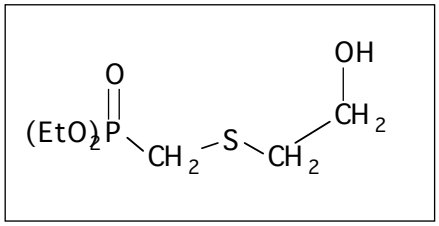
Eb : 75 (0,2).

RMN ^{1}H (CCl_4) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)
n,n (d, J = nn Hz, 2 H, P-CH_2)
4,15 (dq, J^1 = J^2 = 7 Hz, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,4 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
25,7 (d, J = nn Hz, P-C)
62,5 (P-O-C).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 18,5.

4-Hydroxy-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 87



RN : 125331-03-5

Du mercaptoéthanol (0,13 mol, 9,2 ml) est versé petit à petit sur du sodium (0,13 mol, 3 g) dans du THF sec (100 ml), dans un ballon sous atmosphère d'azote. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h. Du chlorométhyl-phosphonate de diéthyle (0,13 mol, 20 ml) est ajouté pendant une heure. Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Le

produit est distillé (Eb : 99 (0,1)), adsorbé sur une colonne de silice, lavé avec du dichlorométhane et extrait à l'alcool. Par distillation du solvant à l'évaporateur rotatif, 11,9 g d'huile incolore sont obtenus (40 %).

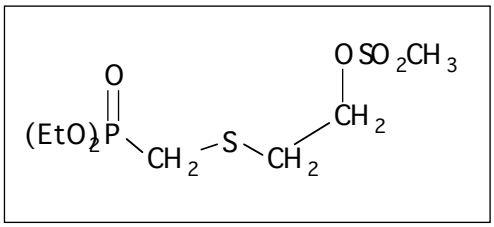
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)
2,8 (d, J = 13 Hz, 2 H, P-CH_2)
2,85 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH_2-O)
3,8 (t, J = 6 Hz, 2 H, P-C-S-CH_2)
3,8 (s, 1 H, OH)
4,15 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, P-O-CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,5 (P-O-C-$\underline{C}H_3$)
25,4 (d, J = 150 Hz, P-C)
35,6 (P-C-S-$\underline{C}$)
61,5 (C-OH), 62,9 (P-O-C).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 24,8.

IR (film) : 3440 (OH), 1390, 1240(P=O), 1020 (P-O-C), 960, 820.

4-Méthylsulfonyloxy-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 88



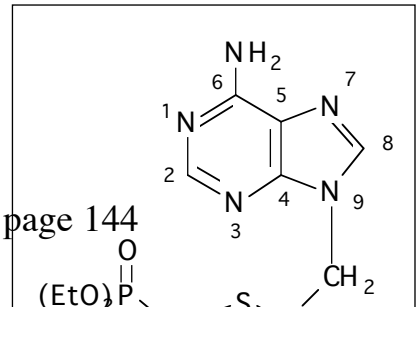
RN : 125331-04-6

Il a été préparé selon la méthode de Kim (ref 214 p. 91). De la triéthylamine (2,8 ml, 20 mmol) dans du dichlorométhane (2,5 ml) est ajoutée à une solution d'alcool 87 (2,28 g, 10 mmol) et de chlorure de méthanesulfonyle (1,16 ml, 10,5 mmol) dans 25 ml de dichlorométhane à 0°C. Après 30 mn d'agitation à 0°C, le mélange est lavé avec 25 ml d'acide phosphorique à 10 %, séché sur sulfate de magnésium et le solvant est distillé à l'évaporateur rotatif. On obtient 2,86 g d'huile orange (93 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3), 2,8 (d, J = 13 Hz, 2 H, P-CH_2), 3,1 (s, 3 H, CH_3-SO_2), 2,95-3,25 (m, 2 H, S-CH_2), 4,15 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, P-O-CH_2), 4,45 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH_2-O-SO_2).

La toxicité possible de cet analogue de l'Ypérite nous a engagés à ne pas poursuivre les purifications et à utiliser ce produit tel quel pour la suite.

4-Adénin-9-yl-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 89



De l'adénine (676 mg, 5 mmol) est ajoutée à une solution d'hydrure de sodium (60 %,

320 mg, 8 mmol) dans du DMF fraîchement distillé (20 ml) sous atmosphère d'azote sec. Le mélange est agité 1 h à 20°C puis 30 mn à 80°C. Une solution du mésylate 88 (1,53 g, 5 mmol) dans le DMF (3 ml) est ajoutée sur 15 mn. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 20 h. Le solvant est évaporé avec un évaporateur rotatif et le résidu repris au dichlorométhane (20 ml). 20 ml d'eau sont ajoutés, le mélange est ajusté à pH 8 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé avec un évaporateur rotatif à 60°C. Le produit est obtenu par HPLC préparative sur colonne de silice (éluant CH_2Cl_2:MeOH = 95:5). C'est un liquide jaune, le rendement est de 0,183 g (10,5 %).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)	16,5 (P-O-C-C)
2,7 (d, J = 13 Hz, 2 H, P-CH_2-S)	25,6 (d, J = 152 Hz, P-C)
3,2 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, S-C-CH_2)	33,4 (P-C-S-C)
4,1 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, P-O-CH_2)	43 (CH_2-N)
4,5 (d, J = 6,5 Hz, 2 H, S-CH_2-C)	63 (P-O-C)
6,3 (m, 2 H, NH_2)	118 + 141 + 150 + 153 +
7,9 (s, 1 H, NH)	156 (C Ar : C_5, C_8, C_4, C_2, C_6,
8,2 (s, 1 H, NH).	respectivement).

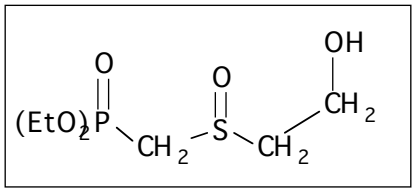
Les pics de RMN ^1H ont été attribués d'après les résultats d'oxydation en sulfoxyde 91 (voir partie théorique).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 23,5.

SM m/z (%) : 345 (M^+, 2,3), 261 (1,1), 194 (32), 163 (18), 135 (21), 44 (100).

Anal : $C_{12}H_{20}N_5O_3PS$ Calc. S : 9,28 %, Tr. : 9,02 %.

4-Hydroxy-2-oxo-2-thiabutylphosphonate de diéthyle 90



Une solution de métapériodate de sodium (11 mmol, 2,35 g) dans un mélange d'éthanol et d'eau (1:2, 20 ml) est refroidie à 0°C. Du 4-diéthylphosphono-2-thiabutanol (10 mmol, 2,28 g) est ajouté par portions, et l'ensemble est

agité 15 h à 0°C sur un agitateur refroidissant. Il précipite un solide jaune qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Le rendement est de 74 %.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :	RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
1,35 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)	13,9 (S-C)
3,1-3,85 (m, 4 H, S-CH_2-CH_2-O)	16,5 (P-O-C-CH_3)
4,2 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 4 H, P-O-CH_2)	52,44 (d, J = Hz, P-CH_2)
4,6 (S, 1 H, OH).	64,6 (P-O-CH_2).

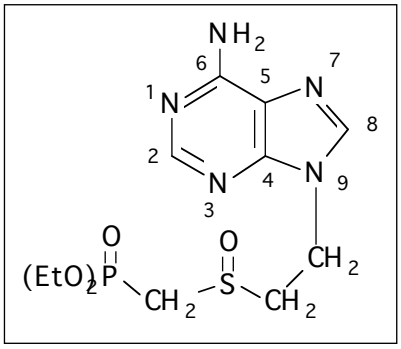
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 16,8.

IR (nujol) : 3480 (OH), 1250 (P=O), 1130 (S=O).

SM m/z (%) : 244 (M^+, 100), 226 (12), 216 (16), 198 (37), 170 (15), 143 (31), 124 (14).

Anal : $C_{10}H_{20}N_5O_4PS$ Calc. S : 13,13 %, Tr. : 13,11 %.

Adénin-9-yléthylsulfinylméthylphosphonate de diéthyle 91



De la thio-PMEA sous forme de diester phosphonique (185 mg, 0,54 mmol) est ajoutée par portions à une solution de métapériodate de sodium (0,13 g, 0,6 mmol) dans un mélange éthanol/eau à 0°C. L'ensemble est agité 15 h à une température inférieure à 5°C sur un agitateur magnétique refroidissant. Le mélange est ensuite extrait au chloroforme (3 x 20 ml), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé à l'évaporateur rotatif. On obtient 185 mg de solide brun vert, fondant à une température inférieure à 50°C. L'analyse par RMN du phosphore montre que c'est un mélange de 56 % de sulfoxyde et de 44 % de produit de départ. Le rendement est donc de 55 %. Il n'est pas purifié pour l'hydrolyse et les tests biologiques. Le produit de départ ayant été testé séparément et étant inactif, une éventuelle activité sera nécessairement le fait du sulfoxyde. Les spectres de RMN sont analysés par différence avec ceux du produit de départ.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ :
1,3 (t, J = 7 Hz, 6 H, P-O-C-CH_3)
3,25 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, S-C-CH_2-N)
3,45 (d, J = 16 Hz, 2 H, P-CH_2)
4,1 (dq, $J^1 = J^2$ = 7 Hz, 4 H, P-O-CH_2)
4,75 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, S-CH_2-C-N)
6,5 (m, NH_2)
7,9 (s, 1H, Ar), 8,2 (s, 1H, Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ :
16,3 (P-O-C-C)
33,6 (d, J = 157 Hz, P-C)
45,62 (CH_2-N)
52,6 (P-C-S-C)
63 (P-O-C)
119,6 + 140,9 + 150 + 152,9 + 155,9 (C Ar : C_5, C_8, C_4, C_2, C_6, respectivement).

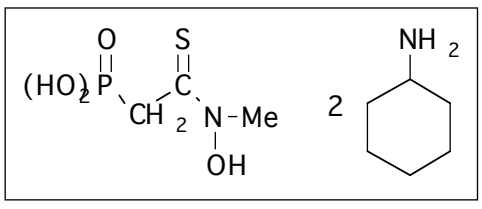
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 15,6.

Hydrolyses

Mode expérimental type de l'hydrolyse d'un phosphonate par le bromure de triméthylsilane

Le phosphonate (2 mmol) est dissout dans du dichlorométhane (15 ml) et traité, sous atmosphère d'azote, avec du bromure de triméthylsilane (4,5 mmol pour un diphosphonate, 2,5 mmol pour un monophosphonate). Le mélange est agité pendant 15 h. Le bromure d'alkyle, le solvant et le silane en excès sont évaporés et un spectre de RMN ^{1}H est enregistré. Ce spectre permet de vérifier la disparition des groupes esters et des réactifs en excès qui sont difficiles à éliminer par la suite. Les phosphonates silylés sont alors traités par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (1:1) et les acides phosphoniques libres sont obtenus par évaporation des solvants et des sous-produits. Les acides, redissouts dans le méthanol, sont précipités sous forme de sels par addition de cyclohexylamine fraîchement distillée. Le solvant et l'amine en excès sont éliminés sous pression réduite et le précipité blanc obtenu est recristallisé dans un mélange acétonitrile-méthanol. Le nombre de molécules de cyclohexylamine précipitées avec l'acide est déterminé par la RMN ^{1}H.

Acide N-méthyl-phosphonothioéthanehydroxamique, sel de cyclohexylammonium 92

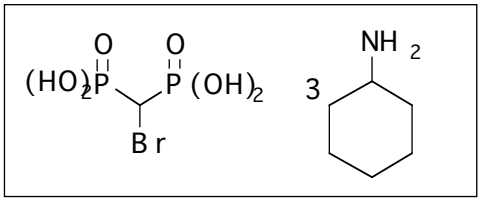


Il a été obtenu par hydrolyse de diéthylphosphonoéthane-

thiohydroxamate de N-méthyle (préparé lors du DEA) à l'aide de BTMS.

RMN ^{1}H (D_2O) δ : 2,3 (m, 22 H, CH_2 et CH), 3,2 (d, 2 H, P-CH_2), 3,8 (m, NH_3^+, N-CH_3, N-O-H).
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : 9,2.

Acide bromométhylènediphosphonique, tris sel de cyclohexylammonium 93



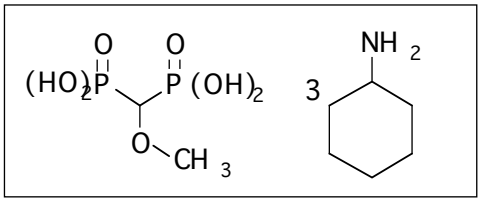
Il a été obtenu par hydrolyse du bromométhylènediphosphonate de tétraéthyle 81 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré (voir McKenna, ref p 59 n°145) : le diphosphonate (2 mmol) est additionné de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et chauffé à reflux pendant 15 h. Le réactif en excès, l'alcool formé et l'eau sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris au méthanol et additionné de cyclohexylamine. Le précipité obtenu est recristallisé dans un mélange acétonitrile-méthanol.

RMN ^{1}H (D_2O) δ :
0,95-2,1 (m, 33 H, CH_2 et CH)
2,8-3,25 (m, NH_3^+)
3,45 (t, J = 15 Hz, P-CH-P)

RMN ^{13}C (D_2O) δ :
23,8 (p-CH_2)
24,3 (m-CH_2)
30,5 (o-CH_2)
38,05 (t, J = 122 Hz, P-C-P)
50,4 (C-NH_3^+).

RMN ^{31}P (D_2O) δ : 12,9.

Acide méthoxyméthylènediphosphonique, tris sel de cyclohexylammonium 94



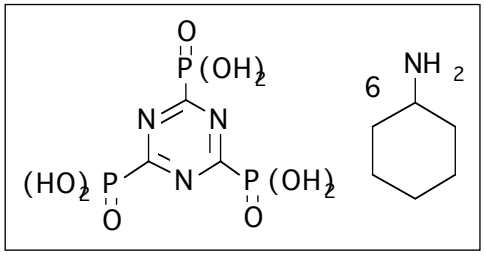
Il a été obtenu par hydrolyse de méthoxyméthylènediphosphonate de diéthyle (préparé lors du DEA) à l'aide de BTMS.

RMN ^{1}H (D_2O) δ :
1,0-2,1 (m, 33 H, CH_2 et CH)
2,8-3,25 (m, NH_3^+)
3,4 (t, J = 15 Hz, 1 H, P-CH-P)
3,45 (s, 3 H, O-CH_3).

RMN ^{13}C (D_2O) δ :
23,9 (p-CH_2)
24,4 (m-CH_2)
30,6 (o-CH_2)
50,3 (C-NH_3^+)
60,9 (t, J = 5,5 Hz, O-CH_3)
78,6 (t, J = 130 Hz, P-C-P).

RMN ^{31}P (D_2O) δ : 15,7.

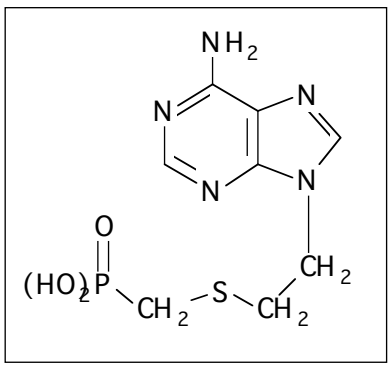
Acide 2,4,6-triazin-1,3,5-triyl-trisphosphonique 95



Il a été obtenu par hydrolyse de 2,4,6-triazin-1,3,5-triyl-trisphosphonate de diéthyle 60 à l'aide de BTMS.

RMN ^{1}H (D_2O) δ :1- 23 (m, CH_2 et CH), 3,8 (m, NH_3^+).
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) δ : -3,3.

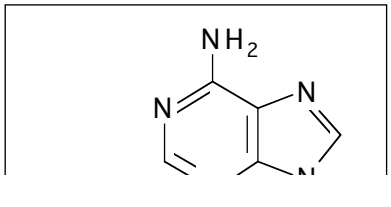
Thio-PMEA ou acide 4-adénin-9-yl-2-thiabutyl-phosphonique 96



Le phosphonate de diéthyle 89 (0,46 mmol) est hydrolysé par la méthode du bromure de triméthyl-silane. Le silane obtenu est hydro-lysé par dissolution dans l'eau et l'acide libre est précipité par addition d'éthanol. Le rendement est de 63 %.

RMN ^{1}H (D_2O) δ : 2,55 (d, J = 14 Hz, 2 H, P-CH_2-S), 3,1 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, S-C-CH_2), 4,5 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, S-CH_2-C), 8,4 (m, 2 H, Ar).
RMN ^{31}P (DMSO-d_6+$CDCl_3$) δ : 14,3.
SM (IC/NH^3), m/z (%) : 389 (M^+-NH^3, 19), 289 (M^+, 36).
Anal : $C_8H_{12}O_3N_5PS$ Calc. S : 11,07 %, Tr. : 10,41 %.

Acide adénin-9-yléthylsulfinylméthylphosphonique 97



Le phosphonate de diéthyle 91 (180 mg, 0,5 mmol env.) est hydrolysé par la méthode du bromure de triméthylsilane. Après l'hydrolyse du silane par de l'eau, le mélange est filtré et l'acide libre précipité par évaporation de l'eau à 70°C sous 20 mbar. On obtient 145 mg de solide blanc. Le rendement est de 95 %.

RMN ^{1}H (D_2O) δ :

2,65 (d, J = 14 Hz, 2 H, P-CH_2)

3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, N-CH_2)

4,45 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, S-CH_2-C)

8,25 (s, 2 H, H Ar).

RMN ^{13}C (D_2O) δ :

25,8 (d, J = 142 Hz, P-$\underline{C}H_2$)

32,7 (d, J = 5,2 Hz, P-C-S-$\underline{C}H_2$)

43,4 (s, CH_2-N)

118 + 144,4 + 145,1 + 148,7 + 149,8 (C Ar).

RMN ^{31}P (D_2O) δ : 23,8.

SM (IC/NH3) m/z (%) : 323 ($M-NH^{4+}$, 0,7), 322 ($M-NH4^{+}$ (-1), 2,5), 306 ($M-H^{+}$, 1), 279 (2,6), 254 (1,75), 224 (27,8).

Publications

• "Polymer Supported Reagents : Dithiocarbamate Resins", Villemin, D., Thibault-Starzyk, F. & Le Minor, A., *Chemistry and Industry*, **1989**, 687.

• "Domestic Microwave Oven in the Laboratory", Villemin, D., & Thibault-Starzyk, F., *Journal of Chemical Education*, **1991**, *68*, 346.

• "An Easy Formation of Dithioacetals on Alumina-KF under Microwave Irradiation. Synthesis of New Potential Antiviral Phosphonates", Villemin, D., Thibault-Starzyk, F. & Ben Alloum, A., *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1359.

• "New convenient Synthesis of Phosphonic Ketene Dithioacetals on Alumina-KF", Villemin, D., Thibault-Starzyk, F. & Esprimont, E., *Phosphorus and Sulfur*, sous presse.

Communications Orales et Posters

• "Synthèse organique catalysée par le Fluorure de Potassium sur Alumine sous Irradiation de Micro-ondes : Oxydation de Composés à Méthylène actif en Azotures et en Dithioacétals", Villemin, D., Thibault-Starzyk, F. & Ben Alloum, A., *Société Française de Chimie, Section Basse Normandie-Sarthe*, Le Mans, Mai 1992.

• "A convenient Synthesis of α-Ketodithioesters from Methylketones", Villemin, D., Thibault-Starzyk, F. & Lemière, N., *15th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, Caen, Juin 1992.

• "New convenient Synthesis of Phosphonic Ketene Dithioacetals and their Reactions with Nucleophiles. Synthesis

of potential antiviral compounds",
Villemin, D., Thibault-Starzyk, F. & Esprimont, E.,
12th International Conference on Phosphorus Chemistry,
Toulouse, Juillet 1992.

• "La Sulfuration d'Iodures de Pyridinium, une Synthèse facile d'α-Cétidithioesters à partir de Méthyl Cétones",
Villemin, D. & Thibault-Starzyk, F., *Journées de Chimie Organique de la Société Française de Chimie*, Palaiseau,
Septembre 1992.

RESUME

En vue de préparer de nouveaux antiviraux phosphoniques, le méthylènediphosphonate de tétraéthyle a été fonctionnalisé en utilisant une base solide : le fluorure de potassium sur alumine. Des méthodes de synthèse de dithioacétals phosphoniques, de dithioacétals de cétènes phosphoniques, de cyclopropandiyldiphosphonates fonctionnalisés et de diazophosphonates ont ainsi été mises au point. Les dithioacétals de cétènes diphosphoniques ont été transformés en acétals de cétènes phosphoniques, en N,N-acétals phosphoniques et en gemdialkyl-éthènediyldiphosphonates.
Une nouvelle méthode de synthèse d'alpha-cétodithioesters a été mise au point, à partir de méthylcétones et par l'intermédiaire de sels de pyridiniums. La condensation du benzaldéhyde sur le méthylènediphosphonate en présence de catalyseurs solides a été étudiée, et seule la réaction de Wittig-Horner a été observée.
Un analogue soufré nouveau de la 9-(2-(phosphonométhoxy)-éthyl)adénine a été préparé.

SUMMARY

Aiming at the preparation of new phosphonic anti-viral compounds, tetraethyl methylenediphosphonate was functionallized using KF-alumina as a solid base. Synthetic methods were designed for the preparation of phosphonic *S,S*-acetals, phosphonic *S,S*-ketene acetals, branched cyclopropanylidene-diphosphonates and diazophosphonates. Phosphonic *S,S*-ketene acetals were transformed into phosphonic ketene acetals, into phosphonic *N,N*-ketene acetals and into gemdialkylethenediylidenediphosphonates.
A new method was designed for the synthesis of alpha-ketodithioesters from methylketones via pyridinium salts. We studied the condensation of benzaldehyde with methylenediphosphonate in the presence of solid catalysts, and the Wittig-Horner reaction was the only one observed.
A new sulfur analog of 9-(2-(phosphonomethoxy)-ethyl)adenine was prepared.

MOTS-CLES

Diphosphonates
Méthylènes actifs
Al_2O_3-KF / fluorure de potassium sur alumine
Méthylènediphosphonates fonctionnalisés
Phosphono dithioacétals de cétènes
Phosphono dithioacétals