



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30547 B1** (51) Cl. internationale : **C07H 19/00**
(43) Date de publication : **01.07.2009**

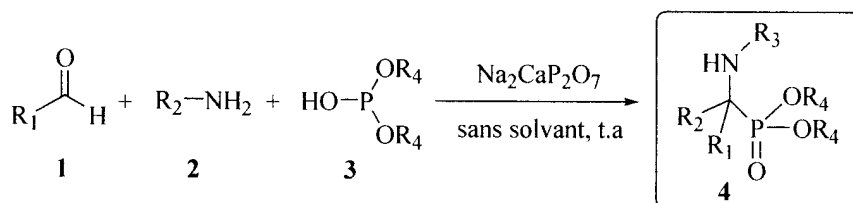
-
- (21) N° Dépôt : **30480**
(22) Date de Dépôt : **12.12.2007**
(71) Demandeur(s) : **UNIVERSITE HASSAN II-MOHAMMEDIA, AVENUE HASSAN II BP 150 MOHAMMEDIA (MA)**
(72) Inventeur(s) : **RAYADH AHMED ; SEBTI SAID ; ZAHOUILY MOHAMED**
(74) Mandataire : **OUMAM MINA**

-
- (54) Titre : **Na₂CaP₂O₇ NOUVEAU ET PUISSANT CATALYSEUR POUR LA REACTION DE TROIS COMPOSANTS: SYNTHÈSE DES α-AMINO PHOSPHONATES**
(57) Abrégé : Vu l'importance des (alpha)-amino phosphonates dans différents domaines biologique, pharmacologique et agrochimique, ainsi que les propriétés catalytiques spécifiques du diphosphate Na₂CaP₂O₇ dans la catalyse hétérogène (Wilmington et al. 2003US-0618128 et Aschebers et al. 2001US-0913602), nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces produits par la réaction de trois composants en présence du diphosphate Na₂CaP₂O₇ comme catalyseur. Considérant les problèmes posés par la manipulation avec des solvants toxiques, les rejets polluants qui en découlent, nous avons choisi de travailler en milieu sec « sans solvant » comme nouvelle stratégie synthétique propre et bénin envers l'environnement (Schéma).

RESUME DE L'INVENTION

Vu l'importance des α -amino phosphonates dans différents domaines biologique, pharmacologique et agrochimique, ainsi que les propriétés catalytique spécifiques du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ dans la catalyse hétérogène (Wilmington et *al.* 2003US-0618128 et Aschebers et *al.* 2001US- 0913602), nous nous sommes intéressé à la synthèse de ces produits par la réaction de trois composants en présence du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ comme catalyseur.

Considérant les problèmes posés par la manipulation avec des solvants toxiques, les rejets polluants qui on découlent, nous avons choisi de travailler en milieu sec « sans solvant » comme nouvelle stratégie synthétique propre et bénin envers l'environnement (Schéma).



Schéma

01 JUL 2009

La présente invention concerne synthèse d'une série d' α -amino phosphonates diversement substitués, *via* la réaction de trois composants par action catalytique du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ en milieu sec à température ambiante.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Les α -amino phosphonates représentent une classe importante des composés organiques dans la chimie pharmaceutique (J. Huang, R. Chen *Heteroatom. Chem.* 11 (2000) 480) ceci provient de leur analogie avec les α -amino acides. Ces composés ont des activités biologiques et pharmacologiques significatives comprenant l'inhibition des enzymes y compris la protéase VIH (VIH : virus d'immuno-déficience humaine), herbicides, insecticides, fongicides, agents antiviraux, ils sont connus aussi par leur rôle pour la génération de l'anticorps, ainsi que leur potentialité comme peptidomimétiques.

Etant donnée l'intérêt biologique, pharmacologique et industriel des α -amino phosphonates, leurs synthèses ont fait l'objet de nombreux travaux. Certains auteurs rapportent la préparation des α -amino phosphonates par addition de dialkyl phosphite sur les imines (préparé préalablement par condensation des composés carbonyles et des amines) utilisant des catalyseurs de type acide de Lewis tels que ZnCl_2 , MgBr_2 et SnCl_4 . Récemment, une nouvelle stratégie synthétique a été développée c'est la réaction de trois composants qui permet de réduire le nombre d'étapes réactionnelles et par conséquent économies en atomes en solvants et en énergie. L'application de cette méthodologie de synthèse pour la préparation des α -amino phosphonates par condensation de trois composants le composé carbonyle, l'amine et le dialkyl phosphite a été échouée en présence des catalyseurs de type acide de Lewis, ceci est due d'une part à la décomposition de ce type de catalyseurs en présence de la quantité d'eau formée au cours de la réaction et d'autre part à la désactivation de ces derniers des amines qui présentent un caractère basique.

Dans cette invention, nous avons choisi la catalyse par le diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ (Zahouily et *al.* *Tetrahedron Lett.* 60 (2004) 1631 et *J. Mol. Cat. A : Chem.* 202 (2003) 247) pour son activité catalytique qui présente des propriétés très particulières. Ces propriétés semblent utiles pour être exploiter dans la réaction de trois composants, qui pose des problèmes majeurs pour la plupart des catalyseurs utilisés. Contrairement à ce qu'a été

observé pour certains catalyseurs, l'eau générée au cours de la réaction permet d'augmenter l'activité du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$.

L'utilisation du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ comme catalyseur recyclable pour la synthèse des α -amino phosphonates *via* la réaction de trois composants permet une réduction très importante des rejets toxique ou nuisibles. En plus, les α -amino phosphonates sont obtenus avec une sélectivité totale sans aucune trace de produits secondaire.

Les groupements carbonyles utilisés sont : benzaldéhyde, 4-méthylbenzaldéhyde, 4-méthoxybenzaldéhyde, 4-chlorobenzaldéhyde, 4-nitrobenzaldéhyde, 4-diméthylamino-benzaldéhyde, 2-hydroxybenzaldéhyde, *trans*-cinnémaldéhyde et cyclohexanone.

Les amines utilisés sont : l'aniline, benzylamine, le 2-méthylaniline, R-(+)- α -méthylbenzylamine.

Les phosphites utilisés sont : diétylphosphite et le diméthylphosphite.

La méthodologie que nous avons adoptée dans cette invention s'est avérée propre, simple et rentable par rapport aux différentes méthodes reportées dans la littérature.

REVENDICATIONS

- 1- Procédé pour la synthèse des α -amino phosphonates basé sur l'utilisation de la technique de synthèse organique en milieu sec, à température ambiante en présence du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$.
- 2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par l'utilisation du diphosphate $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ comme catalyseur.
- 3- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par la synthèse des α -amino phosphonates produits de grande intérêt biologique et pharmacologique.
- 4- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par l'utilisation les composés carbonyles le benzaldéhyde, 4-méthylbenzaldéhyde, 4-méthoxybenzaldéhyde, 4-chlorobenzaldéhyde, 4-nitrobenzaldéhyde, 4-diméthylamino-benzaldéhyde, 2-hydroxybenzaldéhyde, *trans*-cinnémaldéhyde, cyclohexanone pour la synthèse des α -amino phosphonates.
- 5- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par l'utilisation de l'aniline, benzylamine et le 2-méthylaniline pour la synthèse des α -amino phosphonates.
- 6- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par l'utilisation du diéthylphosphite et le diméthylphosphite pour la synthèse des α -amino phosphonates.
- 7- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la réaction a été effectuée à température ambiante.
- 8- Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la réaction a été réalisée sans solvant.