



HAL
open science

Synthèse et application de composés gem-bisphosphonates, de puissants complexants de métaux

Delphine Lecercle

► **To cite this version:**

Delphine Lecercle. Synthèse et application de composés gem-bisphosphonates, de puissants complexants de métaux. Chimie. Université Paris Sud - Paris XI, 2007. Français. NNT : . tel-00359912

HAL Id: tel-00359912

<https://theses.hal.science/tel-00359912>

Submitted on 9 Feb 2009

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.

ORSAY

N° D'ORDRE :

UNIVERSITE DE PARIS SUD

U.F.R. SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THESE DE DOCTORAT

présentée par

Delphine Lecerclé

pour obtenir le grade de
Docteur en Sciences de l'Université Paris XI Orsay
Spécialité Chimie Organique

**Synthèse et Applications de composés *gem*-bisphosphonates, de
puissants complexants de métaux**

Travaux de thèse réalisés sous la direction des :

Dr. Charles Mioskowski et

Dr. Frédéric Taran

Soutenance le 6 décembre 2007 devant la commission d'examen composée de

MM.	Pr. Paul-Alain Jaffres	Rapporteur
	Pr. Marc Lecouvey	Examineur
	Pr. Jean-Pierre Mahy	Examineur
	Pr. Jean-Luc Pirat	Rapporteur
	Dr. Frédéric Taran	Directeur de Thèse

REMERCIEMENTS

Ce travail de recherche a été financé par le programme Toxicologie Nucléaire et Environnementale (Toxnuc-E), et réalisé au sein du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM).

Je souhaite tout d'abord exprimer ma gratitude envers tous les membres du jury :

Merci à Messieurs. les Professeurs Paul-Alain Jaffrès et Jean-Luc Pirat pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit.

Merci également à Messieurs les Professeurs Marc Lecouvey et Jean-Pierre Mahy pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite également remercier la direction du programme ToxNuc-E, Madame le Docteur Marie-Thérèse Ménager, Monsieur le Docteur Eric Ansoborlo et Monsieur le Docteur Jean-Jacques Leguay pour avoir permis à ce programme de se dérouler de façon efficace et constructive. Les réunions intra- et inter-programmes, ainsi que les différentes formations dont j'ai pu bénéficier, ont été d'un grand secours durant mon travail de thèse.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec:

-Le Laboratoire de RadioToxicologie de Bruyères le Chatel (Béatrice Le Gall, Anne-Laure Serandour, Gérard Grillon, Jean-Luc Poncy).

-Le Laboratoire de Chimie Structurale Biomoléculaire de l'Université Paris XIII (Pr. Marc Lecouvey, Théodorine Bailly, Ramon Burgada).

-Le Laboratoire d'Oncologie Cellulaire et Moléculaire de l'Université Paris XIII (Pr. Michel Kraemer, Odile Sainte-Catherine)

Que tous ces laboratoires reçoivent ici mes remerciements pour leur aide.

Mes remerciements vont tout spécialement au regretté Docteur Charles Mioskowski, pour m'avoir accueillie au sein de son service (SCBM) et pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse durant les deux premières années.

Je tiens également à remercier le Docteur Frédéric Taran, chef du Laboratoire de Marquage au Carbone 14, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour avoir orienté mes recherches durant ces trois années. Merci pour ta grande patience même dans les moments plus difficiles.

Je tiens à exprimer mon amitié à tous les membres du Laboratoire de Marquage au Carbone 14 que j'ai eu la chance de côtoyer durant ces trois ans : Marcin, Céline, Elisabeth, Paola, Lise, Julia, Mélanie, Sophie, Cristian, Dominique et Olivier.

Il me tient plus particulièrement à cœur de remercier les membres du **labo 10** :

- Merci à Jean-Marie dont les conseils et la perpétuelle disponibilité pour répondre à mes questions, ont été très précieux pour moi, mais aussi pour sa patience et sa gentillesse.

- Mille mercis à Sandra (ma merveilleuse voisine de paillasse) pour sa gentillesse et son soutien tout au long de ses trois années. Merci pour avoir été présente à la fois dans les bons mais aussi dans les moments les plus difficiles.

Pour tous les bons moments passés en pause café ou au déjeuner, je souhaite également remercier tous les membres de la « combi » : Virginie, Anne-Laure, Goulven, Michael, Roman, Ronald, Severine ainsi que David, Xavier et Chantal.

Je tiens aussi à remercier les membres du Laboratoire de marquage au tritium et de la « recherche ».

Enfin, je voudrais remercier tout l'équipe de Laboratoire d'analyse : Elizabeth Zekri, David Buisson et Estelle Leonce pour toutes les analyses réalisées au cours de ma thèse.

A mes parents et ma sœur, pour m'avoir encouragé et soutenu tout au long de mes études. Et à mes amis, Aurore, Soazic, William, Damien, Nico et Fred pour leurs soutiens et leurs amitiés depuis toutes ces années.

Liste des abréviations

Ac	acétyle
AcOH	Acide acétique
AcONa	acétate de sodium
aq	aqueux
Ar	aromatique
ArN	Hétéroaromatique azoté
ATP	Adénosine triphosphate
Bn	benzyle
Boc	tert-butoxycarbonyle
BP	Bisphosphonate
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CLHP	Chromatographie Liquide à Haute Performance
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEA	Diéthylamine
DIPEA	di-isopropylethylamine
DMAPP	diméthylallyl pyrophosphate
DMF	diméthylformamide
DMF	Diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
éq.	équivalent
Et ₂ O	éther éthylique
EtOH	éthanol
EWG	Groupement électro-attracteur
FPP	farnésyl pyrophosphate
FPPS	Farnésyl pyrophosphate synthase
GGPP	géranylgeranyl pyrophosphate
GGPPS	géranylgeranyl pyrophosphate synthase
GP	Groupement protecteur
GPP	Géranyl pyrophosphate
HATU	(2-(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate)
HBTU	(2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate)
Hz	Hertz
IPP	isopentenyl pyrophosphates
IR	infrarouge
Kcond	constante conditionnelle d'association
L	Ligand
Lys	Lysine
M	Métal
MEC	Matrice extracellulaire
MeOH	méthanol
MMP	Métalloprotéase
MTT	3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium bromine
NBP	Bisphosphonate azoté
NBS	N-bromosuccinimide
nBu	n-butyle

NCS	N-chlorosuccinimide
NuH	Pro-nucléophile
Pd/C	palladium sur charbon
PEG	Polyéthylèneglycol
Ph	phényle
ppm	partie par million
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SCP	Sulfochlorophénol
SM	Spectrométrie de Masse
t.a.	température ambiante
TBAF	Fluorure de tetrabutylammonium
TEA	triéthylamine
tert-Bu	tert-butyle
Tf	triflate
Tf	Triflate
THF	tétrahydrofurane
Thr	thyrosine
TMSBr	Bromure de triméthylsilane
UV	ultra-violet
VEGF	Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance vasculaire endothéliale)

Sommaire

Introduction générale.....	7
Partie 1 : Généralités sur les gem-bisphosphonates : mode de préparation.....	9
I-Formation de bisphosphonate à partir d'acides carboxyliques ou de ses dérivés.....	12
II-Formation de bisphosphonate à partir d'aldéhyde	14
III-Synthèse par phosphonoalkylation.....	15
IV-Utilisation de synthons portant le motif bisphosphonate	16
V-Réaction de couplage au palladium.....	21
VI-Synthèse d'amino-méthylènebisphosphonate	22
VII-Réaction radicalaire	23
Partie 2 : Développement de ligands puissants de l'ion uranyle.....	25
Chapitre 1 : Généralités sur la décorporation de l'ion uranyle	27
I-L'uranium dans l'industrie et l'environnement.....	27
1) L'uranium dans l'environnement	27
2) L'uranium dans l'industrie	28
II-Données pharmacologiques, toxicologiques et de bio-distribution de l'uranium	29
1) Facteurs influençant la toxicité de l'uranium	29
2) Bio-distribution de l'uranium	31
III-Etat des connaissances sur les traitements décorporants de l'uranium.....	34
1) Acides poly-amino-carboxyliques	36
2) Acides poly-phosphoriques	36
3) Phénols et Catéchols	39
4) Analogues de siderophores	40
IV-Conclusions.....	46
Chapitre 2 : Résultats antérieurs obtenus au laboratoire	47
I-Une stratégie basée sur le criblage de banque de ligands potentiels	47
1) Stratégie de synthèse.....	48
2) Méthode de criblage des ligands	52
3) Résultats du criblage.....	53
II-Préparation et évaluation d'une seconde banque de ligands ciblée sur la structure bisphosphonique	55
III-Evaluations biologiques.....	60
1) Tests cellulaires	60
2) Tests <i>in vivo</i>	63

IV-Conclusions et objectifs du travail de thèse	68
Chapitre 3 : Synthèse et évaluation des propriétés complexantes de nouveaux ligands de l'uranium.....	71
I-Synthèse de gem-bisphosphonates	71
1) Insertion dans une liaison OH	71
2) N-H insertion sur des amines aromatiques.....	83
II-Synthèse de ligands bidentate phosphonate/phosphinate	88
1) Connection du motif phosphonate/phosphinate par le carbone central	88
2) Connection du motif phosphonate/phosphinate par un atome de P.....	90
III-Synthèse de ligands mixtes phosphonate/phénol ou phosphonate éno.....	96
1) Ligands portant des motifs mixtes phosphonate/éno.....	96
2) Ligands portant des motifs mixtes phosphonate/phénol.....	98
Conclusion.....	105
Partie 3 : Synthèse de gem-bisphosphonates pour des applications en tant qu'agents anti-cancéreux.....	107
Chapitre 1 : Propriétés biologiques des bisphosphonates.....	109
I-Maladies du métabolisme osseux	109
1) Analogues cytotoxique de l'ATP	110
2) Inhibition de la voie du mévalonate.....	111
II-Action anti-parasitaire des bisphosphonates	114
III-Action des bisphosphonates sur les cellules tumorales.....	114
1) Mode d'action anti-tumorale des BPs.....	114
2) Etudes structure-activité.....	117
IV-Stratégie et Objectifs du travail de thèse.....	120
Chapitre 2 : Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de squelette P-C-P	123
I-Rappel sur les réactions d'additions de pronucléophiles sur des alcynes activés, catalysées par des phosphines	123
1) Addition nucléophile en β d'alcynes activés.....	124
2) Conversion d'alcynes électroniquement déficients en diènes :.....	124
3) Addition nucléophile en γ d'alcynes activés	126
4) Addition nucléophile en α d'alcynes activés	128
II-Mise au point d'une nouvelle méthode de formation de liaison P-C-P catalysé par des phosphines.....	129
1) Mise au point des conditions opératoires.....	130
2) Etendue et limites de la réaction.....	134
III-Synthèse de 2-aryl-1-alkynyl-phosphonate	144
1) Rappel bibliographique	144

2) Adaptation de la réaction de Sonogashira pour le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de 2-aryl-1-alkynyl-phosphonate	147
IV-Synthèse des bisphosphonates de première génération	153
1) Préparation des 2-aryl-1-alkynyl-phosphonates	153
2) Réaction d' α -P-addition	156
3) Réduction	159
4) Déprotection	159
Chapitre 3 : Tests cellulaires des BPs de première génération	163
I-Tests de prolifération	163
II-Tests complémentaires	166
1) Origine de l'effet anti-prolifératif de 179	166
2) Effets sur l'inhibition de la migration des cellules cancéreuses	167
3) Effets sur l'inhibition de l'invasion des cellules cancéreuses	168
4) Effets sur l'expression des métalloprotéases	169
III-Conclusion	171
Chapitre 4 : Synthèse de bisphosphonates de deuxième génération.....	173
I-Fonctionnalisation de la double liaison.....	174
1) Formation d'aziridine.....	174
2) Addition en 1,4 de réactif de Grignard	174
II- α -P-addition avec des H-phosphinates hydrophobes.....	175
III-Réaction d'insertion	178
1) Insertion d'amine	178
2) Insertion d'alcool.....	179
Chapitre 5 : Tests cellulaires des BPs de seconde génération.....	181
I-Analogues du composé 181	181
II-Analogues du composé 177	182
Conclusion.....	185
Conclusion générale.....	189
Références bibliographiques.....	199
Partie expérimentale	205

Introduction générale

Cette thèse a été réalisée dans le cadre du programme de Toxicologie Nucléaire et Environnementale (ToxNuc-E), et plus particulièrement sur le projet « décorporation des actinides ». L'objectif principal de ce projet est le développement de ligands puissants des actinides en cas de contamination. De tels ligands peuvent en effet apporter un bénéfice thérapeutique si ils sont capables de former *in vivo* un complexe actinide/ligand pouvant être éliminé par les voies naturelles. Deux actinides ont été plus particulièrement la cible des recherches menées au cours du programme ToxNuc-E : le plutonium et l'uranium.

Les travaux décrits dans cette thèse font suite à ceux réalisés par Marcin Sawicki, au cours desquels les fortes propriétés de complexation des bisphosphonates vis à vis de l'uranium ont été mises en évidence. Les bisphosphonates étaient déjà bien connus comme étant de forts complexants de métaux tels que le calcium, le magnésium ou le fer. La découverte de leurs capacités à lier très efficacement l'ion uranyle a stimulé des recherches visant à utiliser les bisphosphonates en tant qu'agents décorporants de l'uranium.

C'est pour cela que les travaux réalisés durant ma thèse ont consisté à développer de nouvelles voies d'accès à cette famille de composés que sont les bisphosphonates. Outre le développement de nouvelles méthodologies de synthèse, les propriétés biologiques de ces composés, liées à leur pouvoir complexant, ont été abordées. Dans un premier temps les recherches se sont focalisées sur l'utilisation de bisphosphonates en tant qu'agents décorporants en cas de contamination à l'uranium, puis nous avons été amené à nous intéresser aux propriétés anti-cancéreuses de ces composés.

Ainsi dans la première partie de ce manuscrit seront présentés quelques généralités sur les bisphosphonates ainsi que de manière non exhaustive les principales voies d'accès à ces composés.

Puis les deux parties suivantes seront consacrées respectivement à l'application des bisphosphonates en tant que ligands de l'uranium, puis à l'utilisation de bisphosphonates en tant qu'anti-cancéreux.

Partie 1

Généralités sur les *gem*-bisphosphonates : mode de préparation

Généralités sur les gem-bisphosphonates : mode de préparation

Les bisphosphonates (BPs) sont connus des chimistes depuis le milieu du 19^{ème} siècle, la première synthèse a été effectuée par le russe N.A. Menshutkin en 1865. Mais ce n'est qu'à partir des années 1950 que la propriété principale de ces composés fut vraiment exploitée par l'industrie. Les BPs possèdent une forte capacité à complexer les métaux, ils ont la propriété de se lier avec des ions métalliques tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+} par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupe phosphonate avec le cation. De nombreux composés, comme l'étidronate (ou EHBP), furent développés afin d'être utilisés comme agent détartrant, anti-corrosif, agent complexant dans le textile, fertilisant ou encore comme adoucisseurs d'eau.

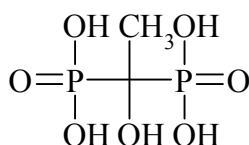


Schéma 1 : Structure de l'EHBP ou étidronate

Ce n'est que durant ces quarante dernières années que les bisphosphonates ont été utilisés comme médicaments et en particulier dans le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux. Ce fort intérêt pour les bisphosphonates fit suite à des études *in vitro* menées sur des pyrophosphates inorganiques¹ qui possèdent les propriétés d'inhiber la formation, l'agrégation, la croissance et la dissolution des cristaux d'apatite. *In vivo*, les pyrophosphates ne conservent pas ses propriétés, conséquence de leur hydrolyse par les pyrophosphatases.

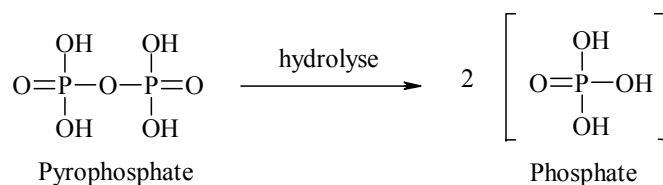


Schéma 2 : Hydrolyse des pyrophosphates

Les BPs sont des analogues stables des pyrophosphates, pour lesquels la liaison P-O-P est remplacée par une liaison P-C-P capable de résister à une hydrolyse enzymatique, tout en conservant les mêmes propriétés vis à vis des cristaux d'apatite^{2,3}.

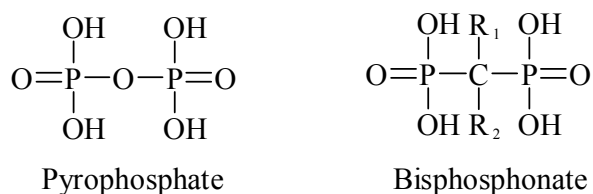


Schéma 3 : Structure chimique du pyrophosphate et du bisphosphonate

Grâce à cette propriété de cibler l'os, les BPs sont utilisés en scintigraphie osseuse sous forme de complexe avec le technitium 99, ils sont également utilisés dans le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux tels que l'ostéoporose, la maladie de Paget ou l'hypercalcémie. D'autres applications de ces composés sont étudiées tels que leur activité antivirale, anti-parasitaire ainsi que leur activité anti-tumorale.

Sans se vouloir exhaustifs, les paragraphes suivant résument les principales voies d'obtention des gem-bisphosphonates.

I- Formation de bisphosphonate à partir d'acides carboxyliques ou de ses dérivés

1) Méthodes classiques

La synthèse de bisphosphonates, la plus décrite et la plus utilisée industriellement (méthode Merck), correspond à la réaction entre un acide carboxylique et un mélange d'acide phosphoreux et de trichlorure de phosphore⁴. Après avoir chauffé à 100°C pendant plusieurs heures, la réaction est hydrolysée sous conditions acides. (Schéma 4).

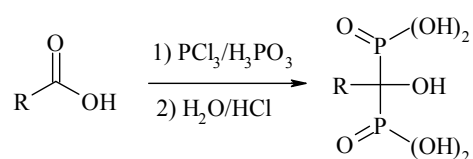


Schéma 4 : Synthèse de BPs à partir d'un acide carboxylique.

Cette méthode, bien que très utilisée, possède des inconvénients. Tout d'abord, les conditions opératoires drastiques de cette réaction ne sont pas compatibles avec des substrats fragiles. De plus, l'extraction du bisphosphonate du milieu réactionnel est souvent délicate.

Cette méthode s'applique également avec des composés comportant une fonction nitrile⁵ (Schéma 5). Dans ce cas le produit final possède une fonction amine primaire en position α des deux groupements phosphonates.

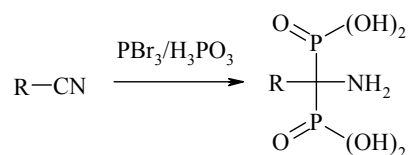


Schéma 5 : Synthèse de BPs à partir de nitrile.

2) Préparation par l'intermédiaire d'un α -cétophosphonate

Les BPs peuvent également être préparés à partir d' α -cétophosphonates. Ces derniers sont synthétisés par la réaction de Michaelis-Arbusov qui consiste à faire réagir un trialkyl phosphite $\text{P}(\text{OR})_3$ avec un chlorure d'acide. Cette réaction peut se réaliser avec une grande variété de trialkylphosphites et de chlorure d'acides (aliphatique ou aromatique), permettant d'obtenir l' α -cétophosphonate souhaité avec de bons rendements.

L'ester bisphosphonique est ensuite obtenu par réaction de l' α -cétophosphonate avec un dialkyl phosphite (Schéma 6). Cette réaction se réalise soit en milieu basique, soit à haute température.

L'étape de déalkylation est ensuite réalisée soit par hydrolyse acide, soit par traitement par le bromotriméthylsilane suivi d'une méthanolyse⁶.

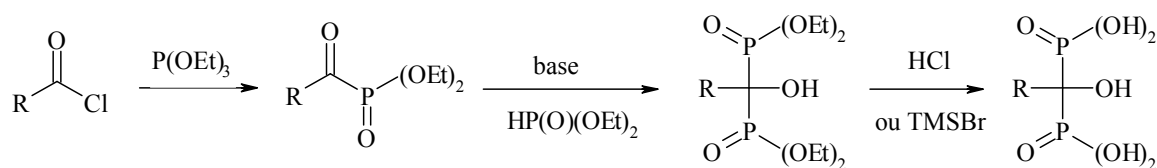


Schéma 6 : Synthèse de l'acide 1-hydroxyalkylidènebisphosphonique.

Cette méthode pose tout de même le problème de l'instabilité de l'ester bisphosphonique qui peut, en milieu basique ou à haute température (conditions requises lors de cette réaction), se réarranger en phosphonophosphate (Schéma 7)⁷.

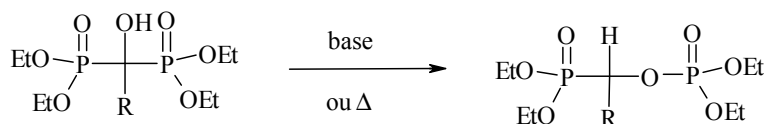


Schéma 7 : Réarrangement de l'hydroxy-1,1-bisphosphonate en phosphonophosphate

Plus récemment, cette réaction a été améliorée par l'équipe du Pr. M. Lecouvey, en utilisant du tris(triméthylsilyl)phosphite à la place du trialkylphosphite, ce qui permet d'accéder directement à l'acide bisphosphonique avec une étape de déprotection réalisée *in situ* (Schéma 8)⁸. Cette

synthèse se fait en une seule étape et dans des conditions douces permettant d'obtenir aussi bien des bisphosphonates avec une chaîne aliphatique ou aromatique.

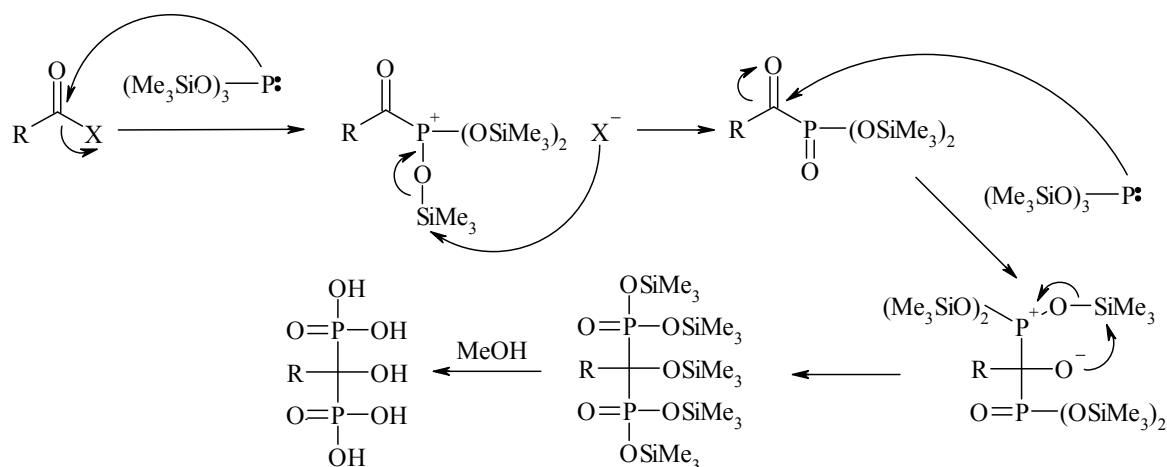


Schéma 8 : Mécanisme de la réaction entre le tris(triméthylsilyl)phosphite et un chlorure d'acyle.

Cette réaction a été étendue à l'utilisation de substrats anhydrides⁹ et s'applique également à la préparation d'acide bisphosphonique partiellement estérifié en utilisant de façon séquentielle 2 phosphites de nature différentes^{10,11} (Schéma 9).

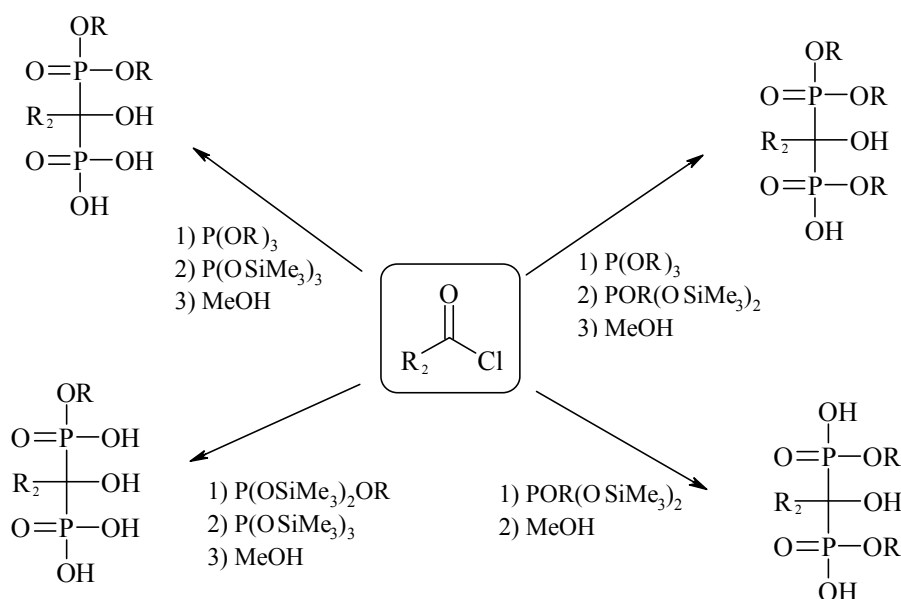


Schéma 9 : Etendue de la réaction

II- Formation de bisphosphonate à partir d'aldéhyde

Une autre méthode de préparation de BPs utilise l'addition d'un dialkylphosphite sur un aldéhyde¹² en présence de base permettant d'obtenir le 1-hydroxyalkylphosphonate (ou le 1-hydroxyarylphosphonate) correspondant (Schéma 10). Ce dernier réagit ensuite avec le chlorure de

mésyle afin de former un bon groupe partant, qui peut alors être substitué facilement par un deuxième équivalent de dialkylphosphite en présence d'une base afin de former le bisphosphonate souhaité.

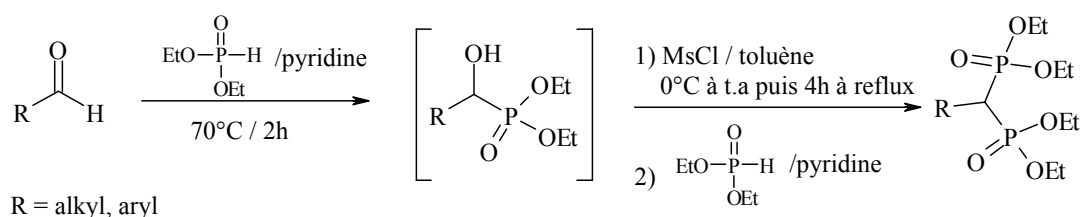


Schéma 10 : Préparation de bisphosphonate à partir d'un aldéhyde

Cette méthode peut se réaliser en un seul pot, et est applicable aux aldéhydes aliphatiques et aromatiques.

III-Synthèse par phosphonoalkylation

Les BPs peuvent également être obtenus par condensation d'un phosphonate α -lithié sur un halogénophosphate^{13,14}. La réaction se réalise en deux étapes. Dans un premier temps, il est nécessaire de générer le carbanion en position α du groupement phosphonate par action du butyllithium ou de la LDA, puis de condenser le dérivé lithié obtenu sur le chlorophosphate de diéthyle (par exemple).

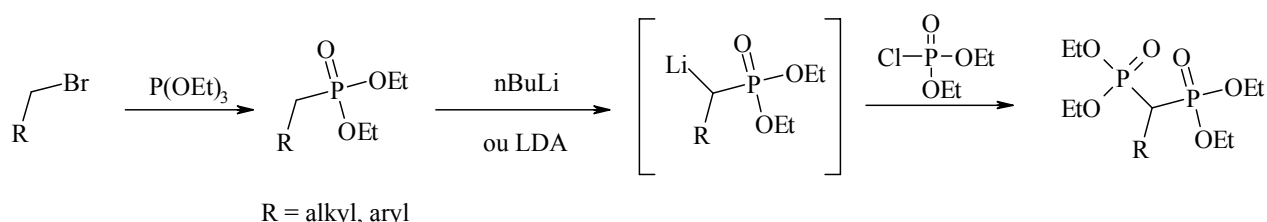


Schéma 11 : Préparation de bisphosphonate par phosphonoalkylation d'un halogénophosphate

Cette voie de synthèse peut également permettre de préparer des fonctions phosphonate/phosphine oxyde, en utilisant l'oxyde de chlorodiphénylphosphine en remplacement du chlorophosphate de diéthyle.

Il est important de noter que cette réaction doit être réalisée avec deux équivalents de base, car il existe un échange acido-basique entre le carbanion du monophosphonate et le bisphosphonate formé.

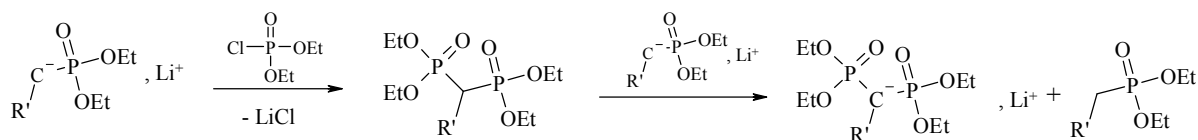


Schéma 12 : Echange acido-basique entre le phosphonate et le bisphosphonate

Par cette méthode, il est également possible de former des alcoxyméthane bisphosphonates¹⁵. Dans ce cas la synthèse la plus utilisée pour préparer les alcoxyméthane phosphonate de départ^{16,17} consiste à faire réagir l'alcoxy-4-chlorophenoxyméthane **a** avec du triéthylphosphite en présence de tétrachlorure de titane (Schéma 13). Le composé **a** est obtenu par réaction entre l'alcoolate de sodium et le 1-chloro-4-chlorométhoxybenzène.

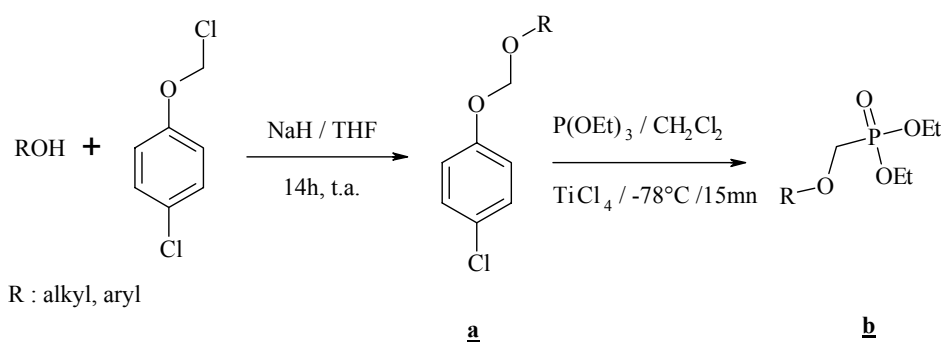


Schéma 13 : Préparation d'alcoxyméthane phosphonate

Cette réaction est applicable aux alcools aliphatiques et aromatiques, et permet d'obtenir les composés souhaités avec des rendements modérés à bons.

IV- Utilisation de synthons portant le motif bisphosphonate

Les BPs peuvent également être préparés en utilisant des précurseurs portant le motif bisphosphonate.

1) Synthèse à partir du méthylène bisphosphonate

L'alkylation du méthylène bisphosphonate est l'une des méthodes les plus décrites^{18,19}. Elle consiste à faire réagir le méthylènebisphosphonate avec un dérivé halogéné en présence d'une base, cette réaction est souvent suivie d'une étape de déprotection soit en milieu acide, soit par traitement par le bromotriméthylsilane afin d'obtenir l'acide bisphosphonique correspondant (Schéma 14).

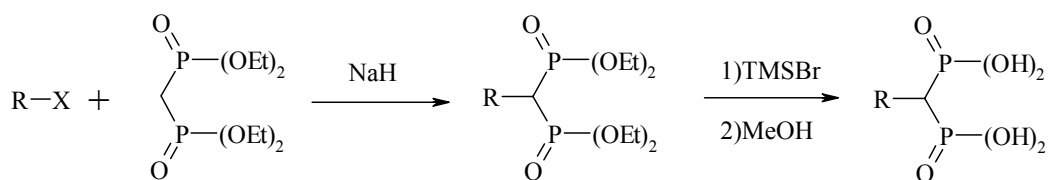


Schéma 14 : Synthèse d'acide bisphosphonique par alkylation du motif méthylène bis-phosphonate.

Le méthylène bisphosphonate peut également réagir avec un aldéhyde en présence de TiCl_4 et de *N*-méthylmorpholine (Schéma 15)²⁰. Cette condensation de type Knoevenagel se réalise avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques. La réduction de la double liaison générée suite à cette étape peut se réaliser aisément par des hydrures.

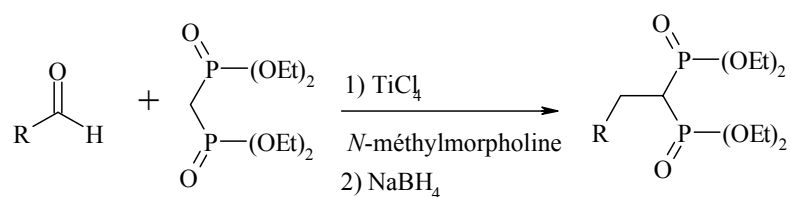


Schéma 15 : Synthèse de bisphosphonates par condensation de Knoevenagel

2) Synthèse par l'intermédiaire de bisphosphonoéthylène

Une autre voie de synthèse classique, consiste à utiliser le bisphosphonoéthylène comme synthon pour ensuite synthétiser des bisphosphonates par addition de Michael²¹.

Cet accepteur de Michael peut être préparé par condensation du formaldéhyde avec le méthylène bisphosphonate (Schéma 16).

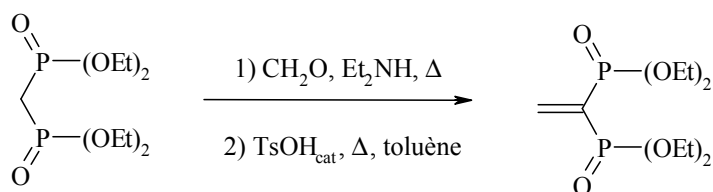


Schéma 16 : Synthèse du bisphosphonoéthylène.

Le dérivé bisphosphonoéthylène réagit alors facilement, *via* sa double liaison activée, avec une gamme de divers nucléophiles tels que les amines, des dérivés lithiés ou des organomagnésiens²². Il est également possible de fonctionnaliser le carbanion formé, suite à l'addition de Michael, avec un agent d'halogénéation comme le *N*-chlorosuccinimide (NCS) (Schéma 17)²¹.

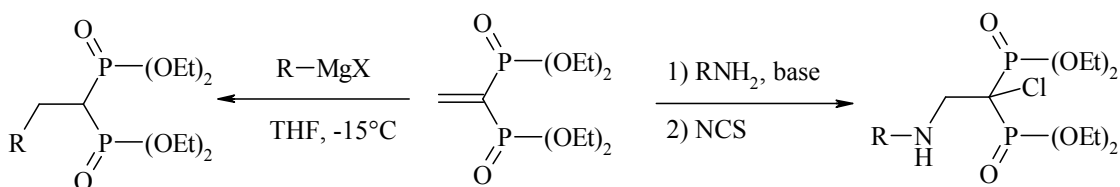


Schéma 17 : Synthèse de BPs par réaction de Michael sur le bisphosphonoéthylène

3) Synthèse par l'intermédiaire d'un précurseur portant une fonction acide

Les BPs peuvent être préparés par un couplage entre une amine (ou un alcool) et un synthon portant à la fois le motif bisphosphonate et une fonction acide.

Le précurseur peut être préparé par simple alkylation du méthylène bisphosphonate par le bromoacétate d'éthyle en présence d'une base, suivi d'une étape de saponification.

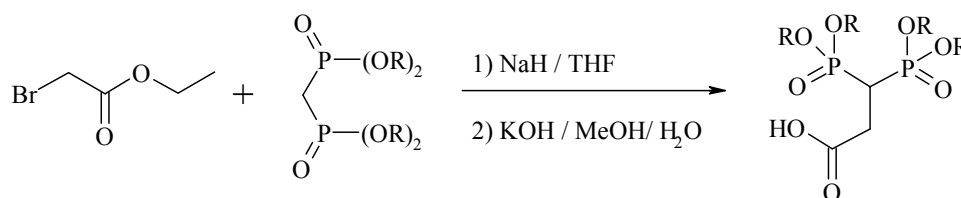


Schéma 18 : Préparation du précurseur portant une fonction acide

L'homologue du précurseur précédent possédant un carbone supplémentaire, peut être préparé à partir du bisphosphonoéthylène par une réaction d'addition de Michael avec le malonate de diéthyle²³. Le composé **a** obtenu est ensuite saponifié, le diacide correspondant est décarboxylé, après acidification, par chauffage afin d'obtenir l'acide souhaité **b**.

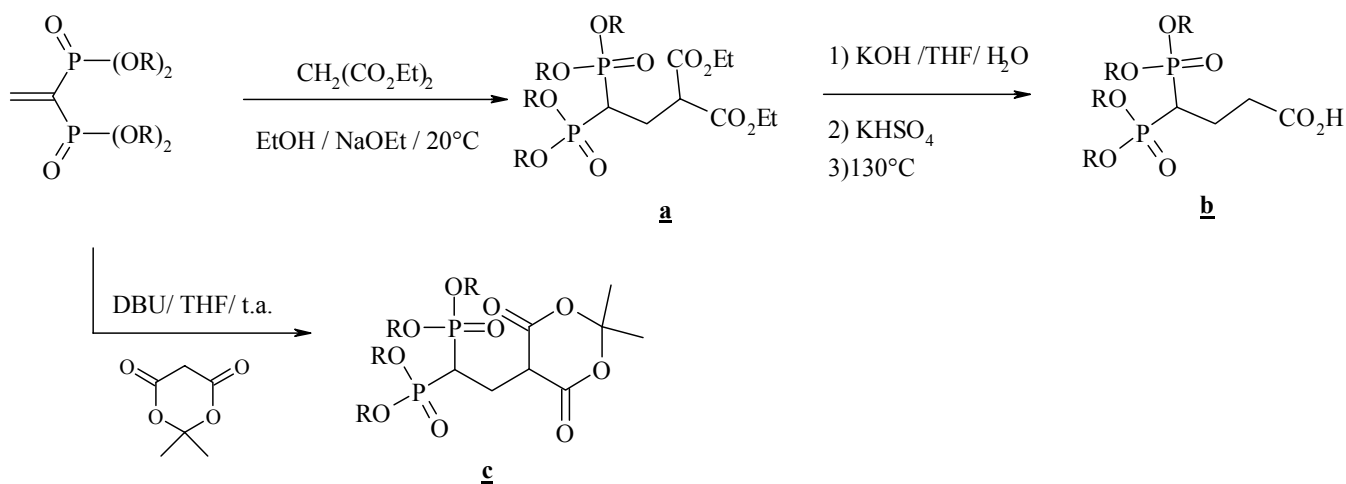


Schéma 19 : Préparation de précurseurs portant une fonction acide

Un analogue de l'acide carboxylique **b** est également décrit, il possède une fonction acide carboxylique activée masquée sous la forme d'acide de Meldrum²⁵. Ce composé **c** est préparé par réaction entre le bisphosphonoéthylène et l'acide de Meldrum en présence de DBU, réagit directement en présence d'amine pour générer un lien amide et libérer de l'acétone et du CO₂ comme seuls produits secondaires.

Ces synthons sont ensuite couplés avec une amine ou un alcool dans les conditions classiques de couplage²⁴. Cette méthode est souvent retenue lors de projets visant à véhiculer une drogue vers le squelette. Cette stratégie a notamment été adoptée pour la libération d'hormones stéroïdiennes dans l'os dans le cadre du traitement de l'ostéoporose (Schéma 20)²⁵.

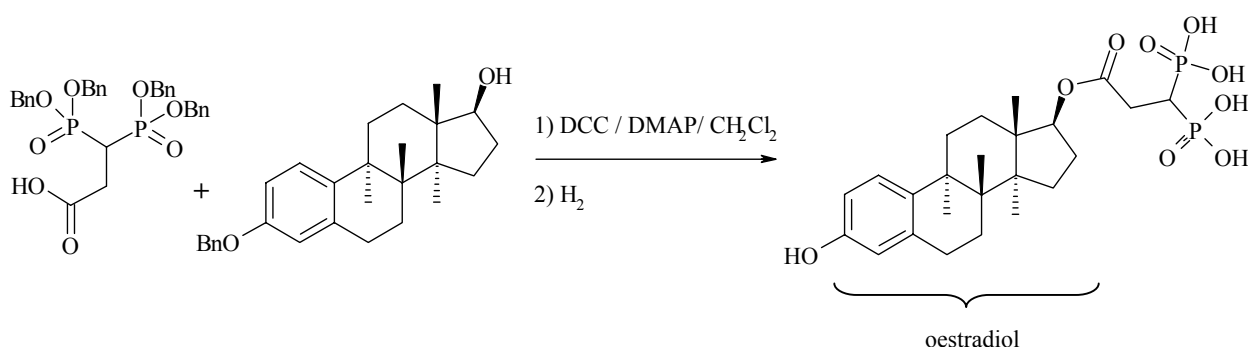


Schéma 20 : Synthèse d'acide bisphosphonique par couplage entre l'oestradiol et un précurseur bisphosphoré portant une fonction acide

4) Synthèse par l'intermédiaire d'un précurseur portant une fonction amine

Une autre voie de synthèse est décrite utilisant un couplage peptidique, mais cette fois-ci entre un acide (ou chlorure d'acide) et un synthon portant à la fois le motif bisphosphonate et une fonction amine.

Ce synthon est préparé à partir du bisphosphonoéthylène par une réaction de condensation de Michael avec le nitrométhane^{23,26}, suivi de la réduction de la fonction nitro en amine.

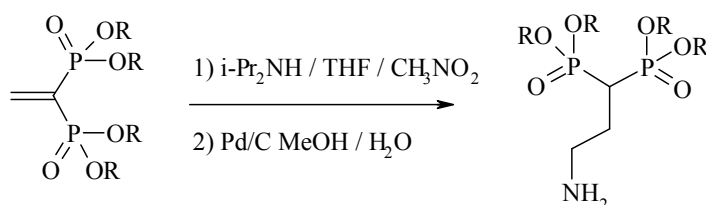


Schéma 21 : Préparation du précurseur

Ce synthon est ensuite couplé avec un acide ou un chlorure d'acide dans les conditions classiques de couplage peptidique^{27,28}.

Le composé **c** est obtenu par alkylation du tétraéthyl-bisphosphonométhylène par le 2-(2-bromo-ethyl)-1,3-dioxolane, suivi de l'étape d'hydrolyse de l'acétal afin d'obtenir l'aldéhyde correspondant.

Et pour finir le composé **d** est synthétisé par addition de Michael du magnésien obtenu à partir de **a**, sur le bisphosphonoéthylène, suivi de l'étape d'hydrolyse.

L'amination réductrice entre ces précurseurs et une amine (ou polyamine) est alors réalisée en présence de NaBH₃CN.

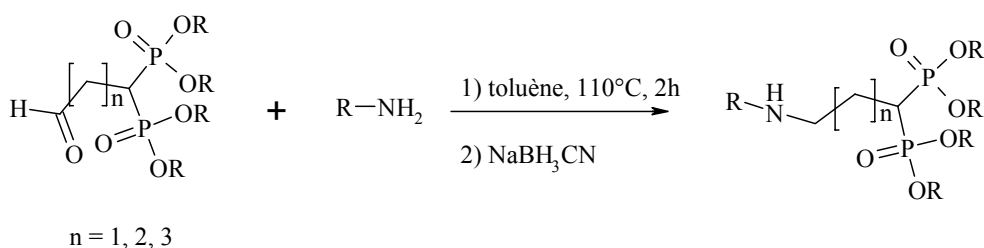


Schéma 24 : Préparation de BPs par amination réductrice

V- Réaction de couplage au palladium

Les bisphosphonates peuvent être obtenus par une réaction de couplage catalysée au palladium, entre un dialkylphosphite et un éther d'énol protégé α -substitué par un groupement phosphonate (Schéma 25)³⁰.

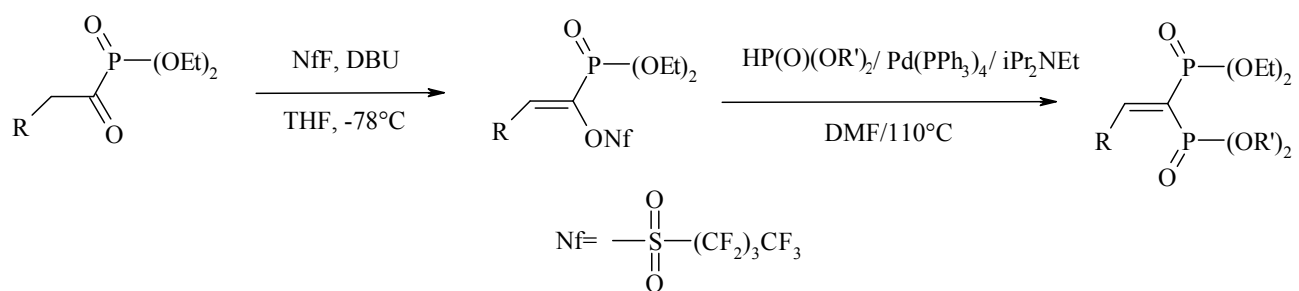


Schéma 25 : Synthèse de bisphosphonates par couplage au palladium

Cette méthode se limite aux substrats avec R=H ou alkyle en raison des difficultés de préparation des phosphonovinyl nonaflates dans le cas où R=Ar³¹

VI-Synthèse d'amino-méthylènebisphosphonate

1) Réaction Classique

Cette autre famille de bisphosphonate, que sont les amino-méthylènebisphosphonate, a été décrite par l'équipe de Solodicho. Ils peuvent être préparés par réaction entre une amine primaire et l'orthoformate d'éthyle en présence d'un excès de dialkyl-phosphite. Cette réaction, apparentée à la réaction de Mannich, permet d'obtenir en une étape des tétralkyl bisphosphonates qui peuvent par la suite être déprotégés en milieu acide concentré (Schéma 26).

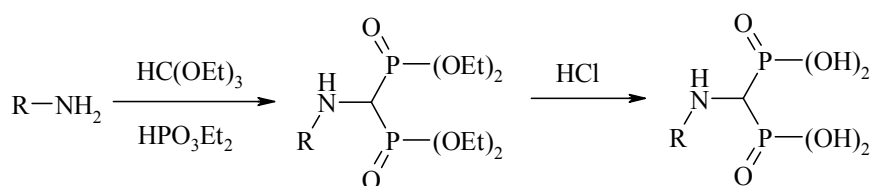
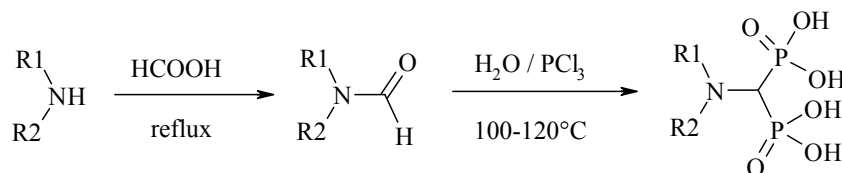


Schéma 26 : Synthèse d'aminobisphosphonates.

Cette réaction peut également être adaptée à la synthèse de bisphosphinate en remplaçant la dialkylphosphite par un H-phosphinate.

2) Préparation à partir de formamide

Plus récemment, une autre méthode de préparation de ces composés a été décrite permettant d'obtenir directement l'acide phosphonique correspondant³². Cette réaction consiste à faire réagir une amine primaire ou secondaire avec de l'acide formique afin d'obtenir le formamide correspondant. Ce dernier peut directement réagir avec le trichlorure de phosphore, sans purification, pour former l'acide aminométhylène bisphosphonique souhaité.



R1 = alkyle, aryl
R2 = H, alkyle

Schéma 27 : Synthèse d'acide aminométhylène bisphosphonique

Cette réaction peut être réalisée avec des amines primaires ou secondaires, avec des rendements modérés à bons. Mais n'est pas réalisable avec des amines trop encombrées comme la di-isopropylamine, ou sensibles aux conditions réactionnelles.

Dans les parties suivantes seront présentées les nouvelles voies d'accès aux bisphosphonates que nous avons développé afin de préparer, dans une première partie des complexants de l'uranium et dans une seconde partie des composés possédant une activité antitumorale.

Partie 2

Développement de ligands puissants
de l'ion uranyle

Chapitre 1 : Généralités sur la décorporation de l'ion uranyle

Depuis sa découverte par Klaproth en 1789 jusqu'à la mise en évidence de sa radioactivité en 1896 par Henri Becquerel, l'uranium avait comme principal débouché industriel celui de la faïence et de la céramique pour lesquelles il servait à la préparation de pigments jaune, orange et vert. A partir de 1939, l'uranium dont l'isotope ^{235}U est le seul noyau fissile naturel, est devenu l'un des éléments les plus importants pour l'activité humaine.

I- L'uranium dans l'industrie et l'environnement

Il est important dans un premier temps de considérer les sources naturelles ou artificielles d'uranium ainsi que leurs formes chimiques.

1) L'uranium dans l'environnement

L'uranium, le métal le plus lourd présent sur terre, est largement répandu dans la nature³⁵. La plus grande partie de l'uranium se trouve dans la croûte terrestre à hauteur de 2 à 4 ppm. L'uranium est également présent dans l'eau des rivières (entre 0.02 et 6 $\mu\text{g/L}$) et dans l'eau de mer (3.3 $\mu\text{g/L}$) qui constitue le plus grand réservoir naturel (4,5.10¹² kg).

Les principaux gisements d'uranium se trouvent au Canada, aux Etats Unis, en Afrique du Sud et en Australie. Les minerais d'uranium les plus courants sont sous forme d'oxydes d'uranium UO_x ($x=2-2,5$) appelés uranite et pitchblende. En 1997, les ressources mondiales d'uranium se montaient à 2,53 millions de tonnes.

Dans les sols poreux, l'uranium est présent sous la forme d'ion uranyle UO_2^{2+} . Cet ion est susceptible de s'associer avec la matière organique, les carbonates, les phosphates ou les sulfates. Les acides humiques et fulviques, résultant de la décomposition des végétaux, représentent les sites les plus efficaces pour la fixation de l'uranium.³⁶

Du fait de la présence d'uranium dans les sols, toutes les plantes et donc les animaux en contiennent. De l'uranium pénètre donc régulièrement dans le corps humain par ingestion ou par inhalation. L'incorporation quotidienne à partir de l'air inhalé est très faible, de l'ordre de 1 ng, et l'apport par ingestion (aliments et eau) est de l'ordre de 1 à 3 μg par jour. La quantité contenue dans le corps humain, essentiellement dans le squelette, est d'environ 90 μg .

2) L'uranium dans l'industrie

L'uranium trouve de nombreuses applications civiles et militaires. Bien sûr les propriétés de fission de ^{235}U sont à l'origine de la production d'énergie nucléaire contrôlée (centrale nucléaire) ou non contrôlée (arme atomique). La haute densité de ce métal ainsi que son point de fusion élevé (uranium appauvri en ^{235}U dans ce cas) sont également mises à profit pour le blindage des chars d'assaut, les munitions antichars, les missiles et autres projectiles.

L'industrie de l'uranium est en fait en pleine croissance. Chaque année, des milliers de tonnes d'uranium sont chimiquement produites et enrichies.^{37,38} Le besoin en uranium des réacteurs dans le monde en l'année 2010 a été estimé à 67000 tonnes/an. Si la sécurité dans les installations impliquées dans l'industrie de l'uranium est considérée comme excellente, plusieurs accidents se sont tout de même produits dans le passé.^{39,40,41} Lors de tels accidents, le risque radiologique peut être significatif car le personnel est amené à manipuler des sources enrichies en ^{232}U , ^{233}U , ^{234}U , et ^{235}U notamment lors des étapes de retraitement.

L'ensemble des opérations qui consistent, à partir du minerai d'uranium, à obtenir l' UOx , composé d'oxyde d'uranium moyennement enrichi (3 à 5% d'uranium 235 fissile) constitue ce que l'on appelle le cycle du combustible.

Des procédés complexes et multi-étapes du cycle du combustible,^{42, 43} nous pouvons retenir que de nombreuses formes d'uranium sont produites et manipulées par le personnel de l'industrie nucléaire. Ces formes ont des propriétés physico-chimiques très différentes et donc des dangers différents. La solubilité aqueuse des différentes formes d'uranium est un paramètre important, de celui-ci dépend la transférabilité biologique des espèces. Ces principales espèces chimiques sont les suivantes :

- formes solubles : $\text{UO}_2(\text{SO}_4)_n^{(2n-2)-}$, $\text{UO}_2(\text{CO}_3)_n^{(2n-2)-}$ produits lors de la première étape du traitement chimique du minerai ; $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$.
- formes non ou peu solubles : UF_4 ; UO_2 ; UO_3 ; U_3O_8 (principale forme retrouvée après l'explosion d'une munition à base d'uranium appauvri) ; $(\text{NH}_4)_2\text{U}_2\text{O}_7$ (Yellow cake).
- Formes « réactives » : l'uranium métal (pyrophorique) réagit avec l'eau pour donner UO_2 et H_2 ; UF_6 réagit avec H_2O pour donner UO_2F_2 (soluble).

Trois types d'uranium UOx , variant selon leur compositions isotopiques, sont produits industriellement: l'uranium appauvri ($\sim 0.2\%$ ^{235}U), uranium moyennement enrichi (3-5%

^{235}U) utilisé dans les réacteurs nucléaires et l'uranium fortement enrichi ($> 85\% \text{ }^{235}\text{U}$) qui est utilisé dans la construction des armes nucléaires.

II- Données pharmacologiques, toxicologiques et de bio-distribution de l'uranium

Avant d'envisager tout traitement décorporant, il paraît essentiel de connaître la nature de la toxicité de l'uranium, ainsi que la bio-distribution de celui-ci selon ses différentes formes chimiques.

Ce paragraphe traite donc des interactions uranium-organisme et a pour but de tenter de répondre à ces questions sans prétendre à l'exhaustivité.

1) Facteurs influençant la toxicité de l'uranium

Comme tout toxique, la bio-distribution et la toxicité de l'uranium sont déterminées par deux facteurs principaux : la nature du contaminant et le mode de contamination.

a) Nature du contaminant

Il est important de différencier les deux principaux types de toxicité de l'uranium :

- La toxicité chimique qui agit sur tous les organes cibles.
- La toxicité radio-induite, liée aux propriétés d'émetteur α et γ des isotopes 233 et 235 de l'uranium qui concerne les organes de stockage.

Ainsi la composition isotopique et la forme chimique du contaminant sont les facteurs principaux influençant la toxicité de l'uranium. Lors de contamination par de l'uranium appauvri par exemple seule la toxicité chimique du métal sera prise en compte.

La forme chimique de l'uranium détermine son absorption corporelle et donc influence fortement sur sa toxicité. Sur ce point, la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) a défini trois classes de composés en fonction de leurs cinétiques d'absorption (Tableau 1)⁴⁴

Tableau 1. Formes chimiques de l'uranium classées selon le type de cinétique d'absorption.

Type de composé (selon CIPR)	Type F	Type M	Type S
Solubilité	Rapide	Modérée	Lente
Cinétique d'absorption	< 0.5 jour	50 jours	500 jours
Composés	UF_6 ; UO_2F_2 ; $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$	UO_3 ; UF_4 ; UCl_4	UO_2 ; U_3O_8

Les composés fortement transférables (type F) vont rapidement être absorbés et se déposer sur les différents organes cibles alors que les formes faiblement transférables (type S) vont séjourner longtemps sur le lieu de la contamination. A titre d'exemple, lors de contamination par ingestion la dose à laquelle se manifeste une toxicité rénale est 50 fois plus faible pour une forme de type F que pour un composé de type S.

b) Les modes de contamination

On peut différencier quatre voies d'entrées principales de l'uranium dans l'organisme :

- les voies aériennes, lors d'inhalation de poussières, aérosols ou gaz contenant des composés ou particules d'uranium.
- les voies digestives, lors d'ingestion d'aliments contaminés.
- la voie sanguine, lors d'une blessure accidentelle.
- la voie cutanée, lors de contact avec la peau.

En fonction de ces modes de contamination, le chemin biologique de l'uranium sera différent.

Contamination par inhalation^{45,46,47}

Les voies aériennes sont la principale porte d'entrée dans l'organisme des radionucléides, que ce soit sous forme de poussières (oxydes de l'uranium), aérosol ou gaz (hexafluorure d'uranium). Le devenir du contaminant inhalé dans les poumons est fortement conditionné par ses paramètres physiques tels que : l'état physique (gaz, liquide, solide), la forme physico-chimique (degré d'oxydation et solubilité), la granulométrie et l'aspect de surface pour les solides.

Suite à une inhalation de particules, l'uranium se dépose en partie sur le larynx, la trachée et les bronches par l'intermédiaire du mucus. Un mécanisme naturel pousse ce mucus jusqu'à la gorge où il est avalé. La participation d'un tel mécanisme est proportionnelle à la granulométrie et à la forme cristalline des particules. Plus ces particules sont petites et plus elles pénétreront en profondeur dans le poumon limitant leur rejet par les voies digestives. Une particule dont le diamètre est inférieur à 10 µm peut pénétrer dans les alvéoles pulmonaires.

Les composés de type F ou M (voir Tableau 1) sont en général rapidement transférés dans le sang sous forme d'ion uranyle (cinétique de transfert de quelques minutes à quelques jours) et développent leur toxicité chimique au niveau rénal essentiellement. En revanche, les composés peu solubles comme U₃O₈ ou UO₂ ont une rétention pulmonaire très importante. Dans ce cas, la toxicité radio-induite est un véritable danger et peut mener à terme à des cancers.

Contamination par ingestion^{48,49,50}

L'absorption d'uranium par le système digestif se réalise essentiellement au niveau intestinal. Les études menées chez l'homme ont montré que cette absorption est très faible (de 1 à 2,4%) pour les formes solubles de l'uranium. Cette absorption est 10 à 100 fois plus faible pour les formes peu solubles telles que U_3O_8 et UO_2 . L'uranium qui n'a pas été absorbé est éliminé dans les fèces en 24 h. La toxicité de l'uranium lors d'une contamination par ingestion est donc très faible, la DL_{50} (chez le rongeur) est de l'ordre de 114-136 μ g/kg⁵¹.

Contamination suite à une blessure⁴⁷

Lors d'une blessure, les produits solubles vont très rapidement entrer dans la circulation sanguine. L'absorption est en général complète au bout de 24 h. Pour les produits moyennement ou peu soluble, comme les particules métalliques de munitions à base d'uranium appauvri, l'entrée de l'uranium dans la circulation sanguine est graduelle. Pour ce genre de contamination le lavage des plaies par une solution contenant un agent chélatant de l'uranium peut s'avérer intéressant.

Contamination par voie cutanée⁵²

Le contact avec la peau de formes solubles constitue une voie d'entrée de l'uranium dans le corps humain. Des expériences menées chez l'animal ont montré que l'application des formes solubles d'uranyle peut provoquer une toxicité rénale pouvant mener à la mort de l'animal.⁵³ En revanche, les formes insolubles n'induisent pas d'effets toxiques lorsque celles-ci sont appliquées sur la peau. Dans ce dernier cas, un simple lavage est susceptible d'éliminer tout risque d'intoxication.

2) Bio-distribution de l'uranium

Bien qu'il existe, comme nous l'avons vu plus haut, différentes formes chimiques de contaminant, en milieu biologique l'uranium dissous est présent uniquement sous forme d'ion uranyle UO_2^{2+} de valence VI.

Quelque soit le mode de contamination l'uranium soluble est principalement véhiculé par le sang. Des données obtenues en laboratoire chez l'animal⁵⁴ montrent qu'une fraction substantielle de l'uranium dans le plasma (50 à 60%) est associé avec des molécules de faible poids moléculaire comme les carbonates ($\log \beta_0 = 21,6$) et les citrates ($\log \beta_0 = 8,7$), et environ 40% sont liés à des protéines plasmatiques dont principalement la transférine ($\log \beta_0 = 16$) et l'albumine.⁵⁵

L'uranium entrant dans le sang est très rapidement transféré dans le fluide extracellulaire puis distribué dans les organes cibles ou excrété par l'urine. Ainsi seulement 25% de l'uranium injecté chez l'homme, sous forme de nitrate d'uranyle, est présent dans le sang après 5 min, 5% après 5 h, 1% après 20 h et moins de 0.5% après 100 h. Environ 65% de l'uranium est éliminé par l'urine au bout de 24h, 10% de plus dans les 5 jours suivant. L'élimination par les fèces est en revanche très faible (moins de 1%).

Seulement 1 à 2% d'uranium s'accumule dans le foie, les principaux organes cibles de l'uranium chez l'homme sont en fait les **reins** (12 à 25% après 1 jour) et l'**os** (10 à 36%), les paragraphes suivant décrivent plus spécifiquement la rétention, l'élimination et la toxicité de l'uranium sur ces deux organes.

a) Rétention, élimination et toxicité de l'uranium dans les reins.

La principale voie d'élimination de l'uranium se fait par les reins. En conséquence, ce sont les organes les plus touchés par sa toxicité. A faible dose, une intoxication par l'uranium est surtout marquée par une insuffisance rénale. A plus forte dose, on constate des atteintes marquées des fonctions rénales. Notamment, une concentration massive d'uranium dans les cellules tubulaires provoque des lésions membranaires conduisant rapidement à la mort des cellules concernées et à un désordre des phénomènes de réabsorption siégeant au niveau du rein.⁶²

L'uranium, transporté par le sang, arrive dans le rein au niveau des unités de filtration que sont les néphrons. L'uranium y pénètre essentiellement sous forme d'uranyle tricarbonaté. Les variations de pH observées notamment au niveau du tubule proximal sont responsables de la dissociation de ce complexe, instable en milieu acide. L'uranium ainsi libéré va s'associer avec de nouveaux ligands circulant tel que l'ion phosphate ou se déposer sur les tissus. Les événements moléculaires consécutifs à cette libération d'uranyle dans les reins sont encore mal connus. Il semble toutefois relativement bien établi que l'uranium complexé sous forme de phosphate d'uranyle se fixe sur les membranes cellulaires, une partie pénètre alors en intracellulaire probablement par endocytose. Lorsque l'uranium est entré dans la cellule il est accumulé par les lysosomes sous forme de cristaux de phosphate de l'uranium. Cette accumulation provoque la destruction du lysosome, l'uranium migre alors vers d'autres compartiments cellulaires tels que le cytoplasme, les mitochondries et le noyau. L'ensemble de ces phénomènes est la cause de morts cellulaires observées au niveau du tubule proximal.

Tout ou partie de ces effets nocifs peuvent être diminués par l'utilisation d'un agent décorporant. Des données biologiques que nous venons d'énoncer, il apparaît clairement que pour avoir une action bénéfique au niveau rénal, le ligand devra former un complexe stable en milieu

acide (jusqu'à pH 5) et éventuellement être capable de pénétrer dans la cellule pour espérer une dissolution des cristaux de phosphates d'uranyle.

b) Rétention, élimination et toxicité de l'uranium sur l'os. ^{20,21,56}

L'os est le principal site de fixation et d'accumulation à long terme de l'uranium. Plusieurs mois après une contamination la quasi totalité de l'uranium se trouve sur cet organe. On estime que environ 15% de l'uranium entrant dans la circulation sanguine est stocké dans les os. Cette fixation est rapide, 30 minutes après contamination une partie importante est déjà fixée dans le squelette. Le comportement de l'uranium dans le squelette est relativement similaire à celui des alcalino-terreux. L'ion UO_2^{2+} s'échange avec l'ion Ca^{2+} à la surface de l'os plus précisément au niveau de l'hydroxyapatite de formule générale $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. L'uranium se dépose uniformément sur toutes les surfaces osseuses mais est plus particulièrement concentré sur les aires de croissance. Dans la zone accumulatrice d'uranium les risques de cancer radio-induit sont importants.⁵⁷ Certaines études *in vitro* menées sur des cellules d'ostéoblastes humains ont montré que la présence d'uranium induisait la formation de cellules cancéreuses.⁵⁸

Un ligand susceptible d'éliminer l'uranium stocké sur l'os devra posséder de très fortes propriétés de complexation car il est admis que les structures uranyle-hydroxyapatite sont très solides. Enfin, le traitement décorporant devra être administré avant que l'uranium se trouve dans la zone osseuse non échangeable.

En conclusion de cette partie, les risques les plus importants pour la santé sont les suivants :

- **Insuffisance rénale** due aux formes solubles suite à une contamination par blessure ou inhalation.
- **Cancer de l'os** dû à l'accumulation des formes solubles suite à une contamination par blessure ou inhalation.
- **Cancer du poumon** dû au dépôt prolongé de formes insolubles suite à une contamination par inhalation.

III- Etat des connaissances sur les traitements décorporants de l'uranium

L'espèce d'uranium présente *in vivo* est la forme UO_2^{2+} ou ion uranyle, elle adopte une géométrie de coordination équatoriale pouvant être de 4, 5 ou 6 (Figure 1) avec toutefois une préférence pour le mode de coordination 5. Le requis structural d'un bon uranophile sera donc la présence de fonctions complexantes assurant ces types de coordination dans le plan équatorial. L'ion uranyle est considéré comme un acide « dur » selon la théorie de Pearson⁵⁹. Les fonctions complexantes permettant une forte coordination de ce cation sont donc les bases « dures » et plus particulièrement les fonctions oxygénées.

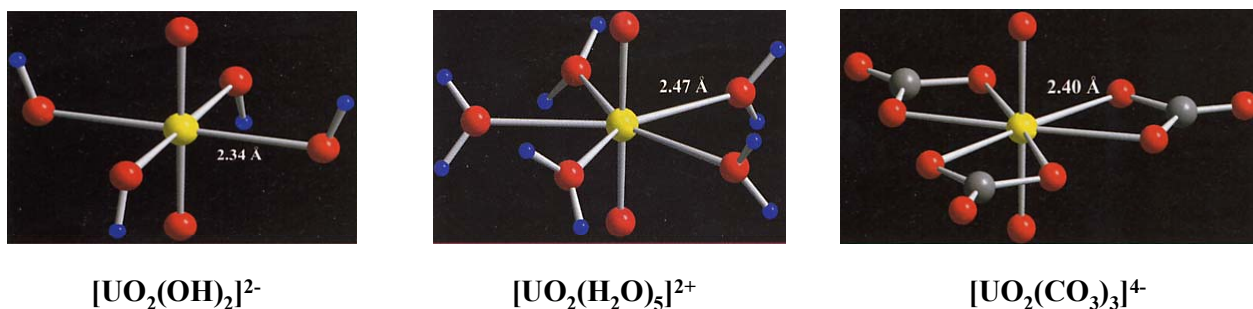


Figure 1 : Différents modes de coordination de l'ion uranyle (complexes obtenus par modélisation).

Les premiers ligands testés en tant que décorporants potentiels sont des ligands dit « incomplets » c'est à dire formant des complexes 2 : 1 ou 3 : 1 (L : M), le premier composé testé étant l'ion carbonate.

La formation de complexes entre l'uranyle et le carbonate dans le sang ($\text{UO}_2(\text{CO}_3)_3$, Figure 1) est connue depuis de nombreuses années, ainsi les premiers essais de décorporation de l'uranium ont été entrepris dès 1916 chez le chien contaminé par l'administration de carbonate. Une relative efficacité du traitement avait alors été observée^{60,61}. Plus tard, pendant la seconde guerre mondiale, d'autres expériences ont révélé que les résultats de décorporation étaient réellement significatifs lorsque le carbonate était administré de façon préventive⁶². De nombreuses autres études ont par la suite montré que, pour espérer une efficacité, l'administration du carbonate devait être massive et très rapide, en fait quelques minutes après la contamination. De nos jours ce traitement, perfusion de 250 mL d'une solution de 1,4% de bicarbonate de sodium, est toujours recommandé et ceci malgré sa faible efficacité²⁹.

Face à ce manque de traitement efficace, différentes équipes ont entrepris des recherches dans le but de développer de nouveaux ligands de l'uranyle avec l'espoir d'en faire des décorporants. Le groupe de K. N. Raymond et P. W. Durbin (université de Berkeley en étroite collaboration avec Los Alamos) fût un acteur majeur de ces recherches. La stratégie adoptée par ce groupe consistait à tester directement *in vivo* les ligands issus de synthèse sans forcément

déterminer au préalable leurs propriétés complexantes par des études *in vitro*^{63, 64}. D'autres équipes comme celles de A. S. Gopaland (nouveau Mexique), G. N. Stradling (U. K.)⁶⁵, M. H. Napoli et E. Ansoberlo (institut de Protection et de Sureté Nucléaire, France)³⁰ en collaboration avec R. Burgada (université Pierre et Marie Curie, France)⁶⁶ se sont également penchées sur ce problème. Ainsi de nombreux ligands tels que les acides polyamino-carboxyliques, les acides polyamino-phosphoriques, des dérivés phénoliques ou d'hydroxypyridones ont été synthétisés et leurs efficacités décorporantes évaluées.

Le déroulement des évaluations biologiques se fait de la manière suivante :

- Contamination de ou des animaux par injection d'un isotope de l'uranium dont l'activité spécifique est suffisamment élevée pour permettre un comptage de radioactivité (souvent ²³³U).

- Injection du ligand (en général quelques minutes après contamination)

- Récolte des excréta

- Sacrifice de l'animal et comptage de la radioactivité dans les organes.

De façon parallèle des animaux sont contaminés par la même source d'uranium mais ne sont pas traités, ces animaux servent de témoin à l'expérience.

Ce paragraphe tente de résumer les expériences de décorporation de l'uranium *in vivo*, parmi les plus représentatives, qui ont été réalisées. Nous présenterons ces résultats de manière comparative de façon à mieux visualiser l'efficacité décorporante des différentes familles de ligands étudiées.

Les résultats seront exprimés par le rapport (**R**) entre la quantité d'uranium retrouvée dans les animaux traités sur celle retrouvée dans les animaux témoins (non traités). Ce rapport sera donné sur le corps entier et sur les organes cibles (rein et l'os).

$$R = (U_{\text{animal traité}} / U_{\text{animal témoin}}) \times 100$$

Une valeur de **R** inférieure à 100 traduira une activité décorporante : si R=50 par exemple, cela signifie que la moitié de l'uranium a été éliminé suite au traitement décorporant. Toute valeur supérieure à 100 sera le reflet d'une augmentation de la quantité d'uranium sur l'organe étudié due à l'administration de ligand.

Cette étude bibliographique n'est pas facile car les conditions de traitement (sel d'uranyle, dose, moment et durée du traitement) sont souvent différentes d'une étude à l'autre.

Les expériences réalisées *in vivo* posent aussi le délicat problème du modèle animal. La grande majorité des recherches a été réalisée chez le rat ou la souris. Or la variabilité individuelle et inter-espèces de l'efficacité d'un même agent décorporant peut être importante, la bio-distribution de l'uranium également.

1) Acides poly-amino-carboxyliques

Les acides poly-aminocarboxyliques tels que EDTA et DTPA (Schéma 30), de part leurs relatives efficacités dans des traitements visant à la décorporation d'autres métaux « durs » comme le plutonium, ont très vite été considérés comme des candidats décorporants possibles en cas de contamination par l'uranium.

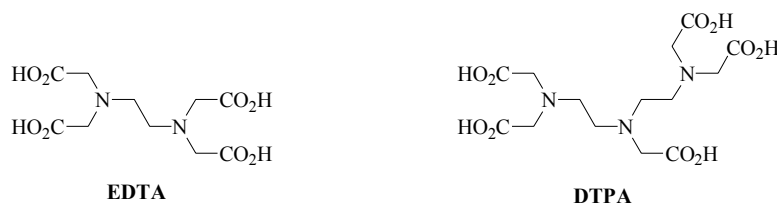


Schéma 30 : Structures de composés EDTA et DTPA.

En raison du manque de sélectivité, ces ligands ont souvent été administrés sous forme de sels de calcium ou de zinc lors des traitements décorporants. L'ensemble des expériences *in vivo* menées avec ces composés est décevant, l'efficacité décorporante est très faible, les résultats les plus significatifs concernent la réduction du taux de mortalité après injection massive d'uranium chez le rat et la souris suite au traitement par 160 équivalents (par rapport à la dose d'uranyle injectée) de $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ ou $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$.⁶⁷

Une légère augmentation de l'excrétion urinaire a également été observée, dans certaines conditions, lors des traitements par $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$.⁶⁸

De façon générale il est admis que le bénéfice sanitaire de ce traitement est inférieur aux effets secondaires.

2) Acides poly-phosphoriques

L'affinité de l'uranyle pour les acides phosphoriques est connue depuis longtemps. La forte fixation de l'uranyle dans les os se fait justement par complexation avec les phosphates de l'hydroxyapatite.

En raison de leur acidité, les acides phosphoriques sont déprotonés en milieu biologique ce qui constitue un autre avantage.

Les premiers essais menés avec des composés poly-phosphatés ayant été infructueux,⁶⁹ en raison de leur instabilité à l'hydrolyse, les recherches se sont orientées essentiellement sur les composés de type phosphonate dont la liaison C-P permet d'assurer la stabilité en milieu biologique. Ces produits ont montré une certaine efficacité décorporante en particulier lors de traitement précoces.^{66,70}

Les structures et les résultats biologiques d'une partie de ces composés sont présentés dans le Schéma 31 et la Figure 2

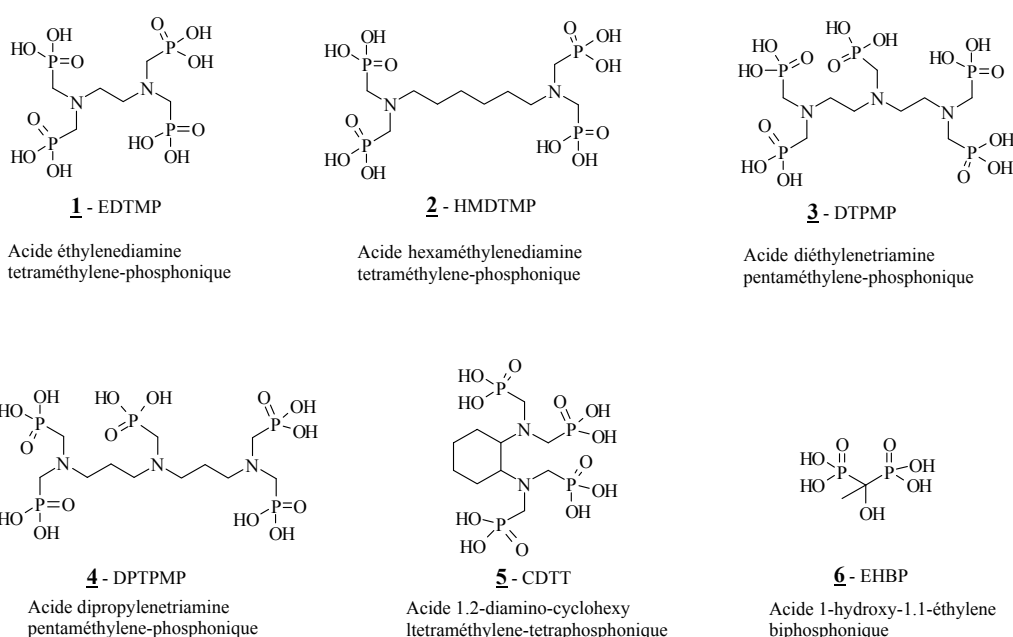


Schéma 31 : Structures d'acides poly-phosphoniques montrant une activité décorporante significative.

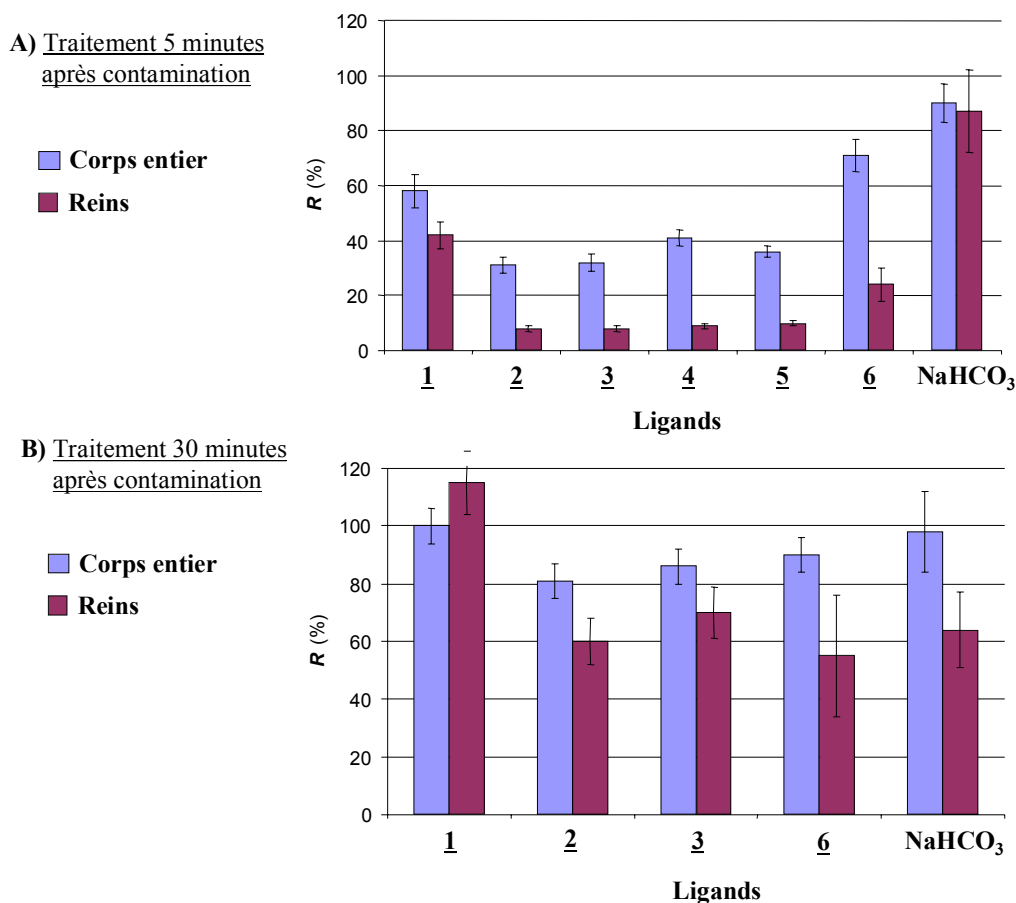


Figure 2 : Efficacité décorporante de différents acides poly-phosphoniques sur le rat

Conditions : Animal : rats (mâles) 200 g ; Contamination : $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 0.02 $\mu\text{moles/kg}$; Traitement : injection des ligands à 300 $\mu\text{moles/kg}$, 5 minutes A) ou 30 minutes B) après contamination. Rapport Ligand/ UO_2^{2+} = 15000. Mesure de la radioactivité 4 jours après contamination. Pourcentage d'uranium retrouvé dans les animaux témoins : reins (9.9%) ; corps entier (27.3%). Avec $R = (\text{U}_{\text{animal traité}} / \text{U}_{\text{animal témoin}}) \times 100$.

De ces résultats, on peut globalement constater que la plupart des acides phosphoniques testés montrent une efficacité notable en cas de traitement très précoce (5 min après contamination). Cette efficacité se traduit par une diminution de plus de 60 % de l'uranium retenu par le corps des animaux traités par les composés 2, 3, 4 et 5 par exemple. L'efficacité de ces composés au niveau du rein est également remarquable. On peut aussi noter l'effet de l'espacement entre les fonctions complexantes lorsque l'on compare les résultats obtenus avec les composés 1 et 2. Il est probable que le ligand 1 ne complexe pas efficacement l'uranyle en raison d'un écartement trop faible entre les groupements phosphonates.

Par contre, un traitement légèrement différé (30 minutes après contamination) se traduit par une chute importante de l'efficacité décorporante de ces composés. Cette observation semble montrer que ces ligands forment un complexe avec l'uranyle sanguin, celui-ci est suffisamment stable et éliminable pour réduire le dépôt du métal sur ses organes cibles. En revanche, les ligands testés ne permettent pas d'éliminer l'uranyle lorsqu'il est déjà fixé dans les organes.

Il faut remarquer également que les doses de ligands administrées sont massives. Ceci a été possible en raison de la faible toxicité de ces composés mais relativise les résultats obtenus.

3) Phénols et Catéchols

La première utilisation de dérivés phénoliques comme décorporant de l'uranium remonte à 1983 avec les travaux de M.A. Basinger⁷¹. Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet bénéfique d'un traitement décorporant par ce type de composés sur le taux de survie de rats après contamination par des doses mortelles d'acétate d'uranyle $UO_2(OAc)_2$ ($DL_{50} = 20$ mg/kg) . Les structures des composés testés sont présentées dans le Schéma 32.

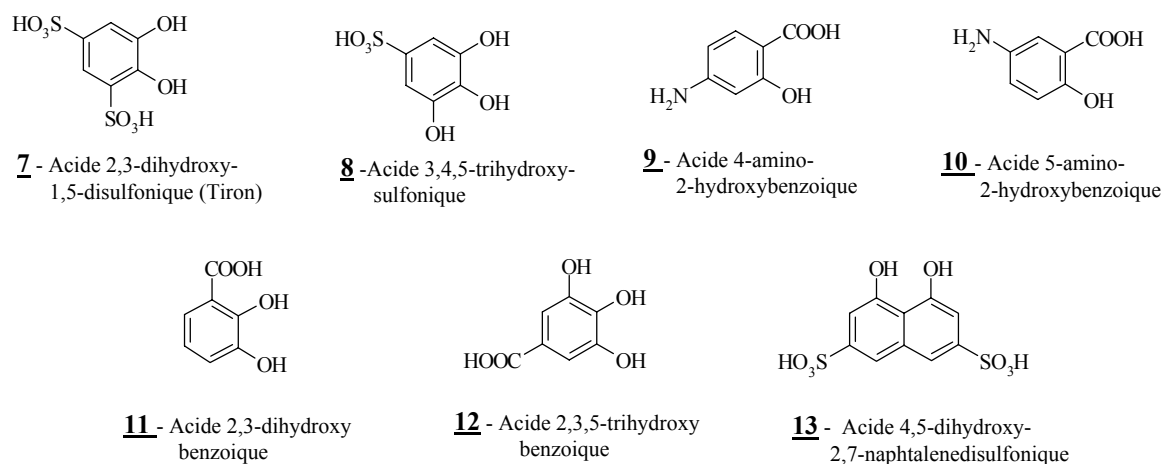


Schéma 32 : Structures de dérivés de catéchols testés en tant de décorporants.

Les résultats biologiques (Tableau 2) ont montré que le Tiron **7** est l'antidote le plus efficace parmi les composés testés.

Tableau 2 : Taux de survie de rat contaminés par des doses de 40 mg/kg de $UO_2(OAc)_2$. Traitement par des doses répétées de ligand (10 eq. par rapport à $UO_2(OAc)_2$) 20 min, 1h et 3h après contamination.

Ligand	Sans (témoins)	DTPA	7	8	10
Survivants	0/20	0/20	17/20	8/20	11/20

Ce travail a été poursuivi par J.L. Domingo et. al.^{65,66,72} avec cette fois une étude plus détaillée sur l'effet de ces ligands en fonction du moment de l'administration du traitement (Figure 3).

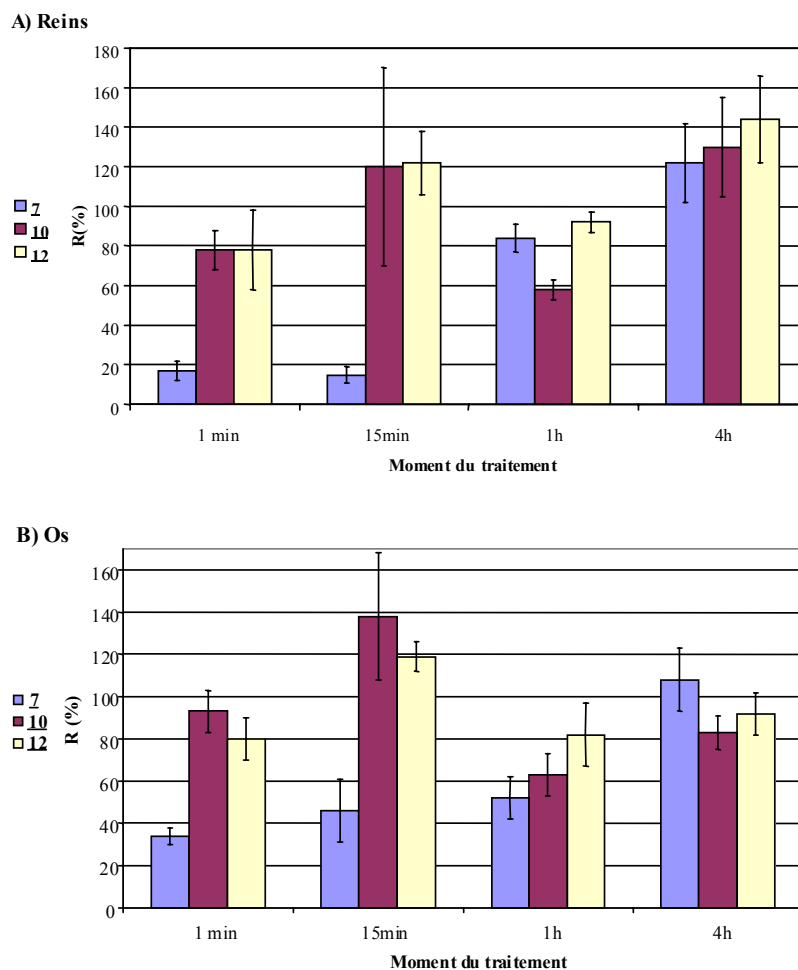


Figure 3 : Efficacité décorporante rénale A) et osseuse B) de différents dérivés phénoliques chez le rat. Conditions : Animal : souris (mâles) 25g ; Contamination : $UO_2(OAc)_2$ 14 μ moles/kg; Traitement : injection des ligands à une dose correspondant à 25% de la DL_{50} . Mesure de la radioactivité 4 jours après contamination. Avec $R = (U_{\text{animal traité}} / U_{\text{animal témoin}}) \times 100$.

Tous les chélates ont été testés avec une quantité égale à 25% de leurs DL_{50} . Cette étude confirme que le Tiron **7** présente des activités supérieures aux autres ligands testés. L'efficacité décorporante est effective si l'administration du ligand est effectuée dans les 15 premières minutes qui suivent la contamination. Il faut toutefois noter que cette expérience *in vivo* a été réalisée dans des conditions extrêmes de contamination, la concentration en uranyle injectée est en effet énorme ce qui est loin de refléter la réalité des risques d'intoxication par l'uranium.

Les composés catéchols présentés dans ce paragraphe sont des ligands « incomplets » dans le sens qu'ils ne forment pas de complexe M:L de type 1:1. On peut donc raisonnablement s'attendre à ce que des ligands porteurs d'au moins deux fonctions équivalentes à celle du Tiron **7** présentent de meilleures aptitudes à la chélation *in vivo* de l'uranyle et peut être de meilleures performances décorporantes.

4) Analogues de siderophores ^{73,74}

Une grande partie des ligands conçus pour la séquestration du Fe^{3+} , dont il existe une littérature très abondante, a été développée en s'inspirant des ligands naturels que l'on appelle sidérophores.

Les sidérophores sont pour la plupart des entités comportant plusieurs unités chélatantes de type hydroxamate ou catéchol, ce sont donc des ligands polydentés.

Bon nombre de chercheurs se sont inspirés de la structure de ces composés pour concevoir de nouveaux ligands du fer mais également d'autres acides durs comme les actinides : Pu(IV), Am(III), Np(IV), Th(IV) et U(VI).

Un certain nombre de ligands bi-, tri- et tetra-dentés par des fonctions hydroxy-pyridones et catéchols ont été synthétisés par l'équipe de K.N Raymond puis évalués *in vivo* par l'équipe de P. W. Durbin.

La majorité de ces ligands possède des fonctions catéchols (CAM) comme certains sidérophores, ou des fonctions N-hydroxypyridinones (HOPO). Les synthèses de ces ligands se sont effectuées par couplage peptidique des unités chélatantes sur des amines bi-, tri- et tetrapodales (Schéma 33 et Schéma 34).

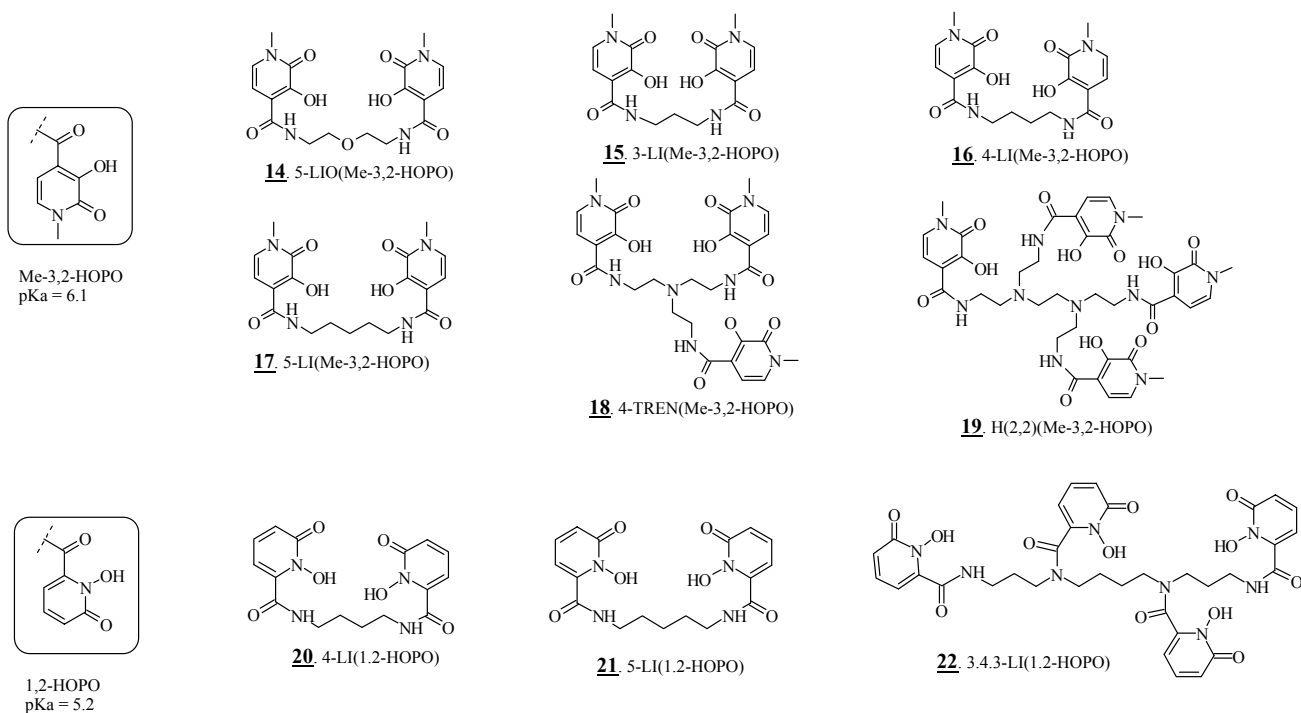


Schéma 33 : Structures de ligands polydentés comportant plusieurs unités hydroxy-pyridone (HOPO).

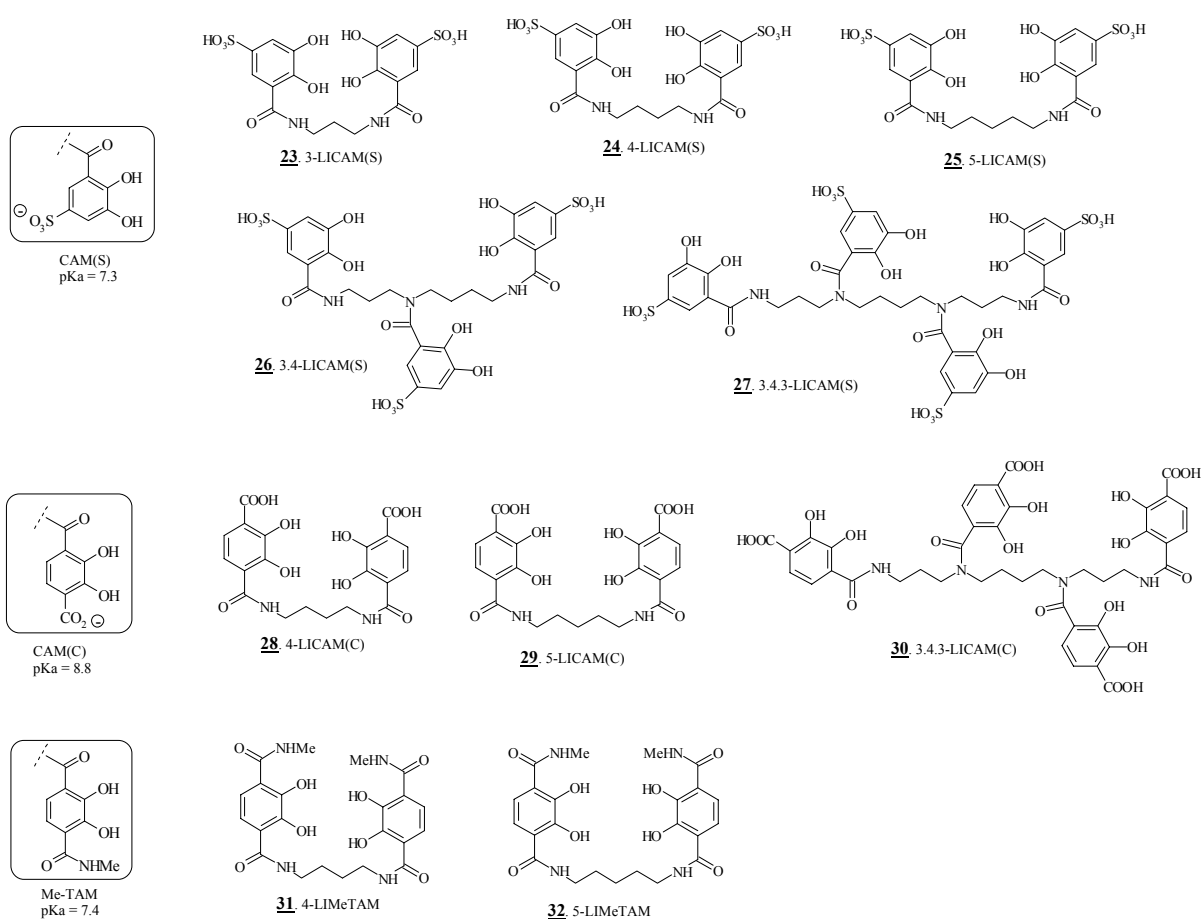


Schéma 34 : Structures de ligands polydentés comportant plusieurs unités catéchol.

Les expériences menées *in vivo* avec ces composés ont conduit à de bonnes efficacités décorporantes de l'uranium, probablement les plus probantes décrites dans la littérature. Certains de ces ligands permettent d'augmenter de plus de la moitié l'excrétion de l'uranium (Figure 4).

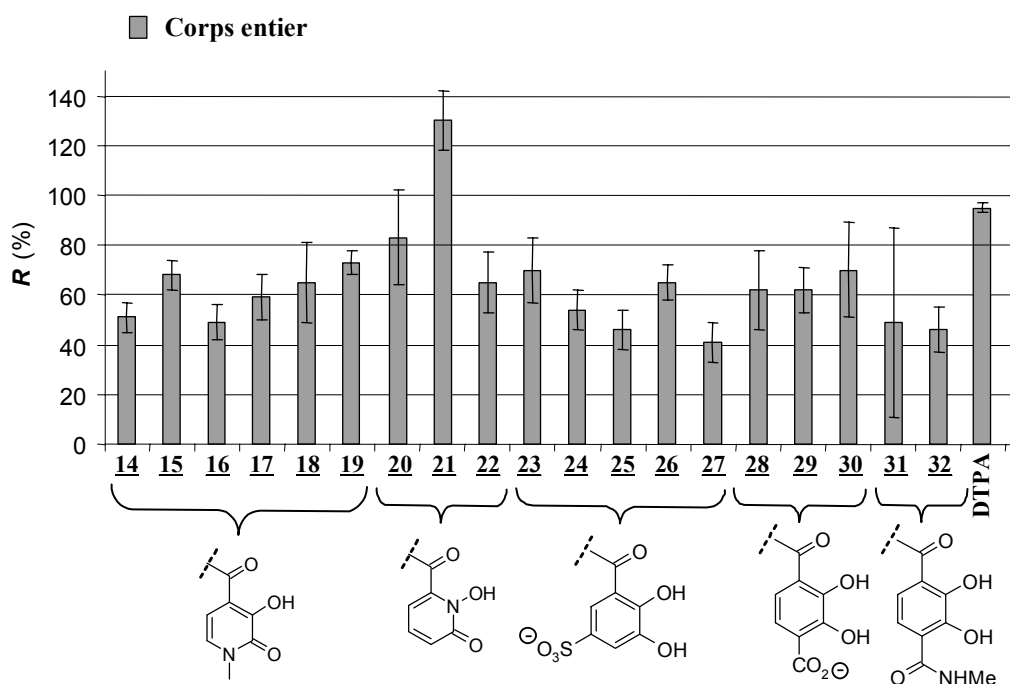


Figure 4 : Efficacité décorporante de différents ligands polydentés comportant des unités hydroxy-pyridone ou catéchol chez la souris. Conditions : Contamination : $^{235}\text{UO}_2\text{Cl}_2$ (0.33 $\mu\text{moles/kg}$) ; Traitement : injection IP des ligands à 30 $\mu\text{moles/kg}$, 3 minutes après contamination. Rapport Ligand/ UO_2^{2+} = 90. Mesure de la radioactivité 24 heures après contamination. Nombre de souris : 5 traitées, 5 témoins. Pourcentage d'uranium retrouvé dans les animaux témoins : corps entier (37%). Avec $R = (U_{\text{animal traité}} / U_{\text{animal témoin}}) \times 100$.

A l'exception du composé **21**, qui pour une raison inconnue augmente la rétention du contaminant, tous les composés testés par injection de façon précoce (3 minutes après contamination) ont eu un effet bénéfique sur l'excrétion de l'uranyle.

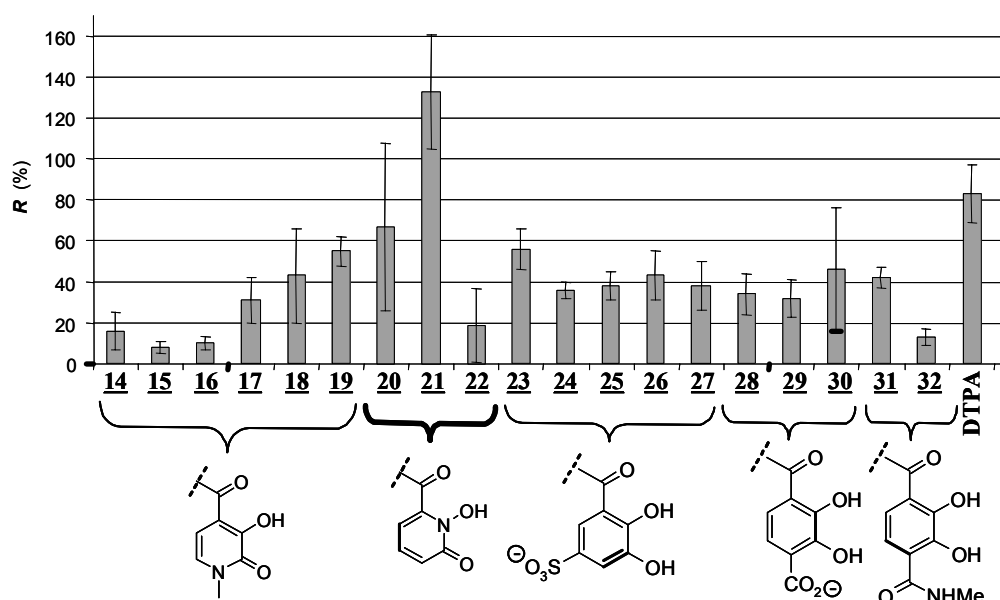
Il est difficile à ce stade de sélectionner un ligand particulier, beaucoup ayant des activités similaires.

Toutefois, il est intéressant de noter qu'il n'y a pas d'effet particulier relié à la denticité du ligand : les efficacités des composés **17** (dipode), **18** (tripode) et **19** (tétrapode) ou **25** (dipode) et **27** (tétrapode) sont similaires par exemple.

Ceci suggère que les entités dipodales sont suffisantes pour complexer efficacement l'ion uranyle *in vivo*. Des études *in vitro* de complexation de UO_2^{2+} par ces ligands ont confirmé la formation d'un complexe M:L de type 1:1⁷⁵. Les auteurs se sont donc focalisés sur ces types composés dipodaux.

Une étude plus détaillée de l'efficacité décorporante au niveau des organes cibles a permis de différencier deux modes d'action de ces ligands (Figure 5 A et B)

A) Rein



B) Os

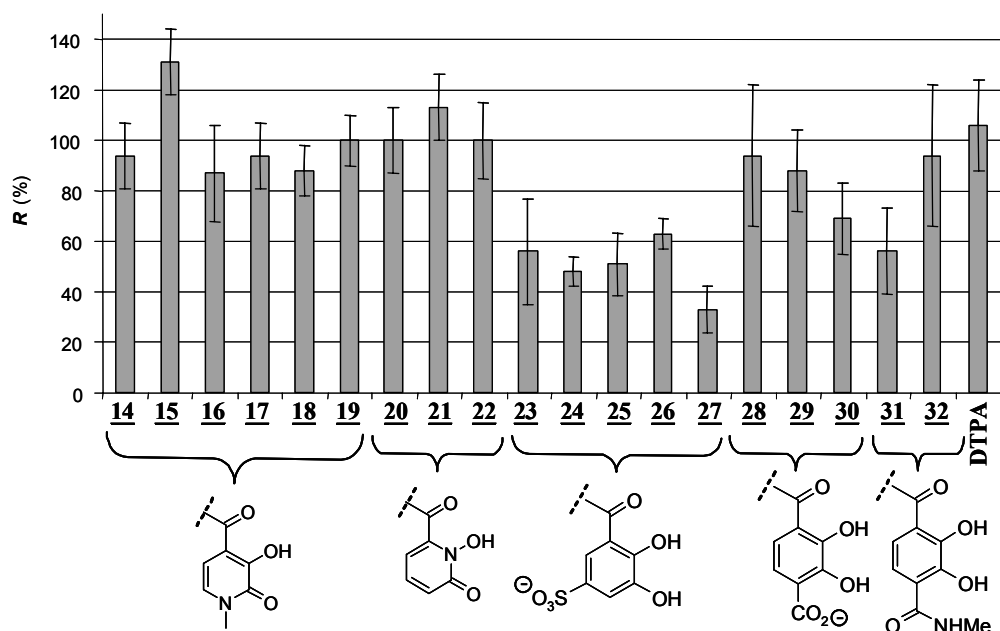


Figure 5 : Efficacité décorporante rénale A) et osseuse B) de différents ligands polydentés comportant des unités hydroxy-pyridone ou catéchol chez la souris. Conditions : Contamination : $^{233}\text{UO}_2\text{Cl}_2$ (0.33 $\mu\text{moles/kg}$) ; Traitement : injection IP des ligands à 30 $\mu\text{moles/kg}$, 3 minutes après contamination. Rapport Ligand/ UO_2^{2+} = 90. Mesure de la radioactivité 24 heures après contamination. Nombre de souris : 5 traitées, 5 témoins. Pourcentage d'uranium retrouvé dans les animaux témoins : reins (18%), squelette (16%). Avec $R = (U_{\text{animal traité}} / U_{\text{animal témoin}}) \times 100$.

La Figure 5A montre clairement que l'efficacité décorporante de ces ligands s'établit essentiellement au niveau rénal. Les ligands porteurs de fonctions de type Me-3,2-HOPO tels que **14**, **15** et **16** mais aussi les composés **22** et **32** y sont particulièrement efficaces. En revanche, la diminution de la quantité d'uranium fixée au niveau de l'os n'est observée que sur un seul type de ligand, ceux comprenant des unités catéchols et en particulier des fonctions CAM(S).

Il y a donc deux types de ligands se différenciant par le mode d'action : les ligands de type Me-3,2-HOPO agissant préférentiellement sur le rein et les ligands de type CAM(S) agissant

préférentiellement sur le squelette. Il est alors possible d'envisager un traitement décorporant consistant à administrer un mélange de deux ligands dans l'espoir d'observer un effet synergique.

Une étude préalable de toxicité a révélé que, contrairement à la majorité des autres ligands, deux composés : **14** et **25** sont très peu toxiques (pas de toxicité aiguë observée quelque soit la dose). Des études *in vivo* ont été à nouveau entreprises en injectant cette fois-ci un mélange équimolaire de ces deux ligands (Figure 6).

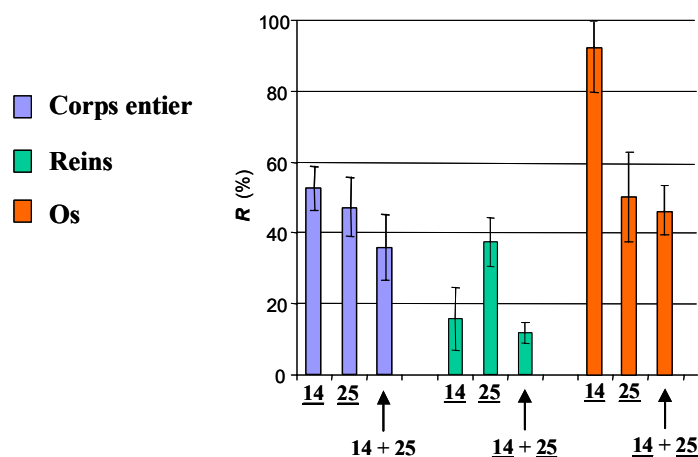


Figure 6 : Effet synergique de deux ligands sur l'efficacité décorporante de l'uranium. Conditions : Contamination : $^{233}\text{UO}_2\text{Cl}_2$ ($0.33 \mu\text{moles/kg}$) ; Traitement : injection IP des ligands à $30 \mu\text{moles/kg}$, 3 minutes après contamination. Rapport Ligand/ $\text{UO}_2^{2+} = 90$. Mesure de la radioactivité 24 heures après contamination. Nombre de souris : 5 traitées, 5 témoins. Pourcentage d'uranium retrouvé dans les animaux témoins : corps entier (37%), reins (18%), squelette (16%). Avec $R = (\text{U}_{\text{animal traité}} / \text{U}_{\text{animal témoin}}) \times 100$.

L'administration du mélange de ces deux composés augmente de façon significative l'excrétion de l'uranyle (~87% au lieu de ~62% pour les témoins). La Figure 6 montre également un effet bénéfique au niveau du rein et du squelette. A notre connaissance il s'agit du meilleur protocole de traitement précoce d'une intoxication par l'uranium.

Un traitement 3 minutes après contamination est toutefois assez loin des conditions réelles d'une intervention. Pour cette raison les auteurs ont évalué l'efficacité de ces ligands lors de traitement plus tardif (1 heure après contamination, Figure 7).

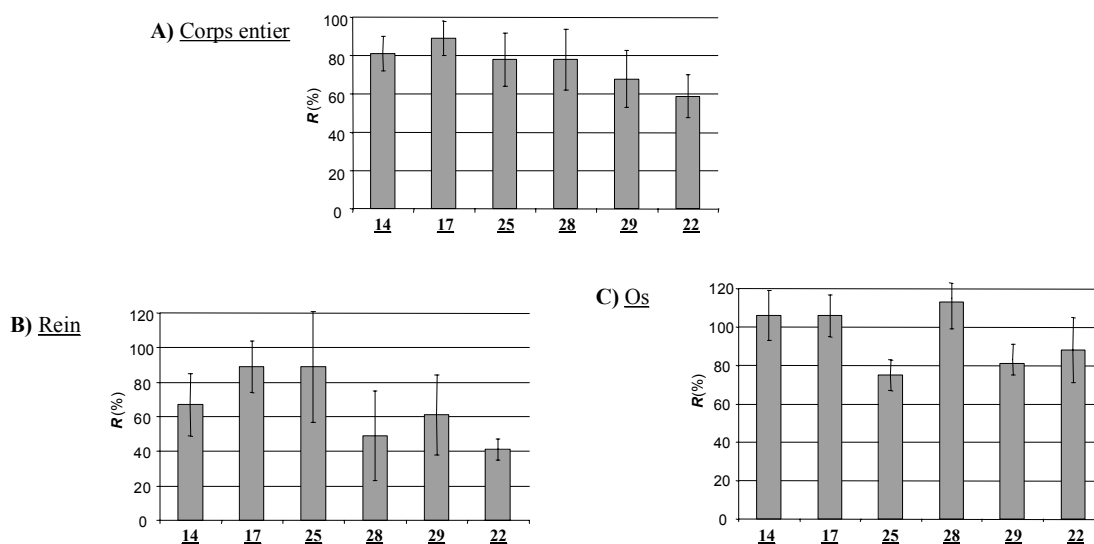


Figure 7 : Efficacité décorporante A) globale ; B) rénale et C) osseuse de différents ligands polydentés comportant des unités hydroxy-pyridone ou catéchol chez la souris. Conditions : Contamination : $^{233}\text{UO}_2\text{Cl}_2$ (0.33 $\mu\text{moles/kg}$) ; Traitement : injection IP des ligands à 30 $\mu\text{moles/kg}$, 1 heure après contamination. Rapport Ligand/ UO_2^{2+} = 90. Mesure de la radioactivité 24 heures après contamination. Nombre de souris : 5 traitées, 5 témoins. Pourcentage d'uranium retrouvé dans les animaux témoins : reins (18%), squelette (16%). Avec $R = (\text{U}_{\text{animal traité}} / \text{U}_{\text{animal témoin}}) \times 100$.

Globalement cette étude montre une perte significative de l'activité lorsque le traitement est tardif.

IV- Conclusions

Nous venons de voir que les ligands les plus efficaces *in vivo* étaient constitués de plusieurs unités chélatrices. Les résultats biologiques obtenus avec le Tiron **7** et le 5-LICAM(S) **25** (ce dernier est plus efficace et à plus basse concentration), par exemple, montrent bien l'intérêt de disposer d'un ligand capable de former un complexe M:L de type 1:1 avec le métal.

De manière générale, même si les recherches sur la mise au point d'agents décorporants de l'uranium ont plus d'un demi siècle, les seuls traitements efficaces à ce jour nécessitent une intervention préventive ou très rapide (dans les 15 minutes après contamination). Ce constat révèle le besoin mais aussi la difficulté du développement de nouveaux ligands susceptibles d'avoir une activité *in vivo*.

Chapitre 2 : Résultats antérieurs obtenus au laboratoire

L'un des objectifs principaux du programme « Décorporation des Actinides » lancé sous l'impulsion du CEA est de rechercher un nouveau traitement thérapeutique potentiellement efficace en cas d'intoxication par l'uranium. Cet objectif est ambitieux compte tenu de la rapidité avec laquelle ce métal atteint ses organes cibles. Dans un tel contexte le candidat décorporant devra être un ligand ayant de nombreuses propriétés remarquables :

- Le ligand doit avoir des constantes d'association avec l'uranium voisines ou supérieures à celles des ligands biologiques (carbonates, transferrine, hydroxyapatite ...).
- La bio-distribution du ligand doit être compatible avec celle de l'uranium (il doit aller sur les organes cibles).
- Le ligand et son complexe ne doivent pas être toxiques.
- Le complexe formé doit être excrétable.

Il est évident qu'un grand nombre de ces propriétés ne peuvent pas être appréhendées de façon prévisible, c'est pourquoi notre premier objectif a été de synthétiser des ligands puissants de l'uranium. Cette propriété est la condition indispensable à la complexation *in vivo* et peut raisonnablement être gérée par le chimiste à l'aide de modes d'évaluation *in vitro*.

I- Une stratégie basée sur le criblage de banque de ligands potentiels

La stratégie la plus souvent retenue pour la préparation de décorporants de métaux comme par exemple le fer, repose sur une conception élaborée du ligand en tenant compte de données initiales tels que la structure des ligands naturels ou la modélisation. La synthèse du ligand choisi est alors entreprise la plupart du temps en séquences multi-étapes. Enfin, le ligand est testé *in vitro* pour ses propriétés de complexation, un nouveau cycle est alors réalisé pour améliorer les propriétés de la molécule.

Cette stratégie dite rationnelle de recherche de nouveaux ligands apparaît risquée dans le cas de l'uranyle. En effet, le nombre de ligands organiques identifiés pour complexer efficacement l'uranyle *in vivo* est relativement faible, de plus peu de constantes thermodynamiques sont décrites et peu de données structurales sont accessibles. En outre, la modélisation de complexes ligands organiques /uranyle est ardue et les recherches menées dans ce sens n'en sont qu'à leurs débuts⁷⁶.

Pour ces différentes raisons, le groupe de K. N. Raymond de l'Université de Berkeley, qui fut le principal acteur de la recherche de décorporants de l'uranyle, opta pour une autre méthode

consistant à préparer différents ligands potentiels de l'uranyle, en s'inspirant de la structure des sidérophores, et de les tester directement *in vivo*. Puis, à la vue des résultats *in vivo*, la structure des ligands est améliorée.

Afin de limiter les tests *in vivo*, une stratégie alternative a été utilisée au sein du laboratoire alliant synthèse et criblage *in vitro* rapides. Les techniques de synthèse en mode parallèle ou combinatoire permettent en effet d'avoir accès à un nombre important de composés, à cela s'ajoute la présence de plusieurs équipes de chimistes impliquées dans le programme. L'autre condition nécessaire à l'application de cette nouvelle stratégie est l'outil de criblage efficace. Le critère choisi pour cribler les ligands fut l'affinité de ces derniers vis à vis de l'uranyle, par conséquent un nouveau test de criblage d'affinité fut développé, son principe sera détaillé par la suite. L'utilisation combinée de ces deux techniques permet d'obtenir des informations de relation structure/activité très rapidement. Ces informations peuvent par la suite servir de base à une approche rationnelle cette fois de conception de ligand.

A l'issue des étapes de criblages, les composés les plus affins sont sélectionnés puis leurs propriétés biologiques sont évaluées à l'aide de tests cellulaires puis finalement *in vivo*.

Cette partie du manuscrit décrit la voie de synthèse parallèle suivie ainsi que le principe de la méthode de criblage utilisé. Ces travaux ont été réalisés dans le cadre de la thèse de Marcin Sawicki.

1) Stratégie de synthèse

La stratégie de synthèse en mode parallèle repose sur l'utilisation de séquences réactionnelles très simples basées sur la dérivatisation de squelettes aminés⁷⁷. La synthèse s'opère donc en 2 étapes (Schéma 35).

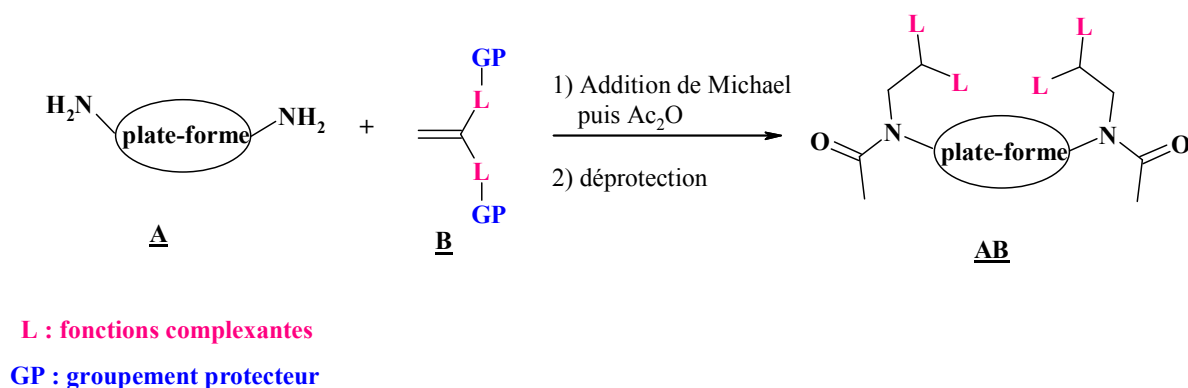


Schéma 35 : Stratégie générale de synthèse parallèle.

Les amines **A** apportent l'architecture et la denticité à la molécule finale, leur fonctionnalisation permet d'introduire les fonctions complexantes. Le mode de dérivatisation choisi correspond à une addition de Michael suivie d'une acétylation. Cette voie implique d'utiliser des acrylates **B** porteurs de fonctions complexantes protégées, l'amine secondaire générée suite à l'addition de Michael est alors acétylée *in situ* par un excès d'anhydride acétique.

Une première banque de ligands a été générée en utilisant la méthodologie précitée. Cette banque a été conçue de manière à faire varier essentiellement la nature et le nombre de fonctions chélatantes. Suite à l'étape de criblage, des informations sur la denticité et la nature des fonctions complexantes devraient apparaître et permettre de concevoir dans un second temps des ligands de deuxième génération.

Pour cette première banque de ligands, 7 composés furent préparés par type de fonctions complexantes, selon la voie de synthèse présentée précédemment, en utilisant 7 amines **A** commerciales (Schéma 36) qui correspondent à six diamines linéaires et une triamine.

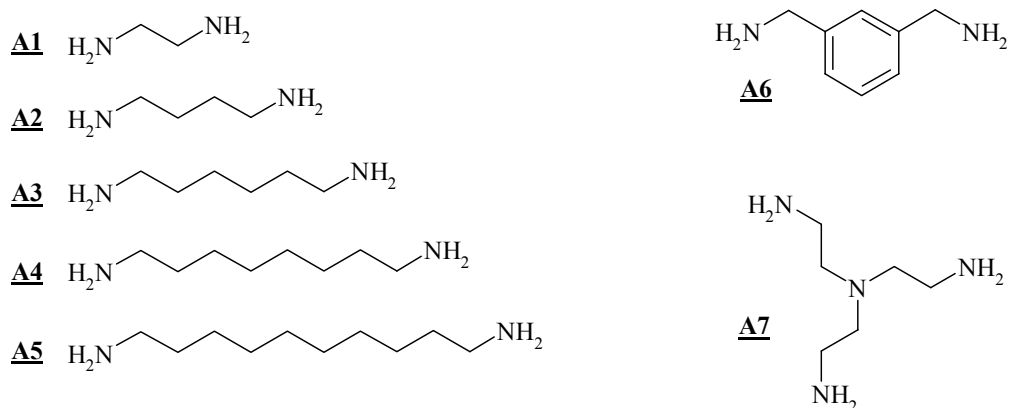


Schéma 36 : Amines A1-7 utilisées en synthèse parallèle

Ces amines sont additionnées sur 9 accepteurs de Michael porteurs de différentes fonctions complexantes : hydroxamates, pyridones, acides carboxyliques et phosphoniques (Schéma 37).

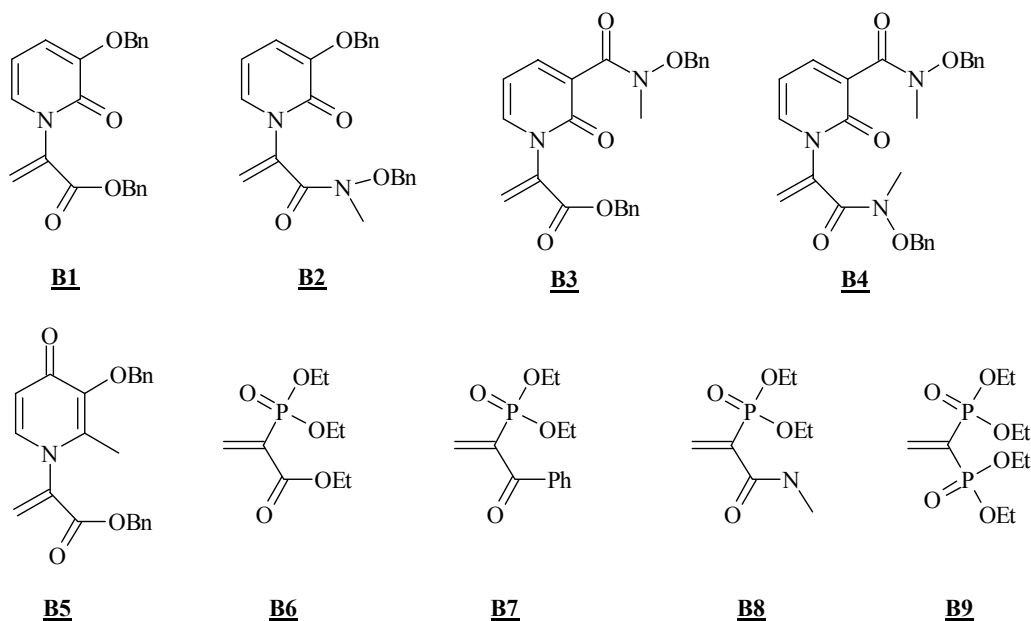


Schéma 37 : Accepteur de Michael B1-9 utilisés en synthèse parallèle

Ces composés ont été préparés selon deux voies de synthèse. Les composés **B1-5** ont été synthétisés par une réaction d' α -addition, méthodologie décrite par B. M. Trost⁷⁸ qui utilise une catalyse par la triphénylphosphine dont le rôle est de réorienter l'addition de Michael du nucléophile azoté sur l'alcyne porteur d'un groupement électroattracteur, exclusivement en position α (Schéma 38a). Ce type de réaction est plus abondamment décrit dans la troisième partie de ce manuscrit. Les acrylates **B6-9** ont été préparés par condensation d'un méthylène activé portant les fonctions complexantes sur le formaldéhyde. Dans les conditions opératoires utilisées, l'acrylate est transitoirement formé mais subit une addition de Michael du méthanol présent dans la solution. Un traitement du brut réactionnel par l'acide para-toluène sulfonique en présence de tamis moléculaire est donc nécessaire pour obtenir le bon composé (Schéma 38b).

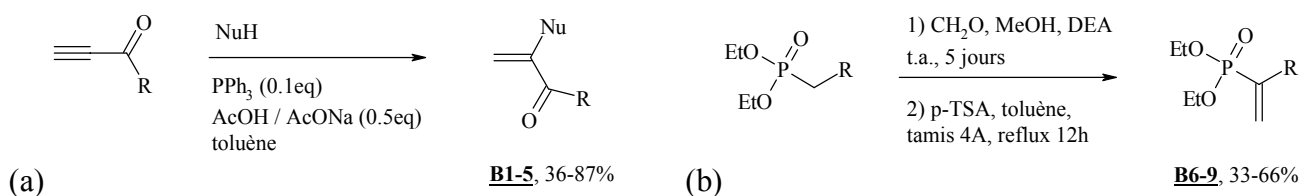


Schéma 38 : Synthèses des accepteurs de Michael B1-9

Ces différents accepteurs de Michael réagissent ensuite avec les différentes amines en présence d'anhydride acétique, afin de donner après les différentes étapes de déprotections 48 ligands potentiels de l'uranyle (Schéma 39).

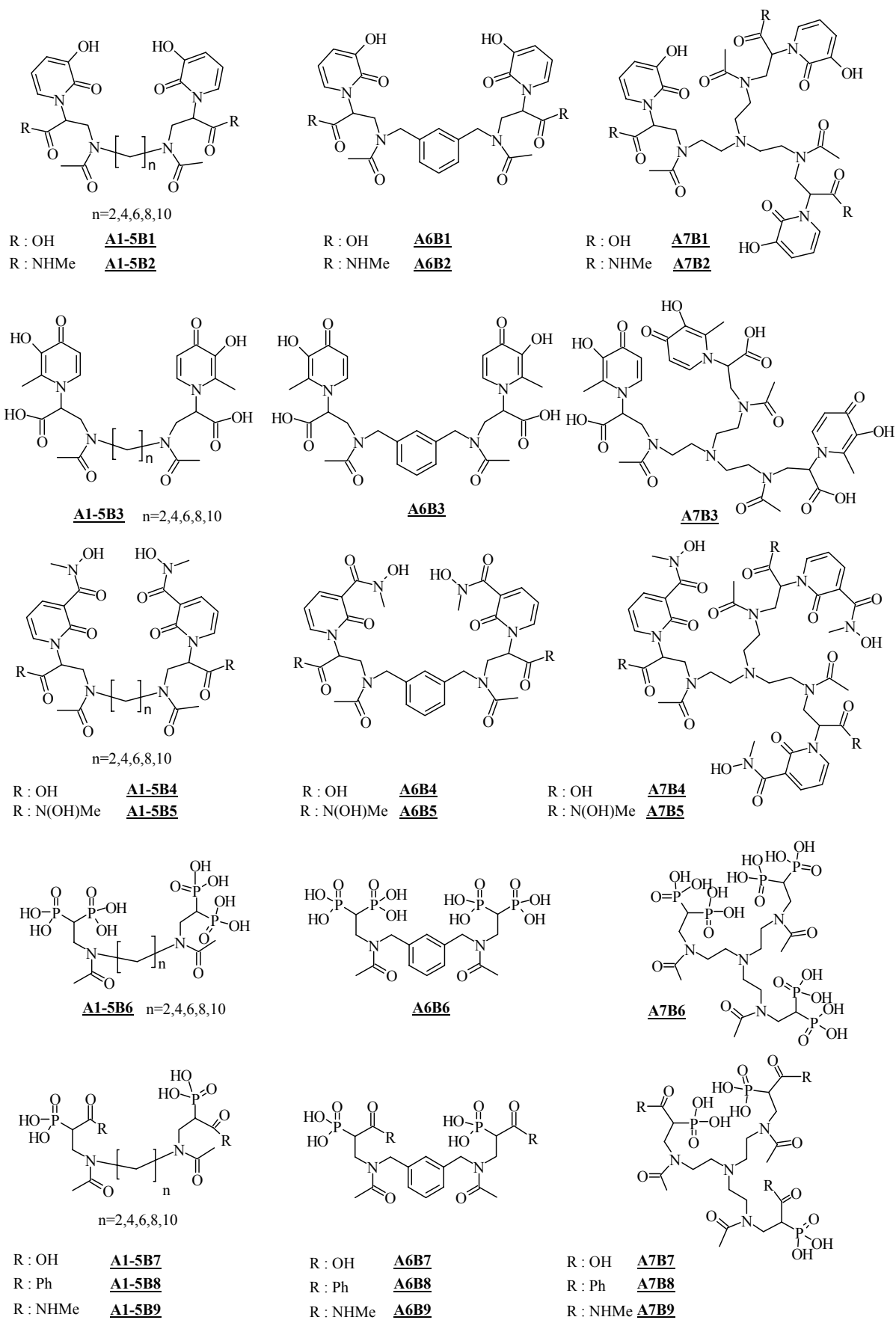


Schéma 39 : Structures des ligands obtenus par synthèse parallèle.

2) Méthode de criblage des ligands

L'affinité d'un ligand pour l'uranium est le paramètre choisi pour sélectionner les candidats décorporants.

La méthode de criblage⁷⁹ mise au point par M. Sawicki durant sa thèse, utilise une sonde chromophorique formant un complexe ayant une forte absorbance UV. Cette sonde chromophorique est le sulphochlorophénol (SCP) dont les propriétés de complexation avec UO_2 ont été établies (Figure 8).

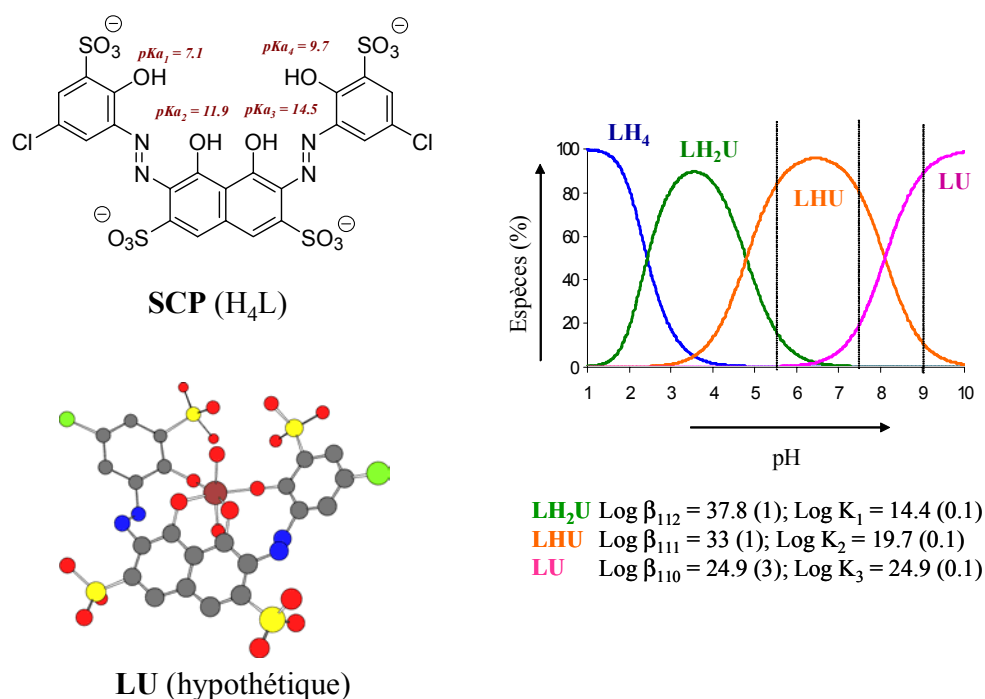


Figure 8 : Structure et propriétés complexantes du SCP

En fonction des conditions de pH, plusieurs espèces SCP/ UO_2 peuvent exister. A pH=7.4 par exemple, la forme majoritaire (LHU) correspond à un complexe impliquant la coordination de 3 fonctions phénol du sulphochlorophénol.

La complexation de UO_2 par le SCP se traduit par une forte modification de l'absorbance (Figure 9). L'addition d'un ligand se traduit par une chute de l'absorbance si un nouveau complexe se forme, en d'autres termes si le nouveau ligand a une affinité suffisante pour déplacer le cation métallique complexé par la sonde chromophorique.

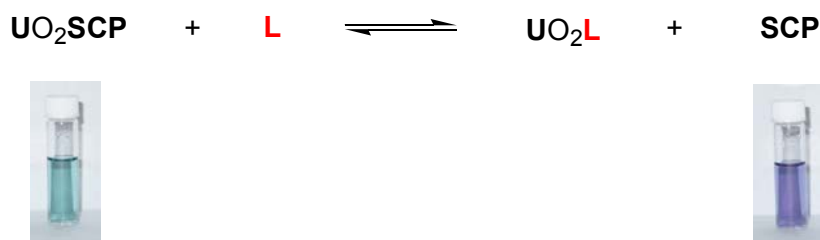


Figure 9

Les tests de criblage sont réalisés en parallèle dans 3 conditions de pH (5.5, 7.4 et 9). Ces tests donnent comme « positif » tout ligand ayant une constante de complexation conditionnelle (K_{cond}) supérieure ou égale aux valeurs de K_{cond} des complexes SCP/ UO_2 soit :

- pour pH 5.5 : $\text{Log } K_{\text{cond}} = 11.8$
- pour pH 7.4 : $\text{Log } K_{\text{cond}} = 16.5$
- pour pH 9 : $\text{Log } K_{\text{cond}} = 19.2$

L'avantage de cette méthode repose sur sa simplicité et sur la possibilité de l'utiliser en format plaque de 96 puits.

D'un point de vue pratique, suite à la mise en compétition du sulfochlorophénol et du ligand à tester, le pourcentage de déplacement du complexe SCP/ UO_2 pourra être mesuré par simple lecture d'absorbance à 690 nm pour les pH 5.5 et 7.4, et à 640 nm pour le pH 9 (λ_{max} du complexe SCP/ UO_2). Les constantes conditionnelles du ligand aux différents pH sont ensuite déterminées en utilisant le logiciel HYSS.

3) Résultats du criblage

L'affinité vis à vis de l'uranyle des différents composés constituant la première banque de ligands a ensuite été évaluée par le test au SCP pour les pH 5.5, 7.4 et 9.

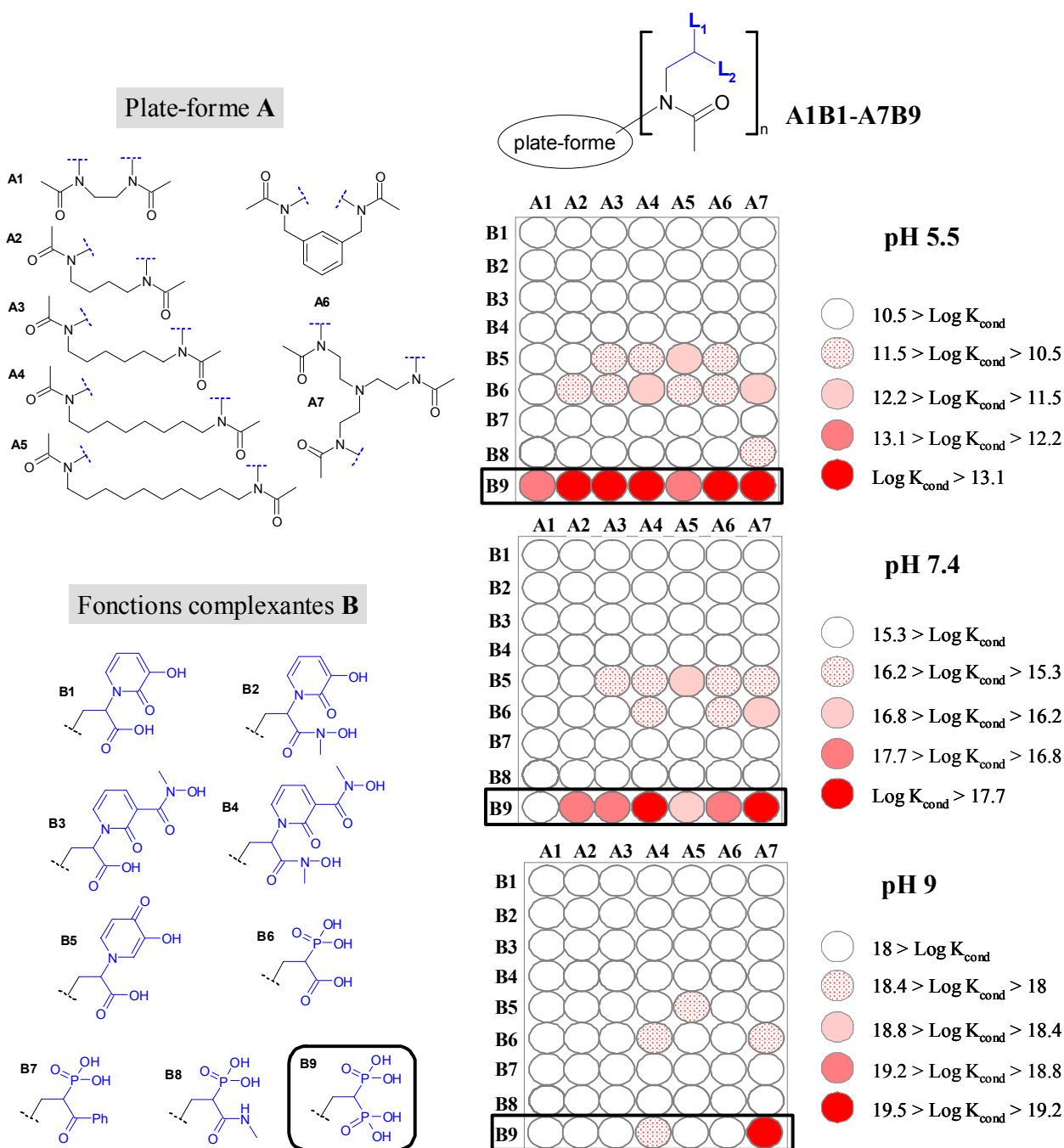


Figure 10 : Résultats des tests d'affinité au SCP pour les ligands de première génération

Il apparaît clairement que les ligands bisphosphonates (**A1-7B9**) sont les composés les plus affins vis à vis de l'uranyle. Ces premiers résultats semblent également montrer que les tripodes (**A7B1-9**) possèdent des constantes de complexation supérieures à celles des dipodes.

Le composé tripode **A7B9** est le plus puissant ligand de la librairie, sa constante de complexation à pH 7.4 est de 10^{19} . Des études complémentaires de spectrométrie de masse mais aussi de fluorescence en temps résolu (Figure 11), ont montré que la stoechiométrie du complexe **A7B9**/UO₂ était bien de 1 : 1.

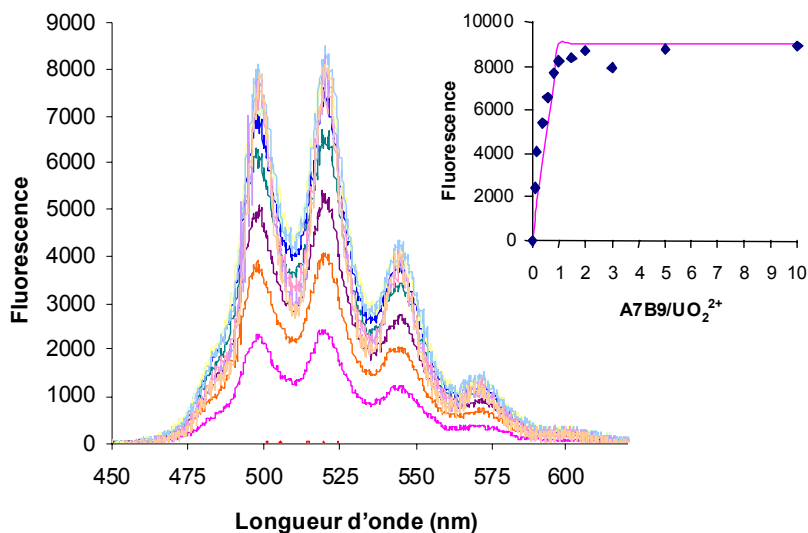
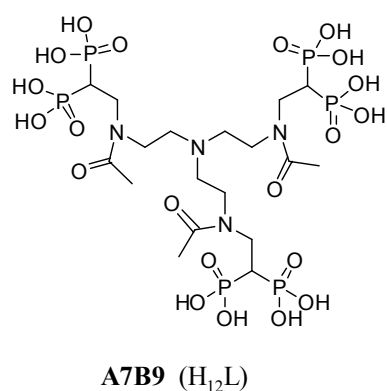


Figure 11 : Structure du complexe A7B9. Fluorescence observée en fonction du ratio A7B9/UO₂²⁺ (λ_{exc} : 266nm ; λ_{em} : 519nm ; [UO₂²⁺] = 4.2 μ M ; [NaClO₄] = 0.1M)

La présence de ce ligand permet une exaltation de la fluorescence de l'uranyle qui atteint son maximum pour un équivalent confirmant bien la stœchiométrie 1 : 1 du complexe.

Une seconde banque de ligands ciblée, cette fois-ci, sur les fonctions bisphosphonates fût alors préparée en modifiant la structure de la plate-forme aminée. Ce travail a été réalisé en grande partie par M. Sawicki mais aussi par moi même au début de ma thèse.

II- Préparation et évaluation d'une seconde banque de ligands ciblée sur la structure bisphosphonique

Afin de concevoir cette seconde banque de ligands, de nouveaux composés aminés furent utilisées et préparées.

Tout d'abord, dix autres amines commerciales ont été choisies pour, entre autre, déterminer l'espace optimum entre deux fonctions bisphosphonates.

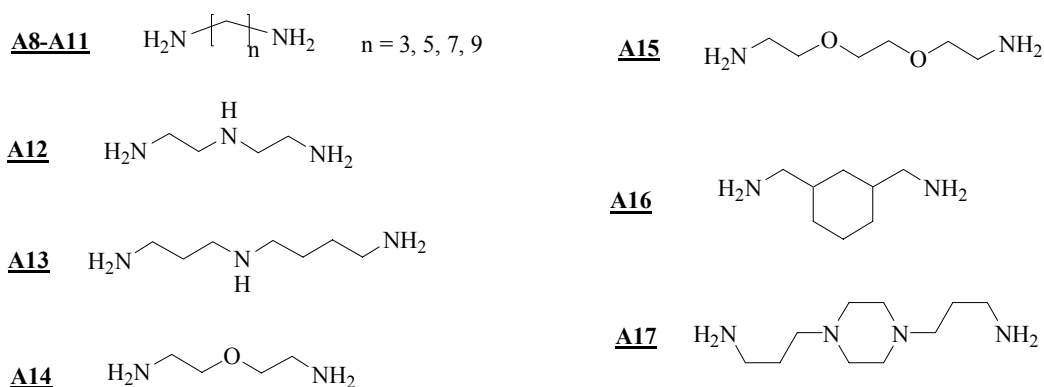


Schéma 40 : Amines primaire commerciales

Il fut également décidé de préparer un certain nombre de nouvelles plates-formes di ou tri-aminées à partir de réactifs bromés ou d'esters aromatiques par des méthodes classiques. Les différentes plates-formes aminées varient en fonction de leur denticité et de l'espacement entre les fonctions NH₂, mais aussi par la présence de fonctions complexantes additionnelles (phénol pour **A26-28**, pyridine pour **A23-25**). Enfin, certaines plates-formes **A32-34** basées sur un squelette 2,6-pyridine dicarboxamides possèdent une préorganisation susceptible d'orienter les ligands sous formes de coudes^{80,81}.

Les amines **A18-28** et **A35-39** peuvent être obtenues selon trois voies de synthèse à partir des dérivés bromés (Schéma 41) :

- Formation d'azoture par substitution du brome par de l'azoture de sodium suivi d'une étape de réduction⁸²
- Substitution du brome par un ion cyanure suivi de la réduction du nitrile⁸³
- Alkylation de diamines par le réactif bromé⁸⁴.

Les autres amines **A29-34** et **A40-42** ont été préparées en formant un lien amide à partir d'esters aromatiques en présence d'un excès de diamine.

L'ensemble des protocoles suivis ont permis une synthèse efficace de 24 polyamines obtenues avec des rendements de moyens à excellents.

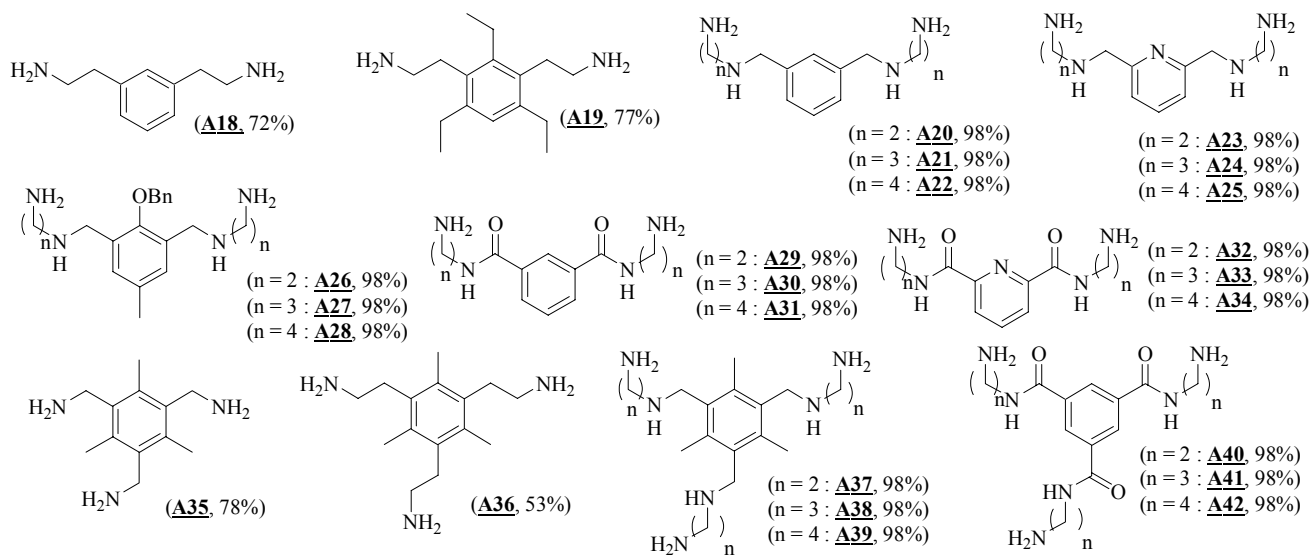
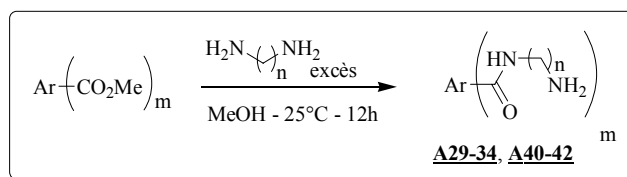
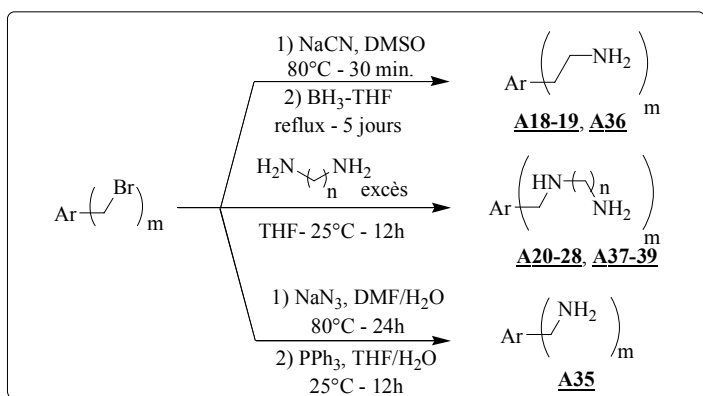


Schéma 41 : Préparation de nouvelles poly-amines

L'ensemble de ces 35 diamines a ensuite permis la préparation de différents bisphosphonates par réaction avec l'accepteur de Michael **B9** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 42).

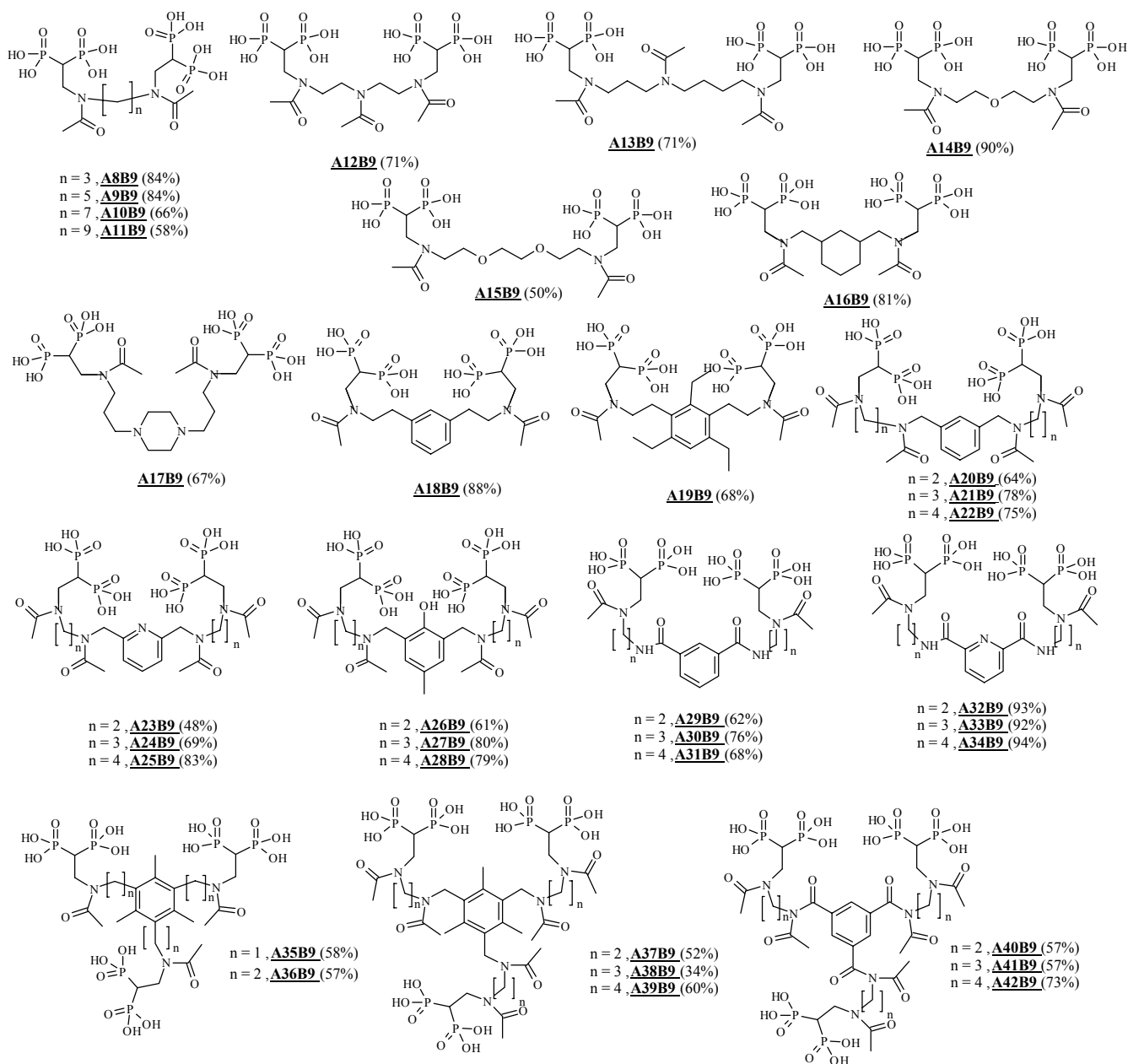


Schéma 42 : Structures et rendements chimiques des ligands bis-phosphoniques de deuxième génération

A ces 35 composés s'ajoutent une dizaine de bisphosphonates obtenus par collaboration avec R. Burgada, T. Bailly et M. Lecouvey (Université Paris XIII)^{29,85, 86}. Ces derniers sont des tripodes ramifiés à l'exception des ligands **C6** et **C8**, construit sur une entité cyclique. A noter également le ligand **C12** qui présente un squelette rigide branché sur un carbone quaternaire.

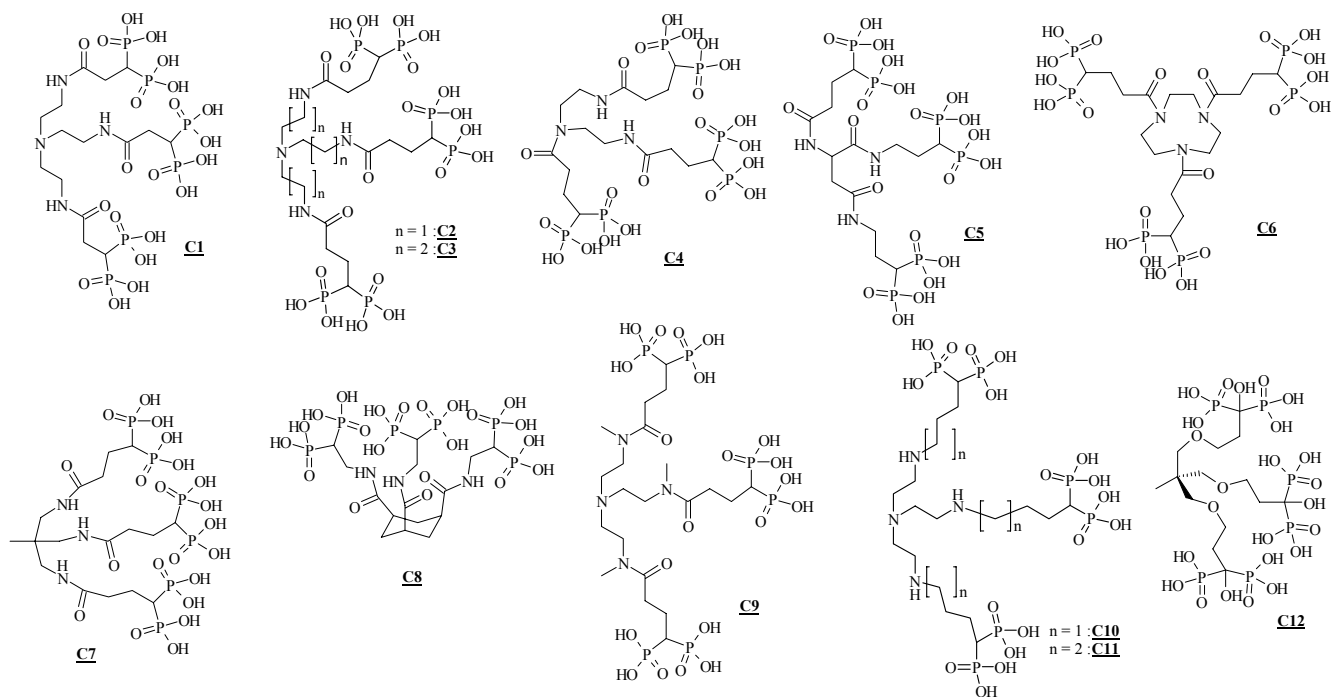


Schéma 43 : Structure des ligands obtenus par collaboration

L'affinité des ligands de cette seconde banque de composés, vis à vis de l'uranium a ensuite été évaluée par le test au SCP pour les trois pH 5.5, 7.4 et 9. Dans le graphique suivant, ne sont re présentées que les valeurs obtenues à pH 7.4.

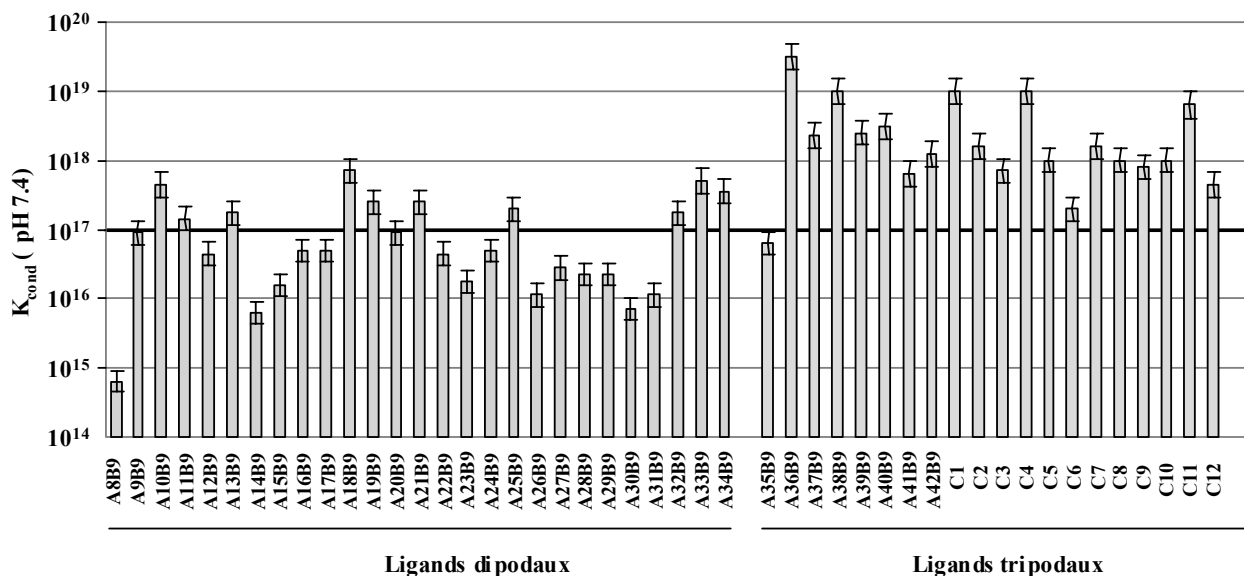


Figure 12 : Constantes conditionnelles des BP à pH 7.4

Une grande majorité de ces composés possède de très bonnes propriétés de complexation vis à vis de l'uranyle. Ces résultats confirment bien que les ligands ayant des fonctions

bisphosphoniques sont de manières générales très affins pour UO_2^{2+} . Ils confirment également que les tripodes sont en général de meilleurs complexant que les dipodes.

Suite à la synthèse et au criblage des deux banques de ligands, une trentaine de ligands ont révélé de bonnes propriétés de complexation, c'est à dire des valeurs de K_{cond} supérieurs à 10^{17} à pH 7.4 valeurs supérieures à celle de la transferrine ($\beta_{1,1}=10^{16}$). Ces composés ont alors été testé biologiquement.

III- Evaluations biologiques

1) Tests cellulaires

L'équipe de B. Gouget, S. LeMaout et M. Carriere du laboratoire Pierre Süe a mis au point un test cellulaire permettant d'évaluer l'efficacité d'un ligand donné pour diminuer la cytotoxicité de l'uranyle sur des cellules rénales de tubes proximal de rat. ⁸⁷

Le principe de ce test est relativement simple. Dans un milieu de culture, les cellules rénales sont mises en présence de doses croissantes d'uranyle tricarbonat en général pendant une période de 24 heures. La présence de doses élevées d'uranyle induit une cytotoxicité entraînant la mort cellulaire. Le nombre de cellules vivantes est alors évalué à l'aide d'un test colorimétrique dit test MTT (pour MethylThiazol Tetrazolium) dont le principe repose sur la mesure de l'activité mitochondriale.

En absence de ligand, la toxicité de l'uranyle tricarbonat s'observe à partir d'environ 15 heures d'incubation, elle a été déterminée comme étant : $\text{IC}_{50} \sim 500 \mu\text{M}$.

En présence de ligand, on peut espérer une réduction de la cytotoxicité de l'uranyle.

La composition du milieu de culture est riche, on peut noter la présence de fortes concentrations des métaux suivant : Na^+ (144 mM) ; Ca^{2+} (1.8 mM) ; K^+ (5.3 mM) et Mg^{2+} (0.8 mM). Ces métaux seront donc en excès par rapport à UO_2^{2+} , pour être efficace le ligand devra donc être suffisamment sélectif.

Les ligands dont les propriétés ont été évaluées par ce test sont les suivants :

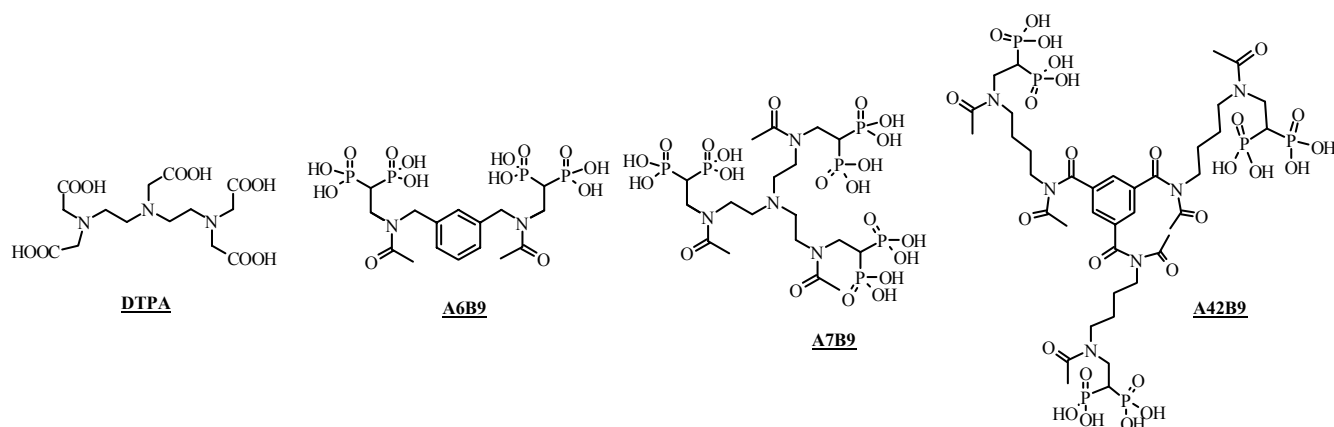


Schéma 44 : Structures des ligands testés.

Nous avons choisi deux tripodes (**A7B9** et **A42B9**) pour leurs fortes capacités à lier l'uranyle ($K_{\text{cond}} \sim 10^{19}$) et un dipode **A6B9**. Le **DTPA** est pris comme témoin négatif.

Une étude préalable a montré que ces ligands ne développaient aucune cytotoxicité notable sur cellules rénales mêmes à de très fortes concentrations.

Deux types d'expériences ont été réalisées avec nos ligands :

- Une pré-incubation du ligand pendant 4 heures avec les cellules puis ajout d'un équivalent d'uranyle (par rapport au ligand).
- Incubation de l'uranyle puis ajout après 17h de contact (temps à partir duquel la toxicité de l'uranyle commence à apparaître) d'un équivalent de ligand.
- Même expérience que B) mais après 20h de contact.

Les résultats obtenus sont identiques quel que soit le ligand testé, par souci de clarté nous n'avons représenté que ceux obtenus avec le tripode **A7B9** et avec le témoin négatif **DTPA** (Figure 13). Les autres BPs testés se comportent comme **A7B9**.

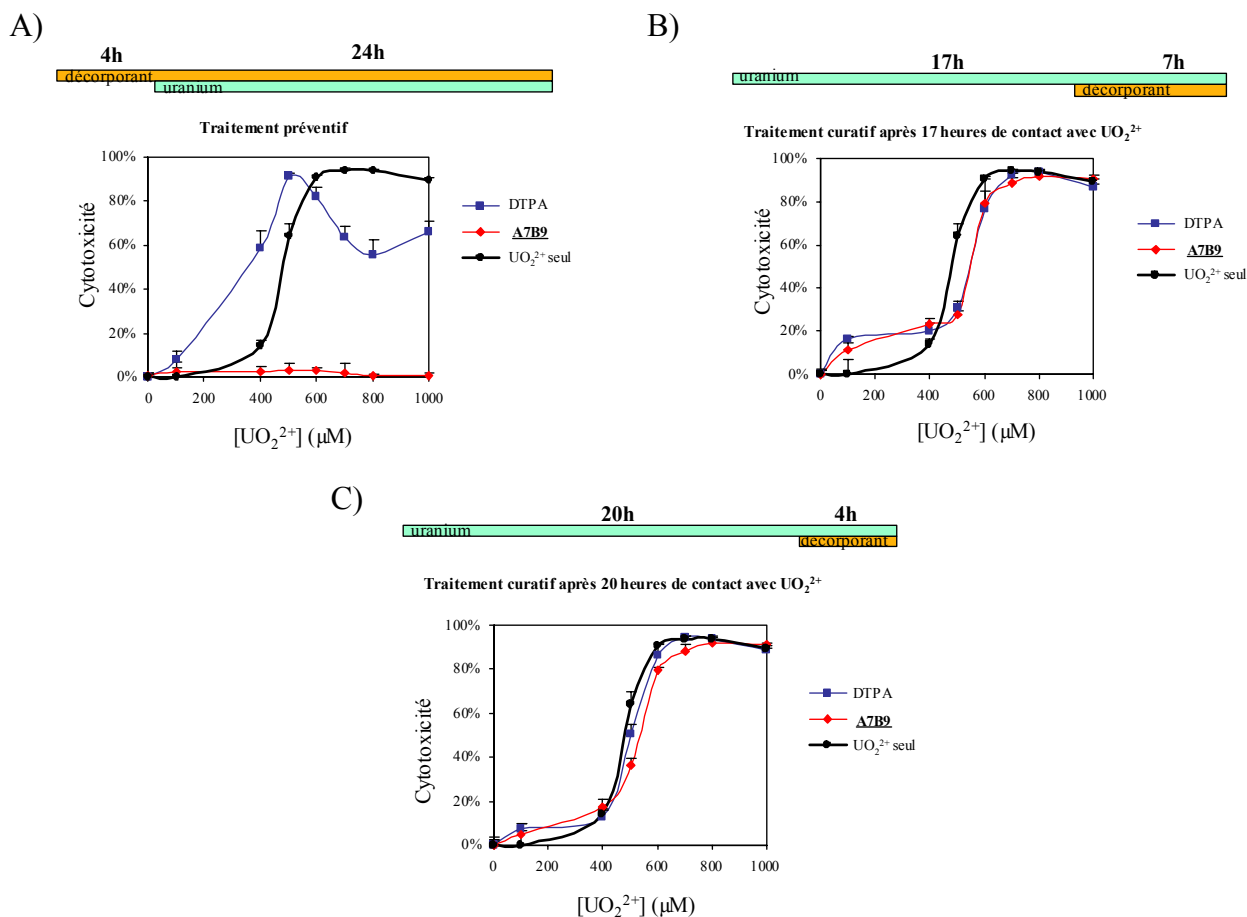


Figure 13 : Efficacité décorporante du ligand A7B9 sur des cellules rénales infectées par des sels d'uranyle.

Ces résultats montrent que seul le traitement préventif, c'est à dire avec présence de ligand avant l'intoxication par l'uranyle, est efficace. Cette efficacité est remarquable et prouve que le ligand a bien complexé l'uranyle, malgré la présence d'autres métaux, et que ce complexe n'est pas toxique.

En revanche, en traitement tardif, aucune efficacité n'est observée. Ceci semble montrer que les ligands ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire et complexer UO₂²⁺ une fois qu'il est entré en intracellulaire. La structure fortement ionique des ligands bis-phosphoniques en est certainement la cause.

En conclusion, on peut donc s'attendre à ce que les ligands bis-phosphoniques décorporent l'uranium exclusivement en extracellulaire.

Comme mentionné précédemment, les résultats sont les mêmes quelque soit le ligand testé. Ces tests cellulaires ne nous ont donc pas permis de faire un choix, parmi la trentaine de ligands sélectionnés, pour les étapes d'évaluation biologiques in vivo.

2) Tests *in vivo*

L'ensemble des expériences décrites dans ce paragraphe a été réalisé par B. LeGall et G. Grillon du Laboratoire de Radiotoxicologie à Bruyères le Chatel.

a) Stabilité des complexes *in vivo*.

Afin de sélectionner les ligands ayant le plus de probabilité d'être actifs *in vivo* (lors d'un test de décorporation), des expériences préliminaires furent réalisées afin d'étudier la stabilité des complexes et leur éventuelle élimination.

Ce premier test consiste à injecter à des rats des complexes préformés ($^{233}\text{UO}_2^{2+}$ + ligand) et de suivre la bio-distribution de l'uranium. Cet isotope de l'uranium possède en effet une activité spécifique suffisante à sa détection dans les milieux biologiques.

Si la bio-distribution de l'uranium est identique à celle observée en absence de ligand, cela signifie que le complexe ligand/ UO_2 n'est probablement pas stable *in vivo* et qu'il se dissocie pour libérer l'uranyle qui ira vers ses organes de dépôt. Cette expérience permet également d'appréhender l'élimination par les voies naturelles des complexes puisque les excréta sont récoltés, pendant 5 jours après l'injection, et comptés. De même, une comparaison avec le témoin (sans ligand) permet de voir si une modification de l'excrétion de l'uranium est constatée.

Pour ne pas réaliser trop d'expériences *in vivo*, un seul animal fût utilisé par ligand. C'est pourquoi il convient de rester prudent sur les interprétations des résultats.

Les 25 ligands, présentés dans le Schéma 45, ont pu être testés.

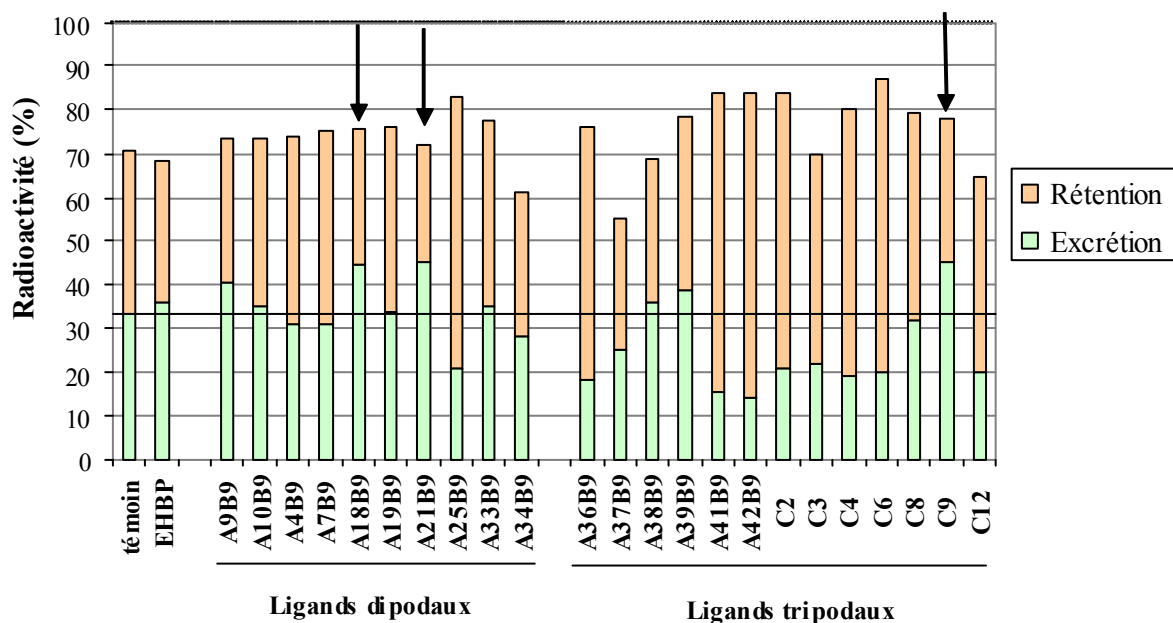


Figure 14: Excrétion et rétention *in vivo* de l'uranium injecté sous forme de complexes. Conditions : pendant 30 minutes une solution contenant 10 μ M de UO₂(NO₃)₂ et 0.5 mM de ligand (50 éq.) est agitée à température ambiante. Cette solution est alors injectée par voie intraveineuse à une dose de 30 μ moles/kg (5kBq.) d'uranium à des rats mis dans des cages à métabolisme. On recueille les excréta (urine + fèces) sur 5 jours. Au 5^{ème} jour les rats sont sacrifiés puis leur foie, reins et fémurs sont prélevés. La radioactivité des prélèvements est alors compté par scintillation liquide.

La totalité de la radioactivité injectée n'est pas toujours retrouvée : par exemple dans les témoins sans ligand on ne retrouve que ~70% de l'activité. Ceci vient du fait que les prélèvements ne concernent que certains organes. On peut donc penser que ~30% de l'uranium se distribue ailleurs que sur les organes cibles (tissus mous, cerveau...).

De manière générale seuls les 3 ligands **A18B9**, **A21B9** et **C9** permettent d'augmenter de façon significative l'excrétion de l'uranium alors que plus de 10 ligands la diminuent et parfois de manière très importante (**A41B9** et **A42B9** par exemple). Ce dernier phénomène est observé en particulier pour les tripodes.

Le comptage de la radioactivité retrouvée dans les organes prélevés 5 jours suite à l'injection nous a permis d'identifier les sites où le dépôt de l'uranium a été modifié (Figure 15).

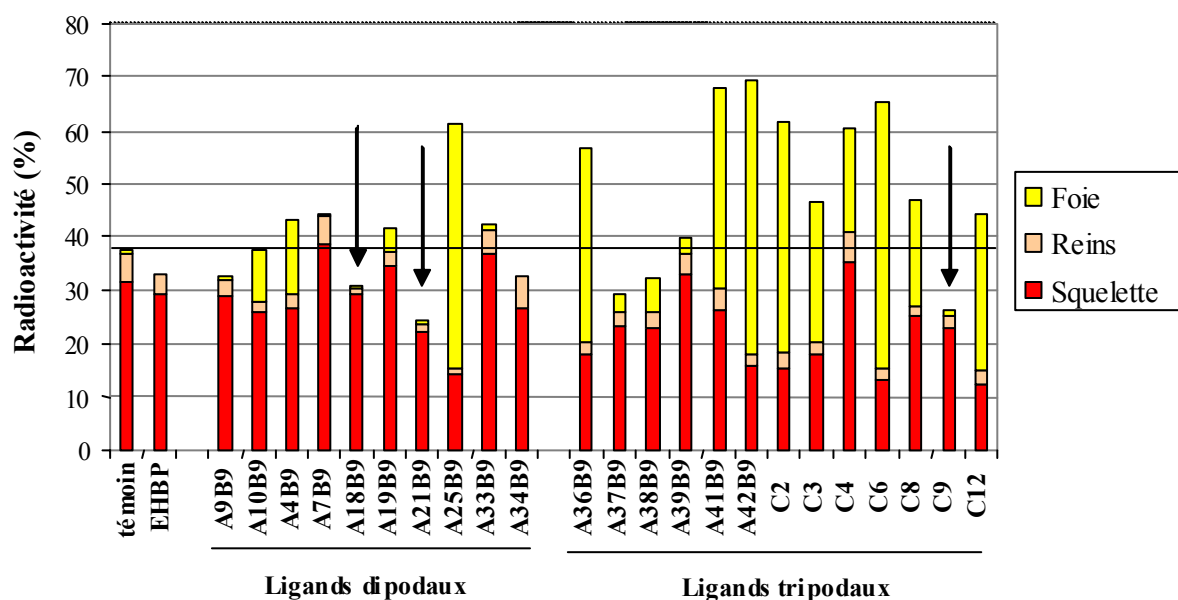


Figure 15 : Bio-distribution *in vivo* de l'uranium injecté sous forme de complexes. Les conditions sont identiques à celles indiquées dans la figure précédente.

Les complexes obtenus avec les ligands A18B9, A21B9 et C9 permettent de diminuer le dépôt de l'uranium essentiellement au niveau du rein et un peu au niveau osseux. Ceci explique pourquoi l'excrétion de l'uranium est sensiblement augmentée suite à l'injection de ces complexes.

Les résultats montrent aussi de façon très claire que l'augmentation de la rétention de l'uranium est en grande partie due à la fixation de ce dernier (sous forme complexé ou libre) sur le foie. L'accumulation sur cet organe peut être énorme : ~ 50 % de l'uranium injecté dans le cas des complexes obtenus avec les ligands A41B9 et A42B9.

L'hypothèse de travail consistait à sélectionner les ligands les plus affins pour l'uranyle, afin de former des complexes stables, condition nécessaire mais nous venons de le voir pas suffisante à une efficacité décorporante.

Cette hypothèse logique s'est avérée toutefois efficace puisque plus de 20 ligands, sur les 25 testés, modifient la bio-distribution de l'uranyle ce qui est le signe d'une stabilité biologique des complexes. Il faut également noter que les composés modifiant le plus la biodistribution de l'uranium, même si cela ne va pas dans le sens souhaité, sont les tripodes, les ligands possédant les plus fortes constantes de complexation. Ce sont les propriétés pharmacologiques, non prévisibles, des complexes obtenus avec ces ligands qui sont la cause de ces résultats quelque peu décevants.

Toutefois, deux ligands dipodaux forment des complexes qui pour la plupart ne se fixent pas dans le foie et semblent améliorer l'excrétion du métal. Une « vraie » expérience de décorporation fût donc réalisée sur ces composés.

b) Premières expériences de décorporation in vivo.

Ce premier test de décorporation vise à évaluer l'efficacité décorporante des ligands en traitement précoce c'est à dire en injectant le ligand en excès 5 minutes après contamination. En complément aux deux dipodes, deux tripodes (A36B9 et A42B9) furent également testés de manière à voir si le même profil de distribution impliquant une rétention au niveau du foie était retrouvé. Cette fois-ci, trois rats sont utilisés par ligand. Les résultats sont exprimés en pourcentages d'activité retrouvée (Figure 16 et Tableau 3).

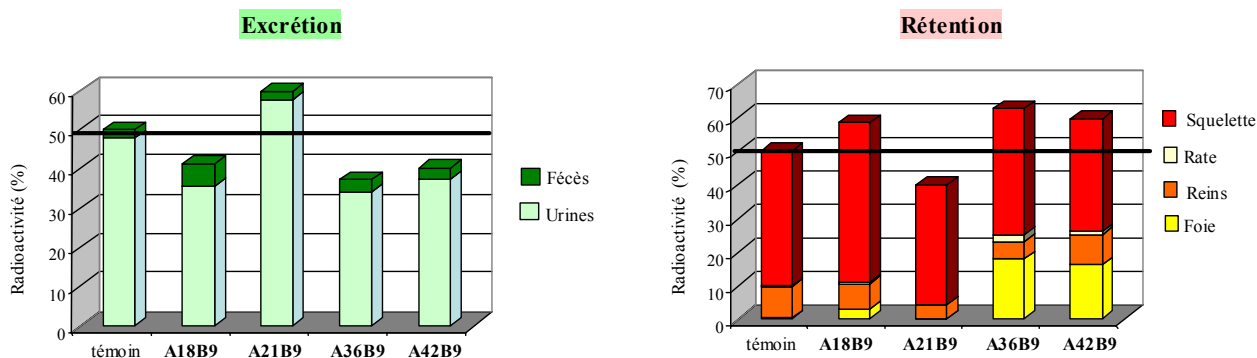


Figure 16 : Efficacité décorporante de 4 ligands bis-phosphoniques en traitement précoce.

Conditions : injection de 13.3 KBq. d'une solution de $UO_2(NO_3)_2$ puis, 5 minutes après, de 30 μ moles/kg de ligand (100 μ g.) par voie intraveineuse à des rats mis dans des cages à métabolisme. On recueille les excréta (urine + fèces) sur 5 jours. Au 5^{ème} jour les rats sont sacrifiés puis leur foie, reins et fémurs sont prélevés. La radioactivité des prélèvements est alors comptée par scintillation liquide.

Tableau 3 : Pourcentages d'activités retrouvées dans les différents prélèvements.

Ligand	Rétention			Excrétion	
	Reins	Squelette	Foie	Urine	Fèces
Témoin	8.0 ± 2.3	34.2 ± 4.5	0.4 ± 0.0	40.7 ± 3.4	1.8 ± 1.0
EHBP	5.5 ± 0.5	30.2 ± 1.2	0.4 ± 0.1	50.1 ± 4.3	2.9 ± 1.7
A18B9	6.7 ± 1.3	41.8 ± 3.9	2.8 ± 0.5	31.6 ± 7.8	4.9 ± 1.3
A21B9	3.6 ± 0.6	32.4 ± 1.5	0.3 ± 0.0	53.5 ± 2.7	2.3 ± 0.5
A36B9	3.8 ± 0.7	28.1 ± 2.6	13.4 ± 1.0	25.6 ± 0.8	2.1 ± 0.3
A42B9	7.5 ± 0.9	27.9 ± 0.8	13.5 ± 1.5	31.8 ± 8.5	2.3 ± 1.2

Ces expériences confirment l'activité décorporante faible mais significative du ligand A21B9 puisqu'il permet d'augmenter d'environ 10% l'excrétion de l'uranium. L'activité de ce ligand s'opère essentiellement au niveau du rein et du squelette où il enlève et/ou évite le dépôt d'environ 5% de l'uranium. Toutefois, l'activité observée avec ce ligand est pondérée par celle obtenue avec le ligand EHBP pris comme référence. En effet, le bisphosphonate de structure très

simple permet une décorporation proche, quoique moins efficace au niveau rénal, de celle obtenue avec **A21B9** (Figure 17)

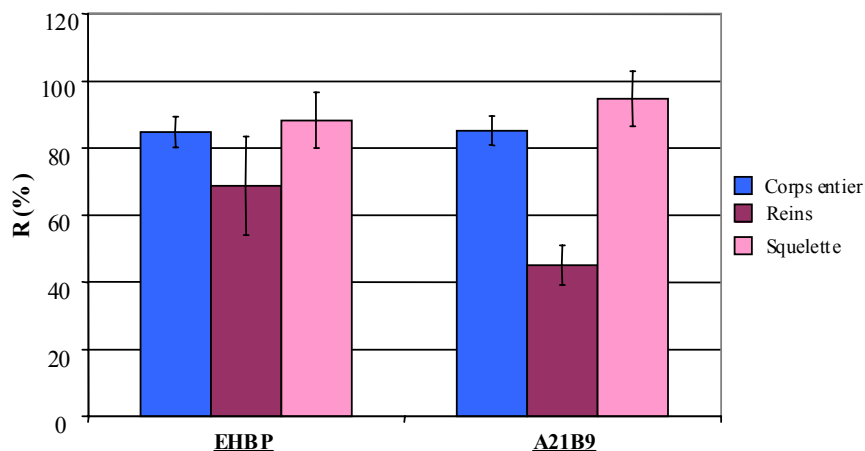


Figure 17 : Efficacité décorporante des ligands **A21B9** et EHBP

Dans le cas des deux tripodes, ce test confirme bien qu'ils sont responsables d'une augmentation de la fixation de l'uranium sur le foie.

IV- Conclusions et objectifs du travail de thèse

Finalement sur plus de 20 ligands bis-phosphoniques, un seul (**A21B9**) semble présenter une activité décorporante significative.

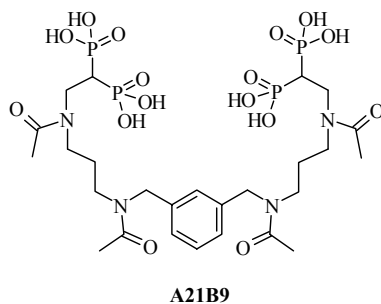


Schéma 46 : Structure du ligands **A21B9**

Cette activité est observée suite à un traitement précoce, 5 minutes après contamination, est devra bien évidemment être confirmée par des expériences *in vivo* impliquant un traitement tardif. En effet, en 5 minutes l'uranium n'est pas entièrement déposé sur ses organes cibles et l'activité observée peut résulter en partie de la complexation et de l'élimination de l'uranylle circulant.

Au sein de la banque de ligands, **A21B9** n'est pas le plus affiné pour l'uranium, sa constante conditionnelle à pH 7,4 est égale à $10^{17.4}$. Parmi les ligands plus puissants, comme les tripodes, un grand nombre forment des complexes qui semblent s'accumuler dans le foie. Ce résultat est surprenant car ces complexes sont fortement hydrophiles et donc, *a priori*, ne devraient pas être le sujet d'une métabolisation par les cytochromes présent dans les cellules hépatiques par exemple.

Une analyse de « structure-activité » des résultats obtenus lors de l'expérience *in vivo* visant à appréhender la stabilité des complexes Ligand/ UO_2^{2+} permet de tirer quelques conclusions même si la prudence est requise.

En comparant les résultats obtenus avec l'ensemble des ligands BPs en ce qui concerne la rétention hépatique, il apparaît que ce phénomène n'est pas lié au poids moléculaire du ligand (comme le montre la Figure 18), ni à la présence des fonctions bisphosphonates car tous les ligands n'entraînent pas l'accumulation de l'uranium dans le foie.

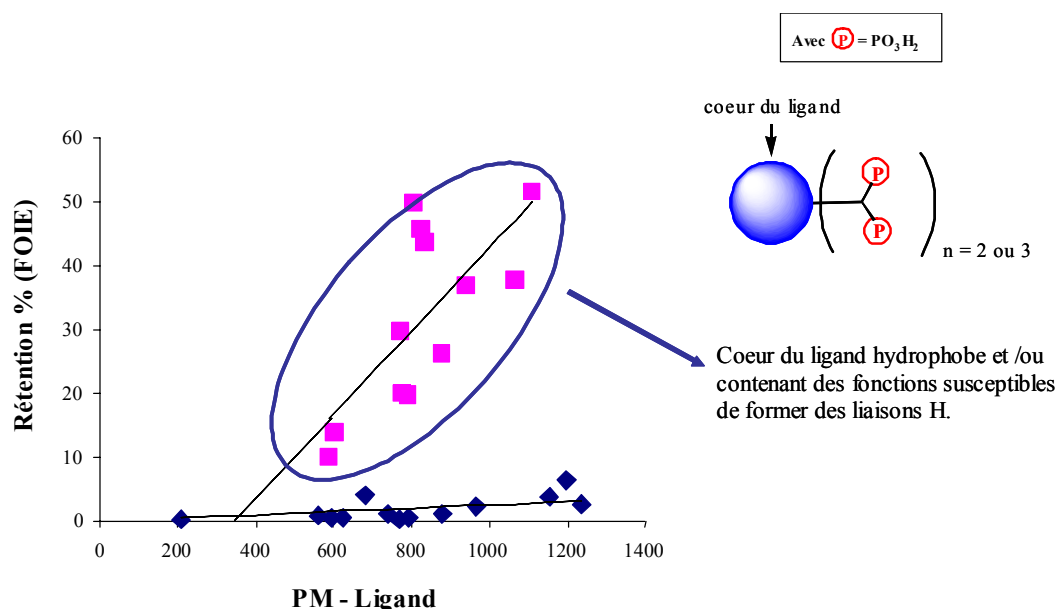


Figure 18 : Relation entre rétention hépatique de l'uranium et poids moléculaire du ligand utilisé

Cette représentation graphique met en lumière deux populations de ligands. Même si le phénomène de rétention hépatique doit avoir une origine multiparamétrique, il semble que la nature chimique du squelette reliant les fonctions bisphosphonates, appelé « cœur » du ligand, joue un rôle primordial (Figure 19).

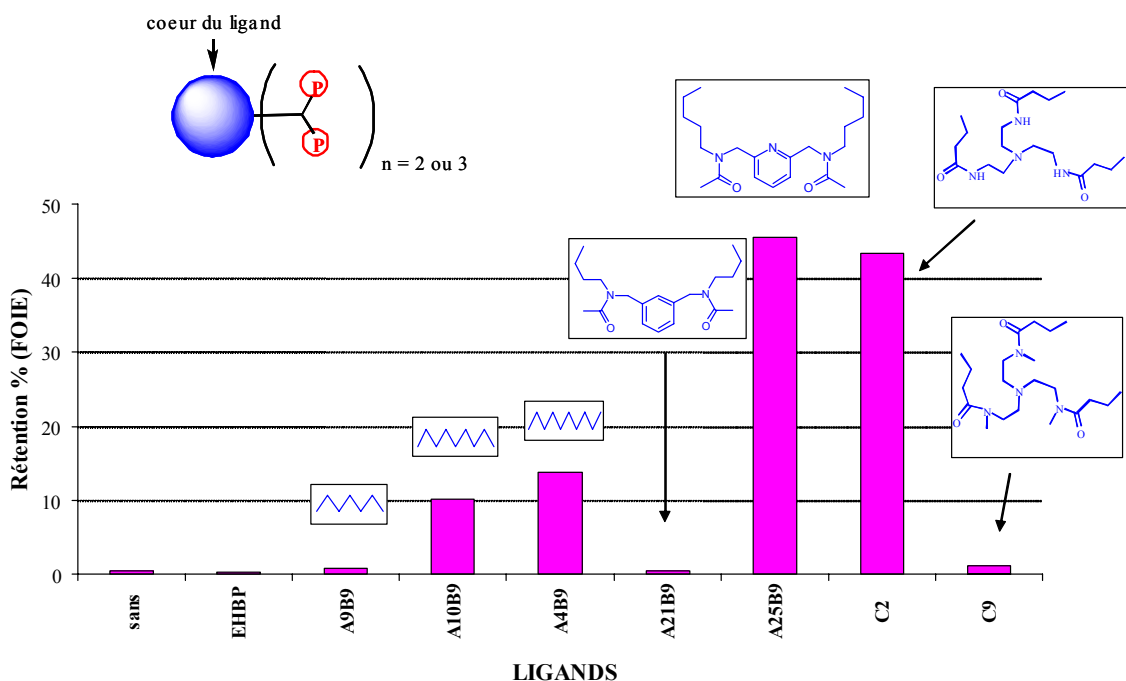


Figure 19 : influence du « cœur » du ligand sur la rétention hépatique.

Ainsi, un « cœur » trop hydrophobe ou bien possédant des fonctions susceptibles d'établir des liaisons hydrogène semble être relié d'une manière ou d'une autre au phénomène de rétention hépatique.

A l'issue de ce travail, nous avons donc décidé d'orienter le sujet vers la synthèse de nouveaux ligands bisphosphonates en modifiant le mode d'ancrage des sous-unités complexantes. Ceci implique le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de ces composés.

De façon parallèle, nous avons également mené des recherches dans le but d'obtenir des ligands dont les fonctions bisphosphonates sont modifiées, ceci en raison des résultats cellulaires montrant le non franchissement de la membrane cellulaire.

Les mises au point méthodologiques nous ayant conduites à ces nouvelles familles de ligands sont décrites dans le chapitre suivant.

Chapitre 3 : Synthèse et évaluation des propriétés complexantes de nouveaux ligands de l'uranium

I- Synthèse de gem-bisphosphonates

Afin d'essayer d'éviter l'accumulation des ligands dans le foie, nous avons donc voulu concevoir de nouveaux ligands pour lesquels le mode d'ancrage des fonctions bis-phosphonates serait différent des composés précédents. Pour cela, nous avons choisi d'étudier les réactions d'insertion d'espèces métal-carbénoides générées à partir de composés diazo sur des liaisons OH ou NH.

Ce type de réaction, catalysé par une variété de métaux tels que le rhodium, est abondamment utilisé en synthèse organique en raison de son potentiel d'application et de sa simplicité de mise en œuvre⁸⁸. En ce qui concerne notre projet de recherche cette réaction permettrait un ancrage direct des fonctions bisphosphonates sur des squelettes de type poly-ols ou polyamines par la formation de liaisons C-O ou C-N (Schéma 47).

Afin de former des gem-bisphosphonates, le diazo utilisé lors de ces réactions sera le composé **2** obtenu par réaction du méthylènebisphosphonate de tétraéthyle avec l'azoture de tosyl en présence d'une base.

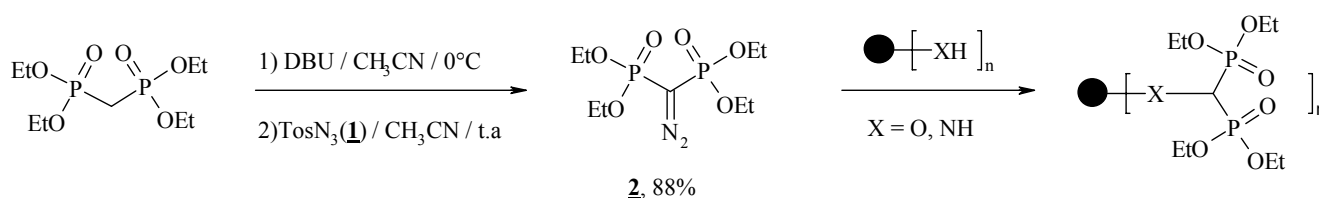


Schéma 47 : Synthèse du composé **2**

1) Insertion dans une liaison OH

Les publications décrivant des réactions d'insertion utilisant le diazo **2** sont peu nombreuses celui-ci étant peu réactif. Cependant, il y a quelques années, l'équipe de C.J. Moody en étudiant l'influence du ligand lors de réactions d'insertions impliquant des composés diazo peu réactif catalysées par le rhodium, a mis en évidence un nouveau complexe de rhodium dimère, le rhodium(II) trifluoroacétamide⁸⁹ possédant une activité catalytique bien plus importante que les autres catalyseurs. Ce complexe de rhodium dimère peut être facilement préparé à partir de

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en présence d'un large excès de trifluoroacétamide qui après chauffage est éliminé par sublimation.

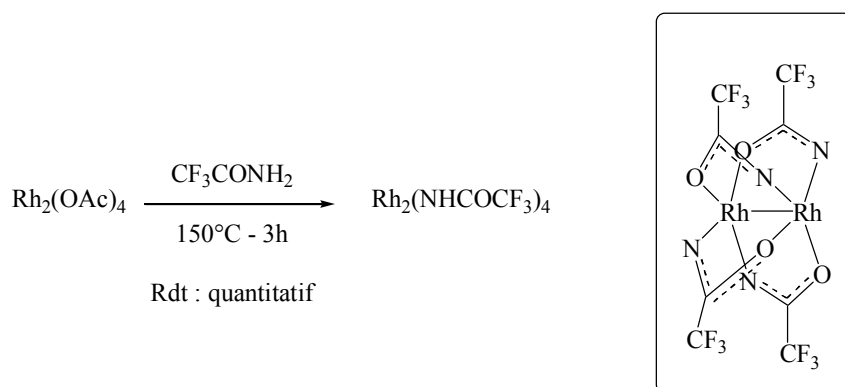


Schéma 48 : Structure et préparation du $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$

Cette préparation génère 4 complexes différents mais le plus abondant (>90%), caractérisé par résolution de la structure aux rayons X^{90} montre un pontage de deux atomes de rhodium par la fonction amide de type Rh-N-C-O-Rh (Schéma 48).

Ce catalyseur permet de réaliser des réactions d'insertion dans des liaisons OH à partir du diazométhylènebisphosphonate de tétraéthyle **2**. Pour réussir cette réaction d'insertion avec ce diazo particulier, celle-ci doit toutefois être réalisée au reflux du toluène et avec un large excès d'alcool. Nous avons donc voulu optimiser les conditions de cette réaction afin de pouvoir l'appliquer à la synthèse de dipodes et de tripodes.

Le mécanisme généralement accepté de cette réaction (Schéma 49) implique dans un premier temps une attaque du carbone polarisé négativement du diazo (1) sur l'un des sites vacants axiaux du catalyseur, générant l'intermédiaire (2). La seconde étape de ce mécanisme correspond à la libération de diazote de l'intermédiaire (2), afin de former le carbène de rhodium (3). Ce dernier réagit rapidement avec l'alcool afin de former le produit d'insertion (5) suite à l'élimination du catalyseur.

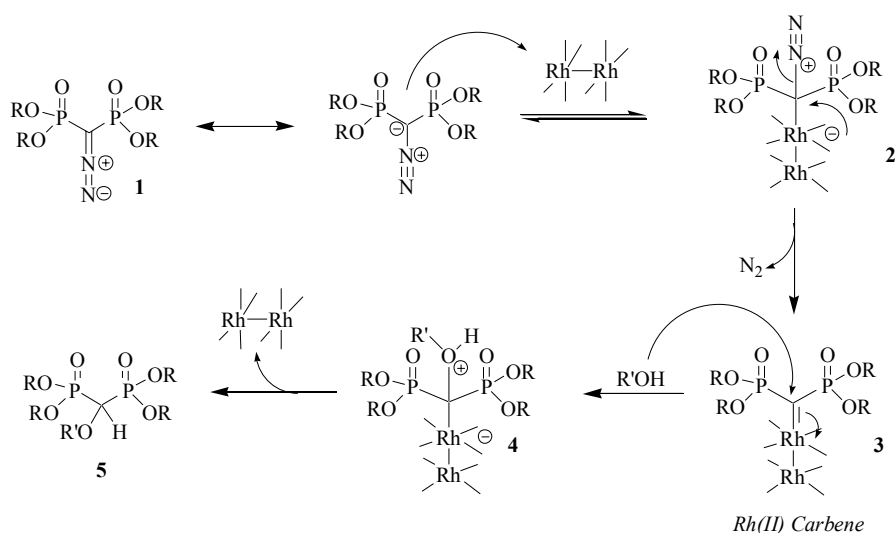


Schéma 49 : Mécanisme d'insertion proposé

D'après des données récentes de la littérature l'étape limitante de ce mécanisme correspond à l'élimination de N_2 ^{91,92}. Cependant, ces données ont été obtenues lors d'études menées sur des composés diazo α -carbonylés.

Il est important de noter le caractère particulier du diazo **2** α - α' bisphosphonate. En effet, ce composé est décrit dans la littérature comme étant l'un des composé diazo les moins réactifs^{93,94}. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette faible réactivité. L'encombrement stérique mais aussi le caractère peu polarisé de ce composé diazo dû à la nature de la liaison P=O ne favorisant pas la délocalisation de charge, sont les hypothèses les plus probantes.

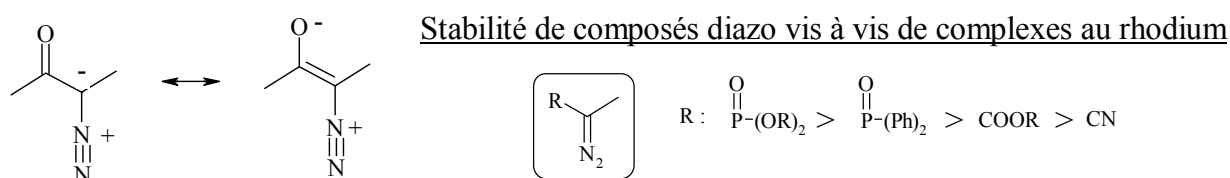


Schéma 50 : Délocalisation de charge dans un composé diazo et stabilité de différents diazo vis à vis de complexe du rhodium

Il n'est donc pas exclu que, dans le cas particulier de ce composé diazo **2**, l'étape limitante ne soit pas l'extrusion de N_2 .

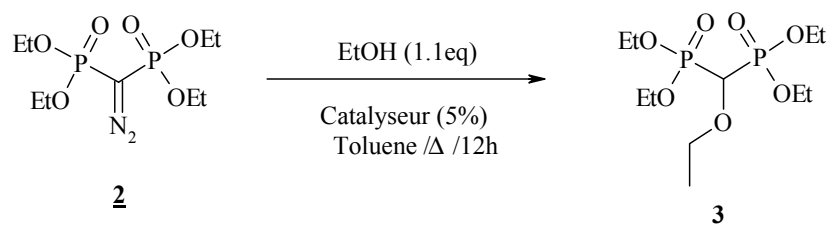
Au cours de ce travail méthodologique nous avons voulu explorer plusieurs pistes basées sur cette hypothèse de manière à optimiser cette réaction.

a) Optimisation des conditions

Lors de ces travaux d'optimisation des conditions opératoires, nous avons choisi d'utiliser comme réaction de référence, la réaction d'insertion du carbène généré à partir du diazo **2** sur l'éthanol. Le suivi de la réaction est effectué par RMN ³¹P.

Utilisation de différents complexes du rhodium

Dans un premier temps nous avons essayé de préparer de nouveaux complexes de rhodium(II) pouvant posséder une activité catalytique supérieure à celle du rhodium(II) trifluoroacétamide. Les différents complexes sont préparés selon le même protocole que celui décrit pour la préparation du Rh₂(NHCOCF₃)₄⁹⁰. Les résultats obtenus avec ces différents complexes sont représentés dans le Tableau 4 :



essai	Catalyseur	3	2
1	Rh ₂ (OCOMe) ₄	-	100%
2	Rh₂(NHCOCF₃)₄	99%	-
3	Rh ₂ (NHCOCCl ₃) ₄	-	98%
4	Rh ₂ (NHCOCH ₂ CN) ₄	-	100%
5	Rh ₂ (NHCOCH ₂ SO ₂ CH ₃) ₄	-	100%
6	Rh ₂ (NHCOCOOEt) ₄	6%	72%
7	Rh ₂ (NHCOCH ₂ NO ₂) ₄	11%	64%

Tableau 4 : Variation de la nature du complexe du rhodium (Rdt RMN ³¹P)

Parmi ces différents complexes de rhodium dimère, seul le rhodium trifluoroacétamide est efficace dans les conditions utilisées. Pour les autres essais, les catalyseurs ne sont pas suffisamment réactifs pour interagir avec le diazo **2**, qui est totalement ou presque totalement retrouvé en fin de réaction. Ces résultats sont toutefois encourageants puisque une conversion totale est obtenue avec seulement 1.1 équivalent d'alcool. En revanche 5% de catalyseur sont nécessaire pour obtenir ce résultat. Il nous est donc apparu important de diminuer la charge catalytique et ceci d'autant plus que le rhodium fait partie des métaux les plus onéreux.

Utilisation d'un co-catalyseur

Au vue des résultats précédents, nous avons souhaité étudier l'influence de l'addition d'acides de Lewis, utilisés comme co-catalyseurs. Ces acides de Lewis peuvent en effet être complexés par les fonctions P=O du motif bis-phosphonate. Cette complexation peut augmenter la polarisation du composé diazo **2** mais aussi favoriser l'attaque nucléophile de l'alcool sur l'espèce métal-carbénoidé.

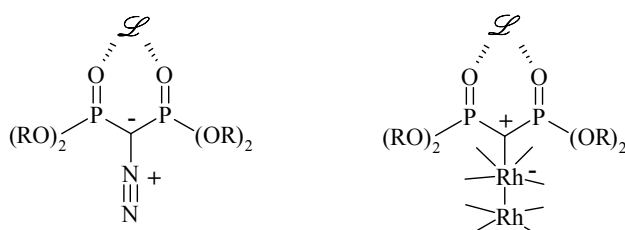
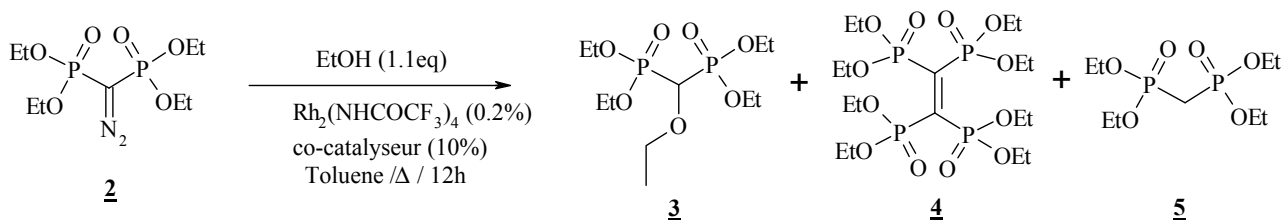


Schéma 51 : Influence de l'acide de Lewis.

Nous avons réalisé des essais avec différents acides de Lewis sur la même réaction de référence, mais en diminuant le pourcentage de $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ afin d'obtenir une conversion partielle. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 5, deux produits secondaires ont pu être identifiés : le produit dit d'homocouplage **4** et celui de réduction **5**. Ces réactions secondaires ont déjà été décrites⁸⁹, mais le mécanisme de formation du composé dit de réduction reste assez mal compris.



Co-catalyseur	3	2	4	5
-	45%	40%	10%	5%
Zn(OTf)₂	58%	31%	8%	2%
ZnCl ₂	10%	88%	2%	-
AgOTf	50%	34%	10%	6%
NiCl ₂	45%	43%	12%	-
Mn(OAc) ₂	-	100%	-	-
TiCp ₂ Cl ₂	17%	83%	-	-
AlCl ₃	3%	97%	-	-
SnCl ₂	45%	37%	11%	7%
BF ₃ -OEt ₂	48%	38%	8%	6%

Tableau 5 : Influence de l'ajout d'un co-catalyseur (Rdt RMN ³¹P)

Il apparaît que seul le triflate de zinc augmente significativement le rendement de la réaction, de 45% à 58%. Les autres co-catalyseurs testés ne modifient pas le rendement, ou pour certains comme le chlorure de zinc, l'acétate de manganèse ou le chlorure d'aluminium inhibent même la réaction.

Nous avons alors voulu voir si la proportion entre le $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ et le $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ pouvait avoir une incidence sur la réaction (Tableau 6).

Etude du rapport Rh/Zn :

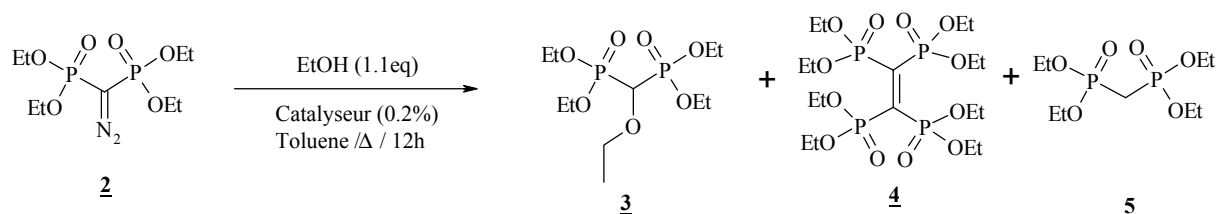
% $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$	% $\text{Zn}(\text{OTf})_2$	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
0.2	-	48%	44%	8%
0.2	10	47%	43%	10%
0.2	5	58%	31%	11%
0.2	2	69%	20%	11%
0.2	1	70%	20%	10%
0.2	0.4	65%	25%	10%

Tableau 6 : Etude du rapport Rh/Zn (Rdt RMN ^{31}P)

Ces différents essais montrent que le rapport optimal Rh/Zn est de 1/5, ce qui permet d'obtenir un rendement de 70% au lieu de 45% et ceci avec uniquement 0.2% de rhodium. A ce jour nous n'avons pas d'hypothèse satisfaisante pour tenter d'expliquer l'influence de ce rapport Rh/Zn sur l'efficacité de cette réaction.

Utilisation d'autres catalyseurs que le Rhodium

En parallèle des essais précédents, nous avons testé d'autres catalyseurs couramment utilisés lors de réaction d'insertion (autres que des complexes du rhodium). Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau 7.

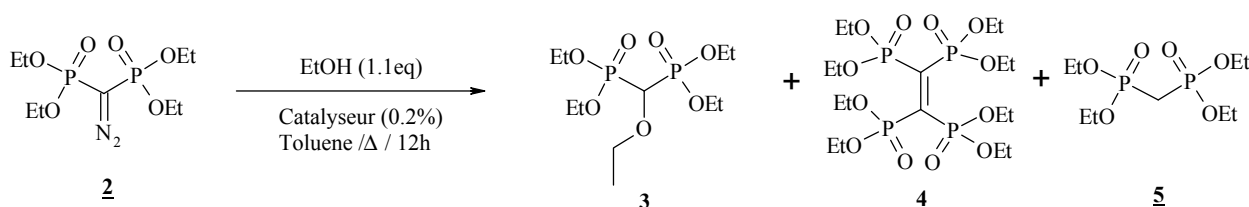


Catalyseur	3	2	4	5
Rh ₂ (NHCOCF ₃) ₄	45%	40%	10%	5%
ScOTf	-	99%	1%	-
[Ru(pcy)Cl ₂] ₂	-	99%	1%	-
AgOTf	-	99%	1%	-
Cu(OTf)₂	79%	5%	5%	11%

Tableau 7 : Variation de la nature du catalyseur (Rdt RMN ³¹P)

Le triflate de cuivre apparaît donc comme étant un catalyseur supérieur au rhodium pour cette réaction. Le rendement obtenu en produit d'insertion est même supérieur à celui observé avec le mélange Rh/Zn et ceci pour la même charge catalytique. Compte tenu de la différence de coût, ce sel de cuivre est particulièrement intéressant pour cette réaction.

Nous avons également testé d'autres sels de cuivre (Tableau 8), même si tous ces sels permettent d'obtenir de bon rendement, le cuivre triflate reste légèrement supérieur en terme de réactivité.



Catalyseur	3	2	4	5
Cu(OTf)₂	79%	5%	5%	11%
Cu(acac) ₂	73%	7%	6%	14%
Cu(NHCOCF ₃) ₂	67%	8%	8%	17%

Tableau 8 : Variation de la nature du sel de cuivre(Rdt RMN ³¹P)

A la fin de cette étude, nous avons donc mis en évidence deux nouveaux systèmes catalytiques permettant de réaliser des réactions d'insertion de carbène générés à partir du diazo **2** sur des liaisons OH. Le premier de ces systèmes est constitué du Rh₂(NHCOCF₃)₄ et du Zn(OTf)₂, et le second du Cu(OTf)₂. Nous avons alors voulu vérifier si ces systèmes pouvaient aussi s'appliquer à d'autres alcools et phénols, et si leurs réactivité étaient différentes selon la nature de l'alcool.

b) Etendue de la réaction

Dans un premier temps, nous avons voulu comparer la réactivité des trois systèmes catalytiques ($\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$, $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4 + \text{Zn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) dans le cas d'un alcool aromatique, un alcool encombré et un alcool fonctionnalisé. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 9.

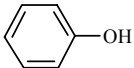
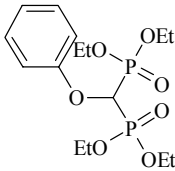
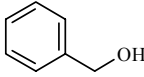
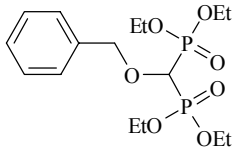
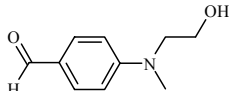
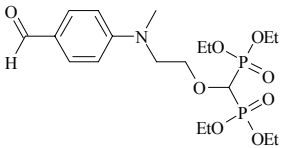
Essai	Alcool (1.1eq)	Catalyseur	Produit d'insertion	Rdt
1		$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ -2%		11%
		$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ -2% $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -10%		31%
		$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -2%		33%
2		$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ -0.5%		45%
		$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ -0.5% $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -2.5%		63%
		$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -0.5%		73%
3		$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ -1%		31%
		$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ -1% $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -5%		36%
		$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -1%		47%

Tableau 9

Dans les trois cas, le meilleur catalyseur est le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Nous avons alors continué l'étude de ce catalyseur avec d'autres alcools. Cette nouvelle série de réaction a été réalisée avec 3 eq d'alcools afin d'augmenter la cinétique de la réaction (Tableau 10).

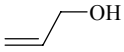
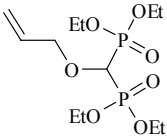
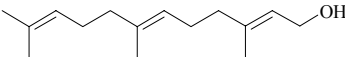
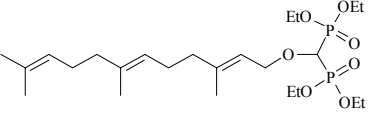
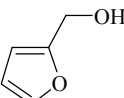
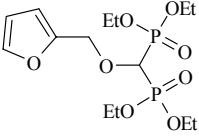
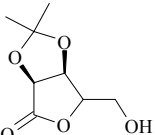
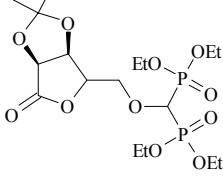
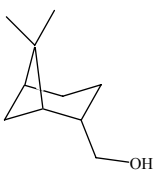
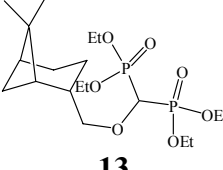
Essai	Alcool (3eq)	Catalyseur	Produit d'insertion	Rdt
1		Cu(OTf) ₂ -1%	 9	81%
2		Cu(OTf) ₂ -1%	 10	37%
3		Cu(OTf) ₂ -1%	 11	39%
4		Cu(OTf) ₂ -1%	 12	58%
5		Cu(OTf) ₂ -1%	 13	66%

Tableau 10

Cette réaction est donc bien compatible avec des alcools comportant des fonctions aldéhydes ou des doubles liaisons, comme dans le cas de l'alcool allylique et du farnésol, pour lesquels nous n'avons pas observé de réaction secondaire telle qu'une cyclopropanation. Nous avons également pu réaliser des insertions sur des alcools portés par des hétérocycles.

L'utilisation du triflate de cuivre permet également de fonctionnaliser des alcools lourds tel que le PEG 2000, cette réaction réalisée en présence de Rh₂(NHCOCF₃)₄ ne permet d'obtenir que des traces de **14** (Schéma 52).

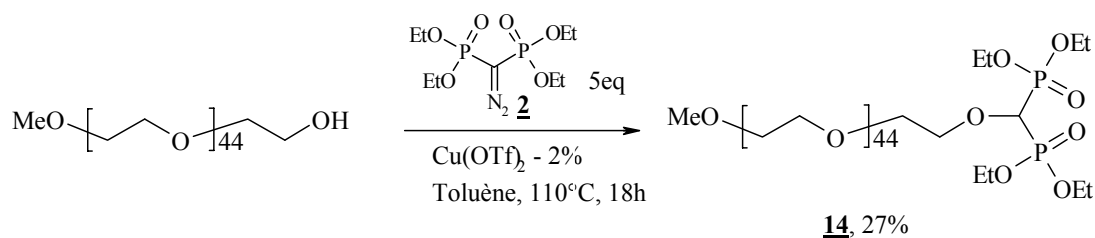


Schéma 52 : Réaction d'insertion avec le PEG2000

Nous avons alors appliqué ces conditions optimisées afin de préparer des ligands de l'uranium.

c) Préparation et évaluation de ligands de l'uranium

Dans un premier temps, nous avons souhaité synthétiser des dipodes en partant de diols aliphatiques possédant une longueur de chaîne variable. Pour cela, nous avons fait réagir ces diols avec le diazo **2** en présence de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ afin d'obtenir les produits de double insertion **15-19**. Ces derniers sont ensuite déprotégés en présence de TMSBr pour former les acides phosphoniques correspondant.

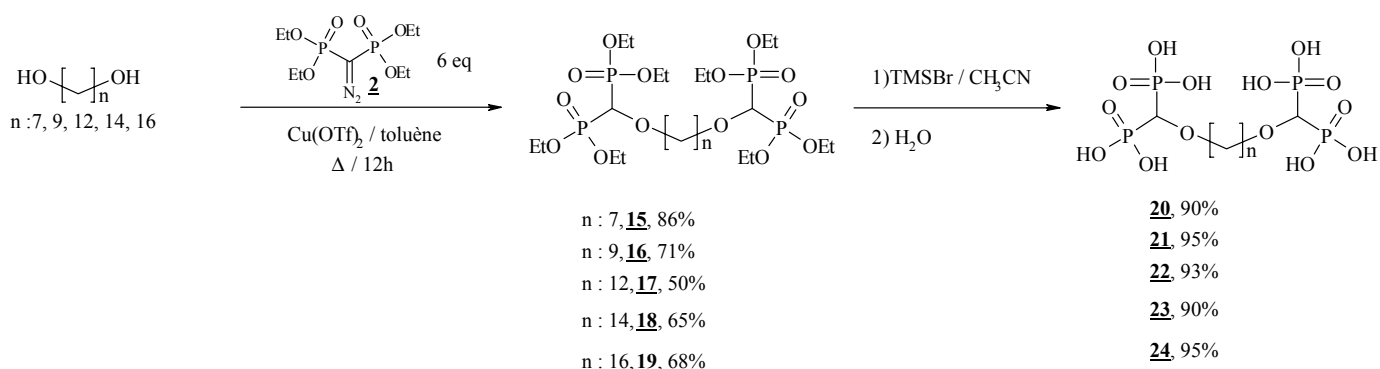


Schéma 53: Préparation de dipode par insertion

Nous avons également essayé de préparer un tripode à partir de la triéthanolamine, mais en fin de réaction, nous obtenons un mélange non séparable de mono, double et des traces de triple insertion.

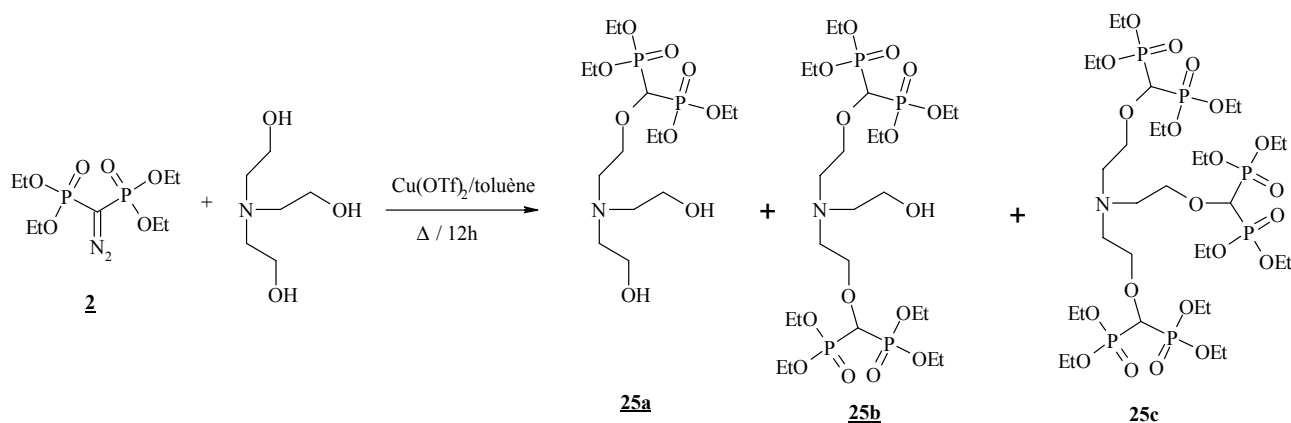


Schéma 54 : Réaction entre la triéthanolamine et le diazo **2**

Nous avons réalisé différents essais en allongeant le temps de réaction et en augmentant l'excès de diazo, mais dans tous les cas nous avons obtenu le même mélange de produits. Cela

pourrait s'expliquer par la longueur des « bras » qui serait trop courte ce qui entraînerait une gêne stérique entre les différents groupes bisphosphonates défavorisant ainsi l'insertion de fonctions supplémentaires.

Nous avons donc opté pour l'utilisation de squelettes triols ayant des espacements plus importants entre les fonctions alcools. Deux autres composés triols ont été choisis et ont conduit, suite à une triple réaction d'insertion aux chélates espérés avec de bons rendements.

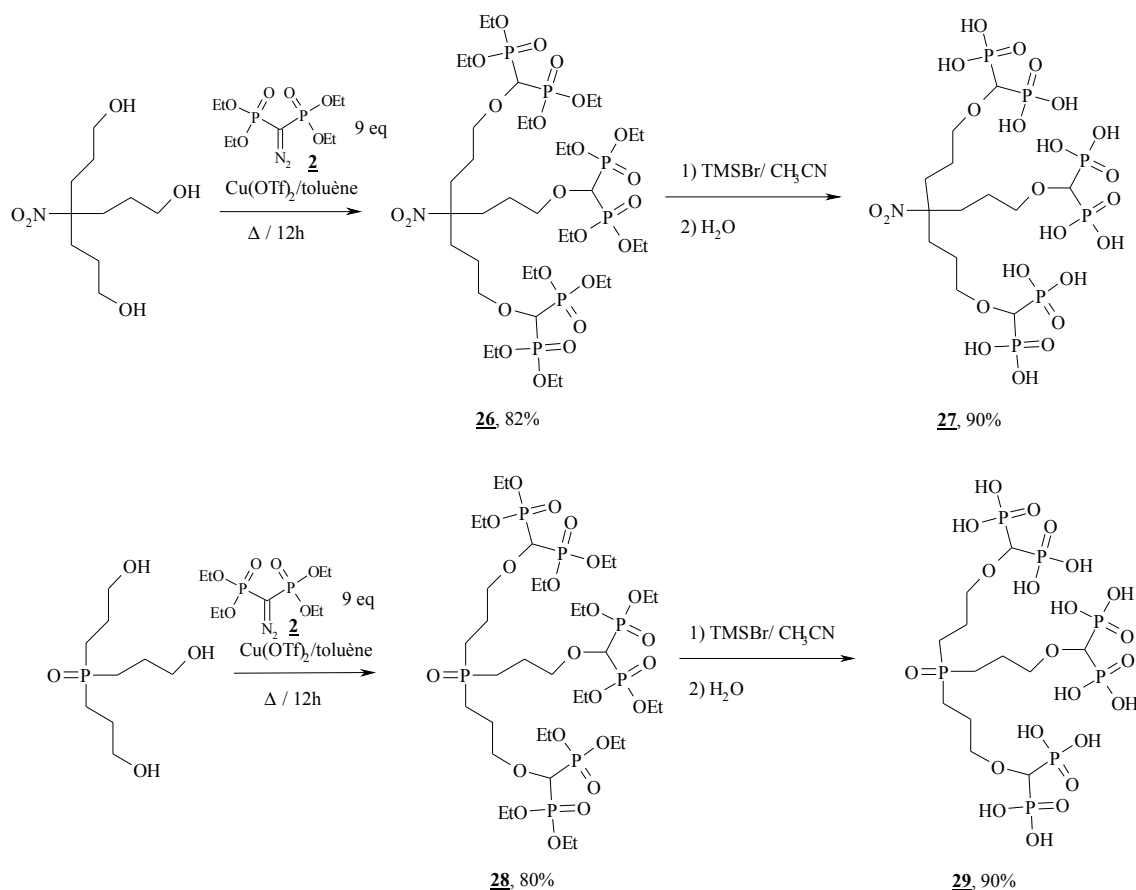


Schéma 55 : Préparation de tripode à partir de triols

Ces deux plates-formes triol ramifiées apportent une rigidification dans la structure du ligand par la présence d'un carbone quaternaire ou d'un oxyde de phosphine empêchant la libre rotation des ramifications porteuses des fonctions bisphosphonates.

Ces sept ligands potentiels ont ensuite été testés afin d'évaluer leurs affinités vis à vis de l'uranium. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant.

	Log Kcond		
	pH = 5.5	pH = 7.4	pH = 9
<u>20</u>	12.1	14.4	17
<u>21</u>	12,35	15,2	17
<u>22</u>	12,8	15,3	17
<u>23</u>	13,3	15,4	17
<u>24</u>	14,5	15,3	17
<u>27</u>	14.3	15.9	17.6
<u>29</u>	>15	17	18,2

Tableau 11 : Résultats du test au SCP des composés DL-DL

Il apparaît que seul le tripode 29 possède une affinité suffisante avec l'uranium avec une valeur de constante à pH 7.4 de 10^{17} .

Ces résultats sont décevants et assez surprenants lorsque l'on les compare à ceux obtenus avec la première famille de composés bisphosphonates obtenus par addition de Michael de plate-forme aminés sur le composé B9.

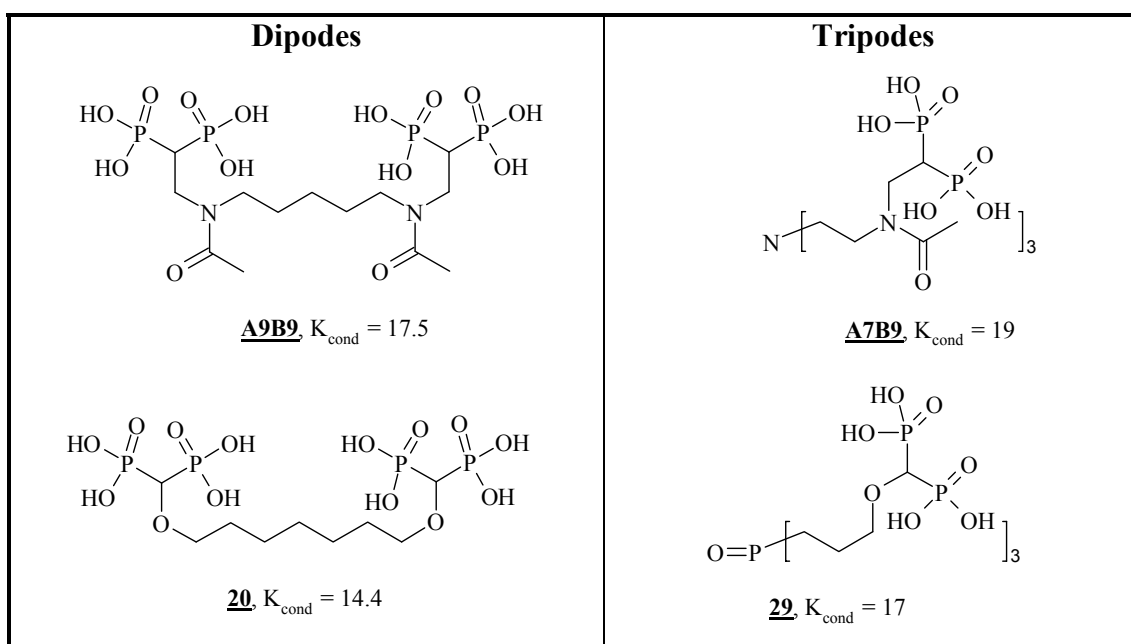


Schéma 56 : Comparaison des constantes de complexation à pH 7.4 des ligands obtenus par addition de Michael et par insertion d'alcool.

En effet, le même nombre d'atomes sépare les sous-unités bisphosphonates des dipodes (A9B9-20) et tripodes (A7B9-29) pourtant des différences de plusieurs ordres de grandeur sont observées en ce qui concerne leurs propriétés de complexation de UO_2^{2+} . Cette observation semble montrer que le mode d'ancrage introduisant un atome d'oxygène entre les deux fonctions phosphonate est néfaste à la complexation. Une explication possible à ce phénomène pourrait être la répulsion électrostatique entre le pont μ -oxo de l'ion uranyle et l'atome d'oxygène pontant.

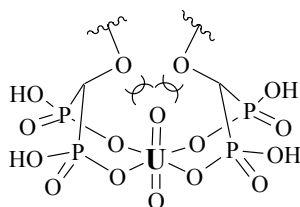


Schéma 57 : Répulsion électrostatique hypothétique entre le pont μ -oxo de l'ion uranyle et l'atome d'oxygène pontant.

2) N-H insertion sur des amines aromatiques

Suite à ce résultat, nous avons souhaité réaliser l'insertion du carbène généré par le diazo **2** dans une liaison NH. Le produit d'insertion correspondant possèdera une fonction amine secondaire en position α des groupements phosphorés et ainsi pourrait, à la différence d'un atome d'oxygène, former des liaisons hydrogènes avec le pont μ -oxo et donc aider à la complexation.

A notre connaissance, cette réaction n'a jamais été décrite avec ce diazo faiblement réactif. Cependant, ce type de réaction est décrite dans le cas de l' α -diazophosphonoacétate de triéthyle. Ce dernier peut réagir avec des amines aromatiques et des amides⁹⁵ (Schéma 58).

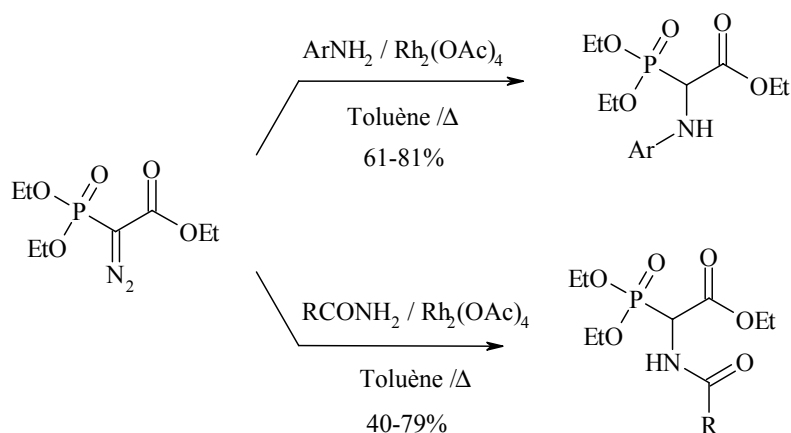
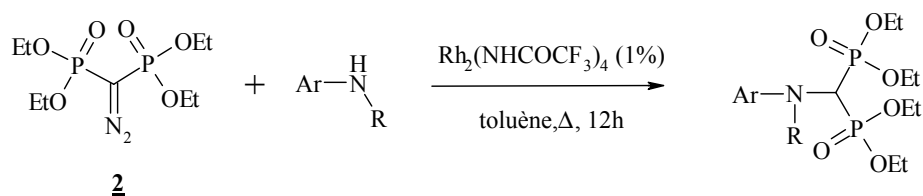


Schéma 58 : Insertion de l' α -diazophosphonoacétate de triéthyle sur des liaisons NH

Nous avons cherché à réaliser ces réactions d'insertion dans un premier temps avec des amines aromatiques puis dans un second temps avec des amines aliphatiques.

a) Amine aromatique

L'aniline a été choisie comme réactif modèle pour cette étude méthodologique.



	Amine aromatique	Produit	Rdt isolé (%)
1		 <u>30</u>	80%
2		 <u>31</u>	87%
3		 <u>32</u>	76%
4		 <u>33</u>	66%

Tableau 13 : Variation de la nature de l'amine

L'efficacité de cette réaction nous permet d'envisager son utilisation pour la préparation de ligands (Schéma 59). Nous avons alors préparé des dipodes à partir d'amines aromatiques en utilisant cette catalyse au $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$. Nous avons choisi deux diamines aromatiques dont la structure pourrait permettre, après la réaction d'insertion et la déprotection des fonctions phosphonates, d'obtenir des complexants de l'uranyle.

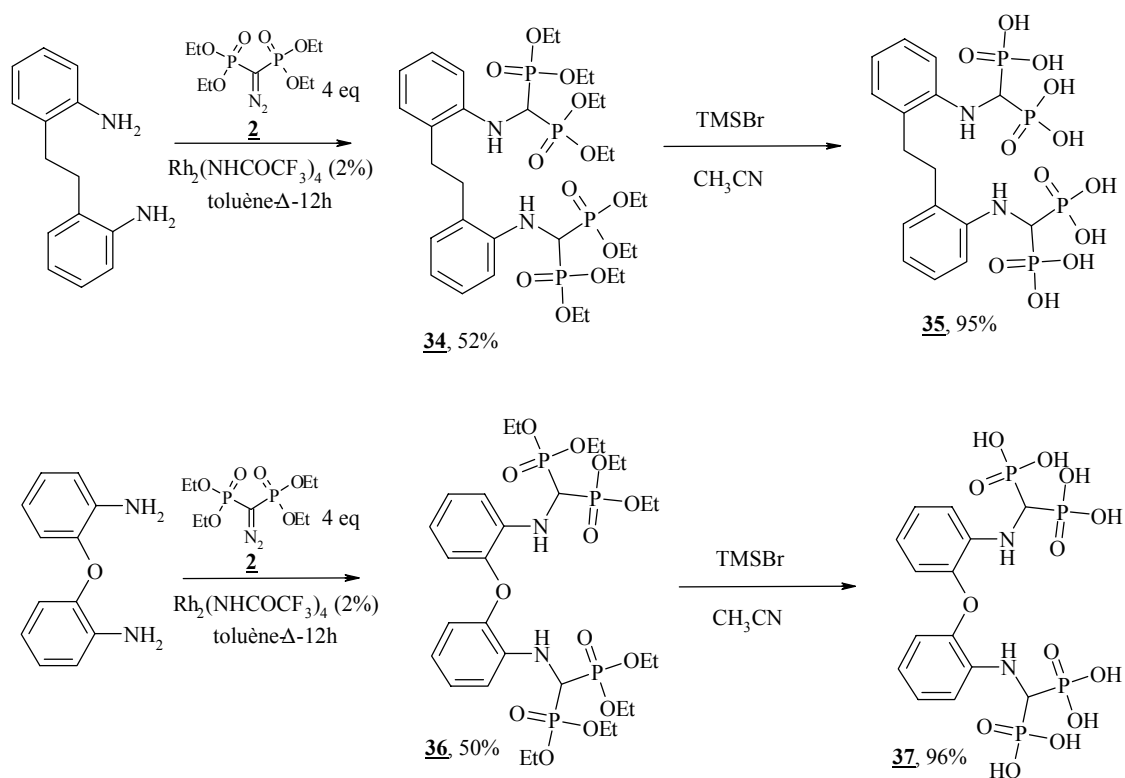


Schéma 59 : Préparation de dipode par insertion sur des amines aromatiques

L'affinité de ces composés a ensuite été évaluée par le test au sulfochlorophénol (Tableau 14).

Log Kcond	pH =5.5	pH = 7.4	pH = 9
<u>35</u>	12.7	16.8	18.8
<u>37</u>	12.8	15.6	17.6

Tableau 14 : Résultats du test au SCP des composés 35 et 37

Nous pouvons noter que ces composés dipode possèdent de meilleures propriétés complexantes que ceux décrits précédemment, résultant d'une double insertion sur des diols. Mais il faut également noter que ces deux composés, possèdent de plus faible constante de complexation à pH=5.5 que les autres ligands bisphosphoniques (ayant des propriétés de complexation équivalentes à pH 7.4 et 9). Cela peut sûrement s'expliquer par la protonation de l'amine à ce pH acide, ce qui défavoriserait la complexation conséquence des répulsions électrostatiques avec le cation métallique.

L'accès à des plates formes intéressantes ayant 2 noyaux de type aniline étant limité nous avons essayé de réaliser ces réactions d'insertion sur des amines aliphatiques dont il existe un large panel commercialement disponible.

b) N-H insertion sur des amines aliphatiques

Ce type de réaction est peu décrit avec des amines primaires car ces dernières peuvent interagir avec le catalyseur en s'échangeant avec ses ligands. Quelques réactions ont cependant été décrites en utilisant un diazo très réactif, l'éthyl diazoacétate⁹⁶, et en modifiant quelque peu le mode opératoire, par exemple en additionnant ensemble et très progressivement le diazo et l'amine, afin d'éviter d'avoir un large excès d'amine. Ces réactions se réalisent à température ambiante et assez rapidement, ce qui explique qu'il n'y ait pas ou peu de destruction du complexe par l'amine. Dans notre cas, le diazo étant peu réactif, et les autres réactions d'insertion s'étant toujours réalisées au reflux du toluène, l'utilisation d'amines aliphatiques semble donc difficile. Nous avons tout de même réalisé une série d'essais en variant la nature du catalyseur ($\text{Rh}_2(\text{NHCOF}_3)_4$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, AgOTf), mais aucun des essais réalisés ne fût concluant.

Comme nous l'avons dit précédemment, dans le cas de l' α -diazophosphonoacétate de triéthyle, les seules réactions d'insertions dans des liaisons NH décrites ont été réalisées avec des amines aromatiques ou des amides. Dans les deux cas, la fonction NH est moins nucléophile qu'une amine primaire grâce à la présence de groupements électroattracteurs. Cela permet d'éviter ou au moins de limiter l'interaction avec le catalyseur.

Par conséquent, nous avons réalisé d'autres essais en protégeant notre amine de référence, la butyl amine, avec des groupements protecteurs (GP) électroattracteurs afin de diminuer la nucléophilie de l'amine. Notre choix s'est porté vers la formation de carbamate, car une réaction d'insertion d'amine « bocqué » sur α -diazophosphonoacétate de triéthyle a été décrite par l'équipe de Moody⁹⁷ générant en un seul pot le produit souhaité déprotégé.

La protection de la butylamine a été réalisé par réaction entre cette dernière et l'anhydride de tertbutylcarbamate en présence de triéthylamine (Schéma 60). Après extraction, nous avons pu obtenir le composé **38** avec un bon rendement.

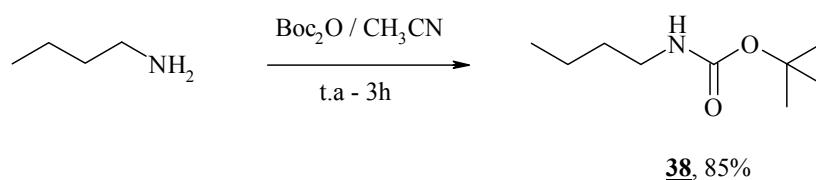


Schéma 60 : Préparation du composé **38**

Nous avons ensuite réalisé la réaction d'insertion avec cette amine protégée **38** avec le $\text{Rh}_2(\text{NHCOF}_3)_4$. Le composé formé, **39**, ne correspond pas au produit d'insertion dans la liaison NH, mais au produit d'insertion dans la liaison carbonyle du groupement Boc (Schéma 61).

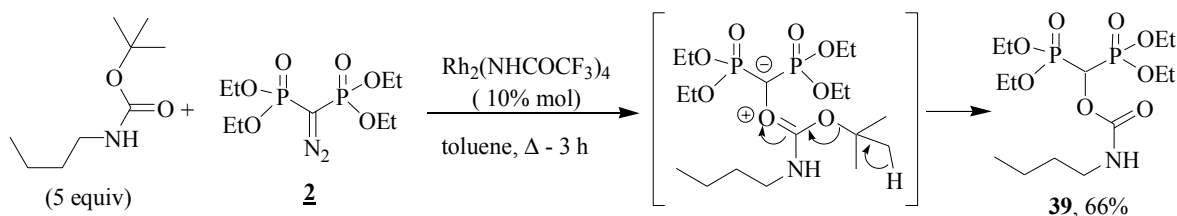


Schéma 61 : Réaction secondaire d'insertion entre le diazo et la fonction tertbutylcarbamate

La version intramoléculaire de cette réaction entre un diazo et un composé portant le motif NHBoc a été décrite auparavant⁹⁸ et a été exploitée pour la formation d'hétérocycles.⁹⁹

Plusieurs groupements protecteurs ont par la suite été explorés dont le DHP, acétate et sulfonate, mais dans ces cas aucune réaction n'a été observée. Faute de temps nous avons donc mis de côté ce projet méthodologique.

II- Synthèse de ligands bidentate phosphonate/phosphinate

Les tests biologiques réalisés sur les deux premières banques de ligands semblent montrer que la forte hydrophilie de BPs empêche leur passage intracellulaire. Afin de limiter cet effet nous avons voulu diminuer le nombre de charges de nos ligands en préparant des composés portant une fonction phosphonate associée à une fonction phosphinate.

1) Connection du motif phosphonate/phosphinate par le carbone central

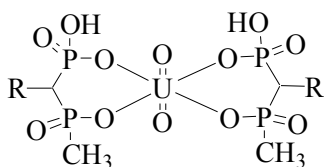


Schéma 62 : Coordination hypothétique entre le motif phosphonate/phosphinate et l'ion uranyle

Nous avons décidé de préparer l'accepteur de Michael phosphonate/phosphinate par condensation d'un méthylène activé sur le formaldéhyde. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé ce méthylène activé, l'ethoxy(méthyl)phosphinoyl-méthylphosphonate de diéthyle **40**. Ce

dernier est obtenu par une réaction d'auto-condensation du méthylphosphonate de diéthyle en présence de $n\text{-BuLi}^{100}$.

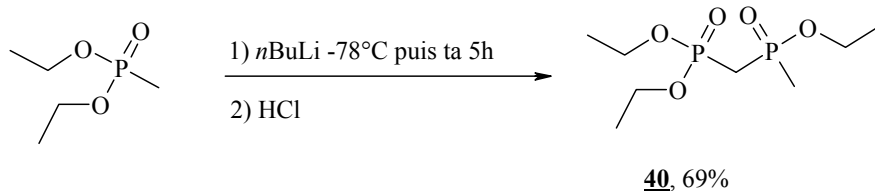


Schéma 63: Préparation du composé 40 par auto-condensation du méthylphosphonate de diéthyle

L'acrylate **41** est ensuite préparé par condensation de **40** sur le formaldéhyde, avec un rendement de 52%.

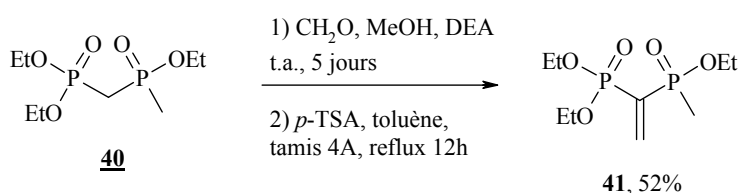


Schéma 64 : Préparation de l'acrylate 41 par condensation sur le formaldéhyde

Nous avons ensuite synthétisé le ligand **42** par double addition de Michael du composé **41** et de la *m*-xylylène diamine.

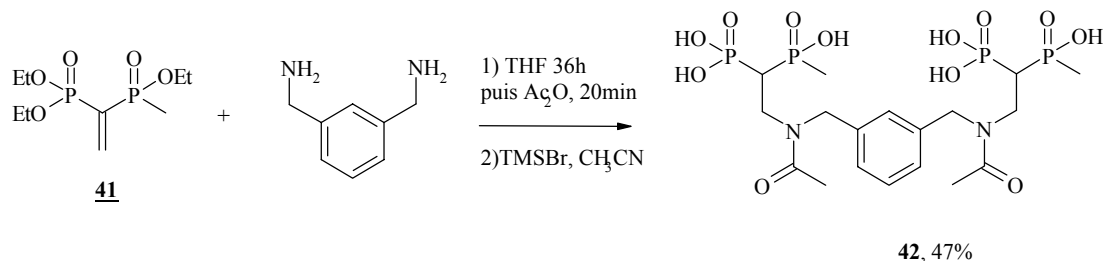


Schéma 65 : Synthèse du ligand 42

L'affinité de ce ligand a été évaluée par le test au SCP pour les 3 pH. En comparant les constantes de complexation de ce ligand avec celles de son homologue portant des fonctions bisphosphonates, on constate que le remplacement d'une fonction phosphonate par une fonction phosphinate diminue l'affinité du ligand vis à vis de l'uranyle ce qui laisse supposer une participation indirecte (liaison hydrogène) du second hydroxyle porté par l'atome de phosphore. Le même constat peut être établi lorsque l'on compare les propriétés complexantes de ligands pour lesquels l'une des fonctions phosphonates a été changé par une fonction carboxylique, cétone ou amide. Ces derniers composés ont été synthétisés lors de la thèse de Marcin Sawicki

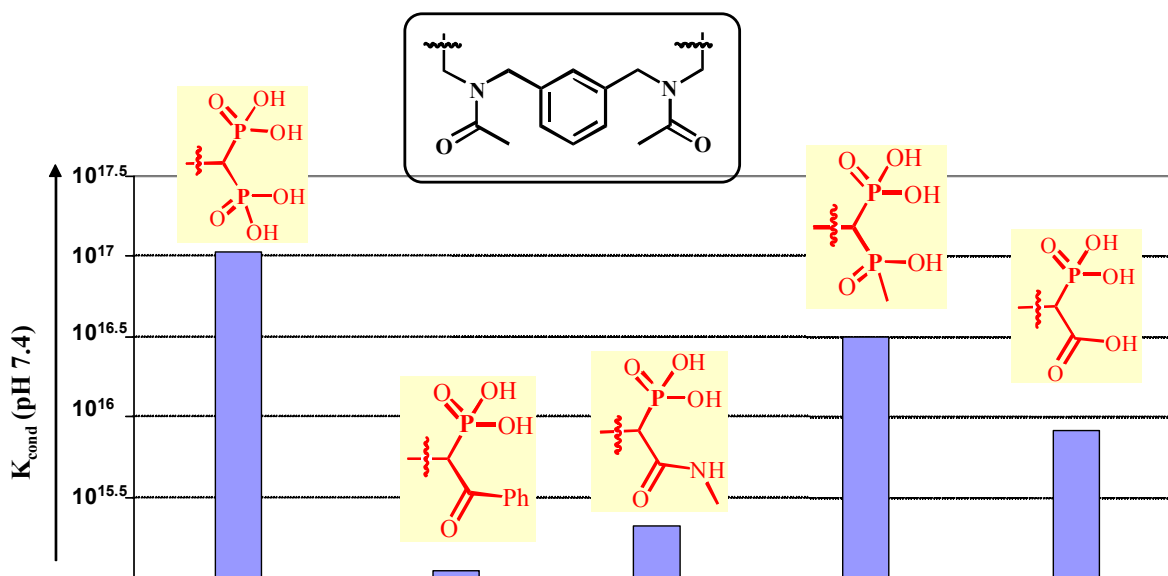


Figure 20 : Comparaison de constante de complexation à pH7.4 de composés variant par la nature des fonctions complexantes

Nous avons alors travaillé sur l'utilisation d'un autre motif phosphonate/phosphinate pouvant permettre de compenser cette diminution de l'affinité.

2) Connexion du motif phosphonate/phosphinate par un atome de P

En ancrant le motif phosphonate/phosphinate par le biais d'un des atomes de phosphores et non plus en α des deux fonctions phosphorés, il est possible l'introduire un nouveau point de coordination de l'uranyle par une autre fonction incluse dans la plate forme (comme par exemple un phénol) (Schéma 66).

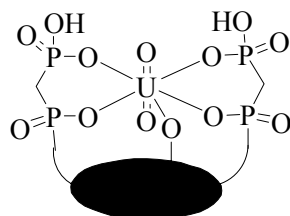


Schéma 66 : Coordination hypothétique entre ce motif et l'ion uranyle

Contrairement aux ligands construits par ramification du carbone adjacent aux atomes de phosphore, la coordination équatoriale d'une fonction additionnelle présente dans la plate forme est possible.

Plusieurs voies de synthèse ont été envisagées pour introduire le motif phosphonate/phosphinate : *i*) par addition de Michael, *ii*) par insertion de diazo, *iii*) par réaction de type Pudovik, et *iv*) par couplage peptidique.

a) Introduction du motif phosphonate/phosphinate par réaction de Michael

L'hydrophosphonylation d'alcyne est une méthode décrite pour la préparation d'alkénylphosphine oxyde^{101,102}.

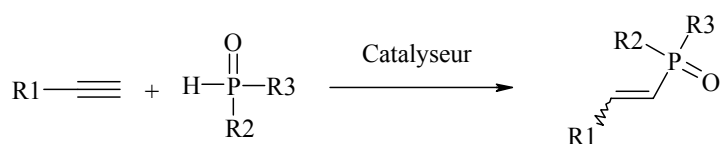


Schéma 67 : Préparation d'alkénylphosphine oxyde par hydrophosphonylation

Nous avons voulu appliquer cette méthode à la préparation d'accepteur de Michael portant les fonctions phosphonate et phosphinate. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé le composé **43** par réaction du lithien du méthyle phosphonate d'éthyle sur le chloro diéthyle phosphite à -78°C, suivi d'une hydrolyse en milieu acide (Schéma 68).

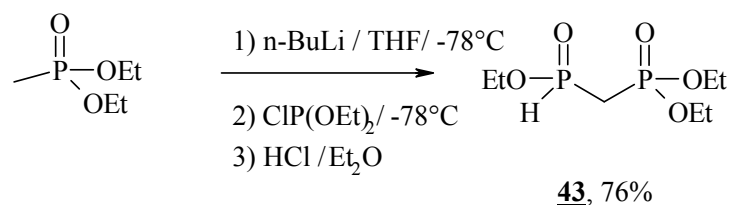


Schéma 68 : Préparation du composé **43**

De nombreux essais de couplage ont été réalisés utilisant divers complexes de palladium et de rhodium dans différents solvants, le meilleur résultat est obtenu avec le tétrakisphényl palladium dans le toluène, permettant d'obtenir le composé **44** avec un faible rendement de 20% (Schéma 69).

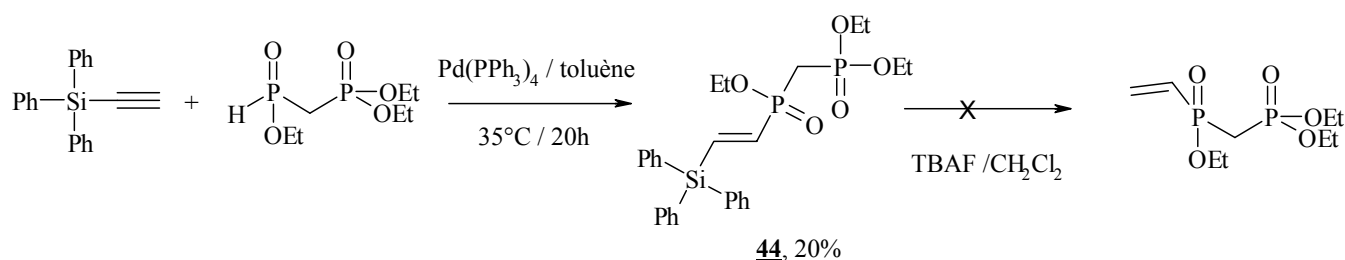


Schéma 69 : Préparation du composé **44**

Pour obtenir l'acrylate souhaité, il est alors nécessaire de déprotéger l'alcène silylé **44**. Malheureusement, cette étape de déprotection entraîne la formation de nombreux produits de dégradation. Les différentes tentatives menées pour modifier les conditions de déprotection en changeant de groupement silylé ou en utilisant d'autres sels de fluorures ont été infructueuses. Il est probable que le composé souhaité, possédant un méthylène activé et un accepteur de Michael, ne soit pas stable dans les conditions réactionnelles et est sujet à polymérisation.

Afin de préparer ces ligands phosphonate/phosphinate, nous nous sommes alors orientés vers l'utilisation d'une autre méthode que nous avons développée, la réaction d'insertion.

b) Introduction du motif phosphonate/phosphinate par insertion de diazo

Pour préparer ces ligands par la réaction d'insertion, nous avons essayé de préparer un diazo portant ce motif complexant.

Nous avons tout d'abord voulu utiliser la réactivité du dianion de **40**¹⁰³ généré en présence de 2 équivalents de base forte, avec l'azoture de tosyloyle mais le diazo formé n'est pas le composé attendu (Schéma 70), mais celui résultant d'une réaction avec l'anion formé en α des 2 phosphores. Il est probable que la formation du dianion soit difficile à contrôler, les différents essais consistant à faire varier la température ou la stoechiométrie de la base ont été sans succès.

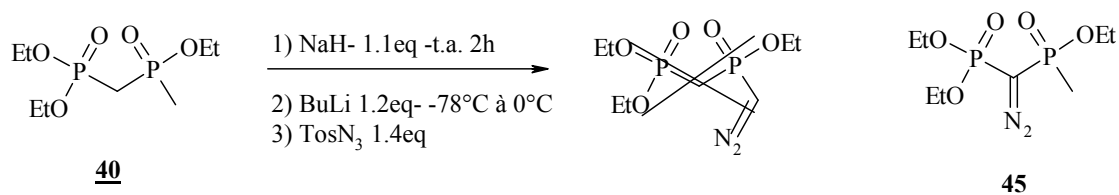


Schéma 70 : Préparation de diazo à partir du composé **40**

Afin d'éviter la formation du diazo **45**, nous avons dialkylé le composé **40** avec de l'iodure de méthyle en présence d'hydruure de sodium (Schéma 71).

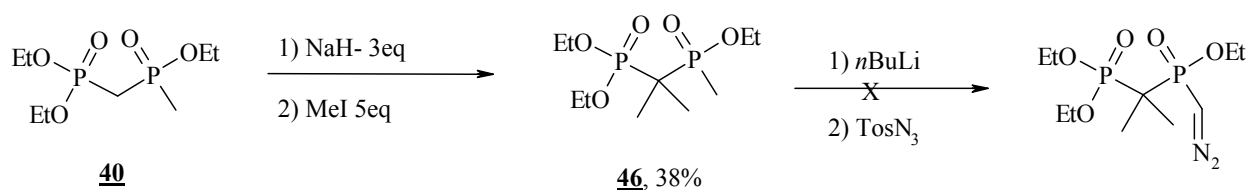


Schéma 71 : Préparation du composé **46**

La réaction entre **46** et l'azoture de tosylo en présence de butyllithium ne permet pas de former le diazo souhaité et ceci malgré les nombreux essais effectués.

Nous avons alors essayé de suivre une autre voie de synthèse décrite pour la formation de diazométhylphosphonate de diméthyle¹⁰⁴ (Schéma 72), consistant à former intermédiairement le composé trifluoroacétylé, puis de réaliser la réaction de diazotation sur cet intermédiaire.

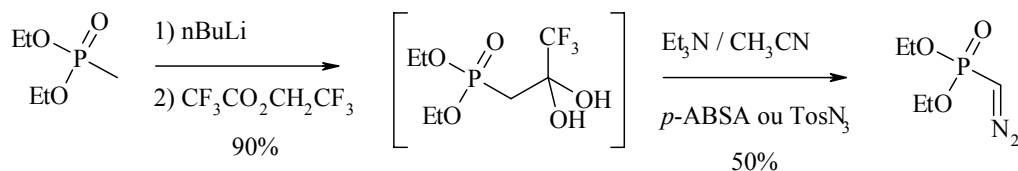


Schéma 72 : Préparation du diazométhylphosphonate de diméthyle

Malheureusement les différents essais que nous avons réalisés ne nous ont permis d'obtenir l'intermédiaire trifluoroacétylé **47** qu'en de très faibles proportions.

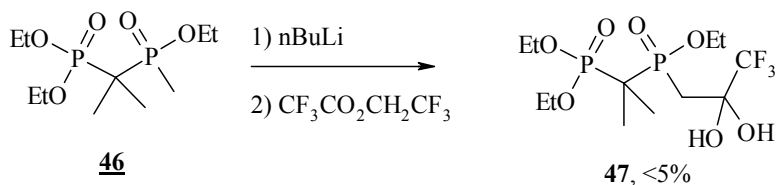


Schéma 73 : Préparation du composé **47**

Au vue de ces résultats, nous avons essayé de préparer ces ligands phosphonate/ phosphinate par une voie plus classique.

c) Introduction du motif phosphonate/phosphinate par réaction de Pudovik

Une autre voie que nous avons suivi afin de préparer cette nouvelle famille de ligands, correspond à la condensation l'hydrogène-phosphonite **43** sur des fonctions aldéhydes en présence d'une base. Cette réaction initialement décrite avec de simples H-phosphonates par A. Pudovik¹⁰⁵, fut appliqué au composé **43**¹⁰⁶. Nous avons alors réalisé cette réaction de condensation sur la pyridine-2-carbaldéhyde.

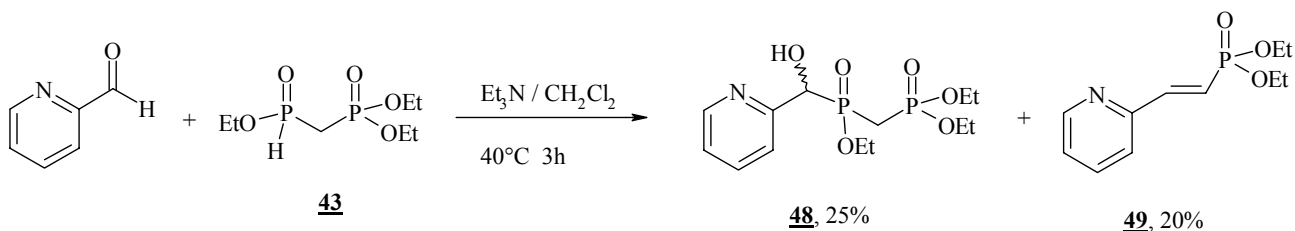


Schéma 74 : Préparation du composé **48**

Nous n'obtenons en fin de réaction que 25% du produit souhaité (sous forme de mélange de diastéréoisomères). L'autre produit majoritaire obtenu avec un rendement de 20% a pu être identifié comme étant le composé **49** probablement obtenu lors de la réaction secondaire de type Wittig-Horner.

Malgré ce faible rendement et la présence de ce produit secondaire, nous avons tenté de réaliser cette réaction sur la pyridine 2,6-dicarbaldéhyde.

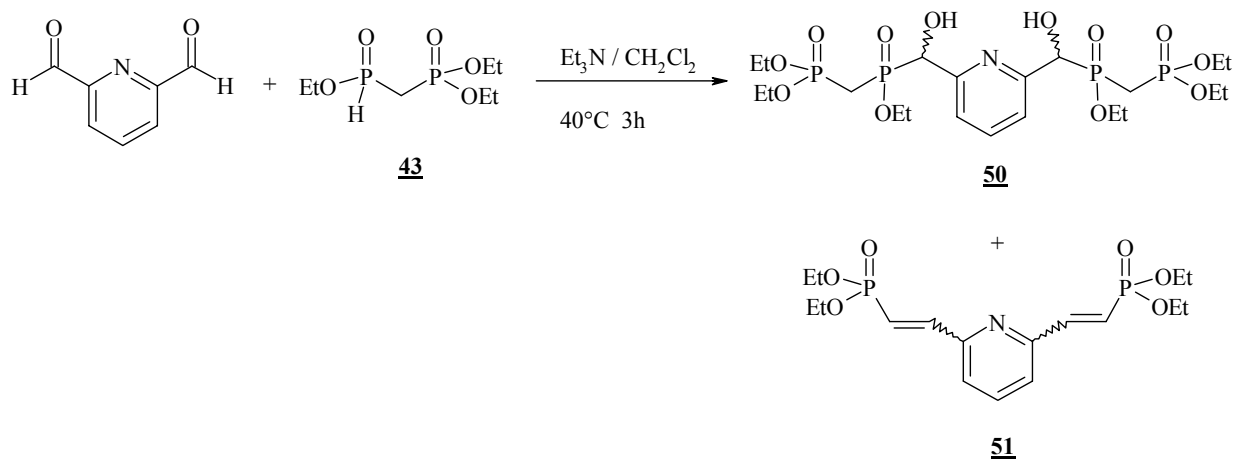


Schéma 75 : Préparation du composé **50**

En fin de réaction, nous obtenons un mélange de différents produits dont les deux produits majoritaires sont les composés **50** et **51**. Mais les nombreux essais de purifications n'ont pas permis d'isoler le produit souhaité.

Afin de vérifier que cette réaction secondaire n'était pas amplifiée par la fonction pyridine, nous avons réalisé un autre essai sur la benzyloxy benzaldéhyde **52**. Les résultats obtenus sont identiques aux précédents.

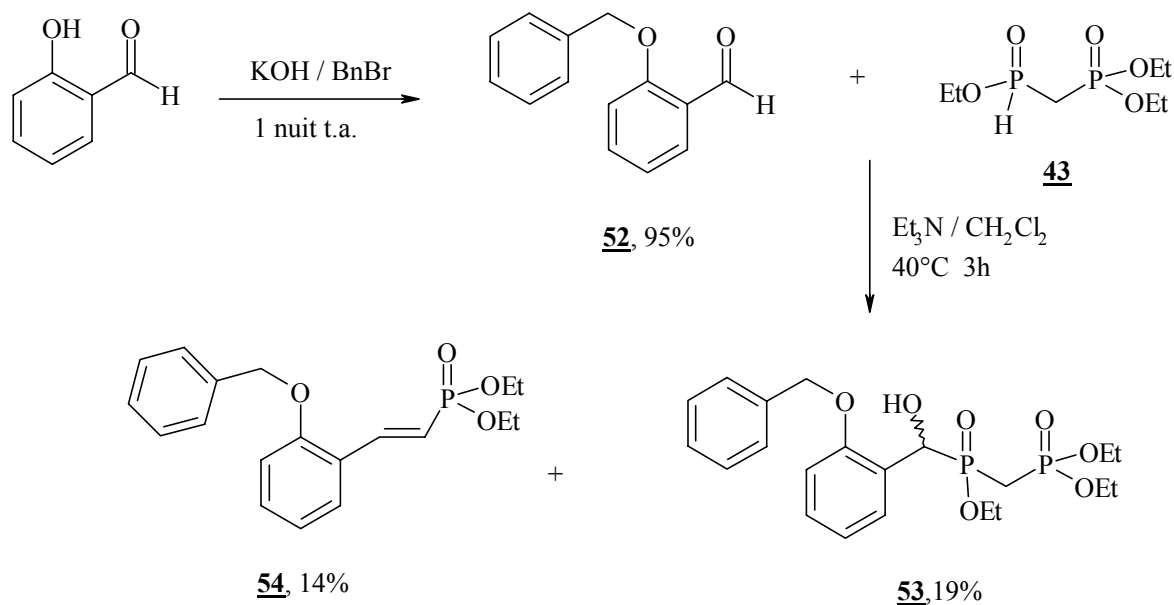


Schéma 76 : Préparation du composé **53**

d) Introduction du motif phosphonate/phosphinate par couplage peptidique

Nous avons donc finalement tenté de préparer cette famille de ligands par couplage peptidique. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé le précurseur **57** pouvant par la suite être couplé sur une di- ou une triamine.

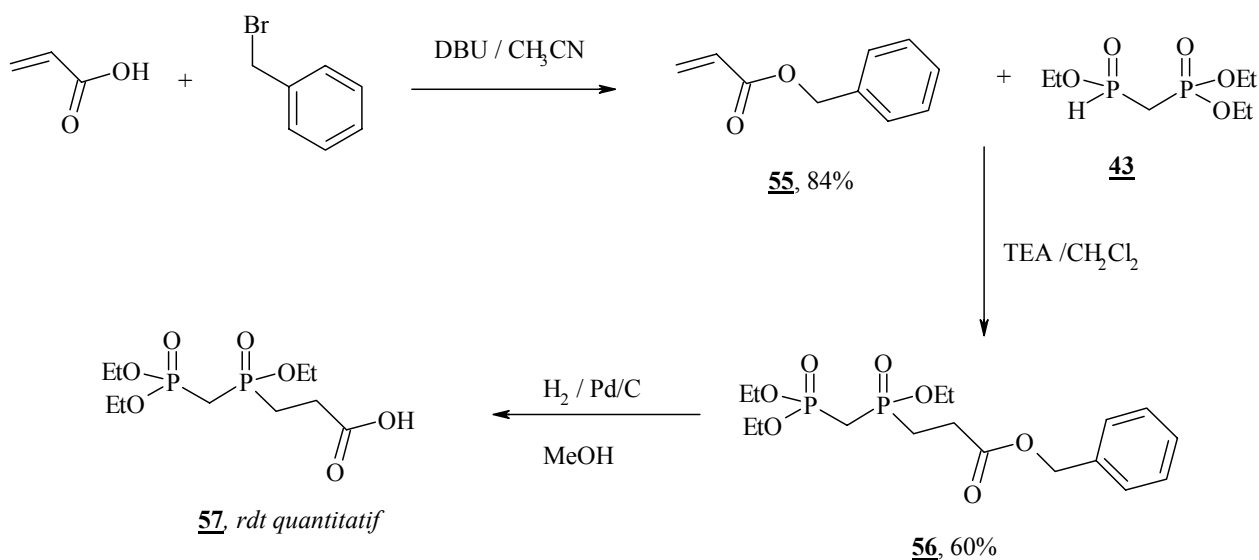


Schéma 77: Préparation du précurseur **57**

L'acide acrylique est tout d'abord protégé par le bromure de benzyle en présence de DBU, afin d'obtenir le composé **55** avec un rendement de 84%. Le composé **56** est ensuite obtenu par

addition de Michael entre l'acrylate **55** et l'hydrogéo-phosphonite **43**. L'ester benzylique du composé **56** est ensuite déprotégé quantitativement par hydrogénation catalytique.

Nous avons ensuite essayé de coupler le composé **57** avec la pentane diamine.

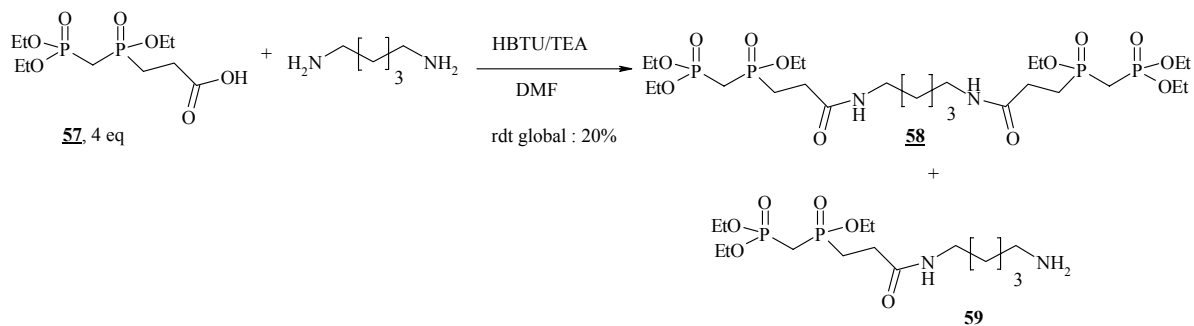


Schéma 78 : Couplage peptidique avec le précurseur **57**

La réaction de couplage nous a bien permis de former le composé souhaité, mais en faible proportion, de plus le produit n'a pu être séparé du composé de mono-couplage **59**. D'autres essais ont été réalisés en augmentant la proportion de précurseur **57**, ou en changeant la nature du réactif de couplage, mais aucun n'a permis l'obtention du produit en quantité suffisante pour permettre son isolement.

III- Synthèse de ligands mixtes phosphonate/phénol ou phosphonate éno

1) Ligands portant des motifs mixtes phosphonate/éno

Nous avons tout d'abord souhaité préparer des ligands portant le motif mixte phosphonate-éno.

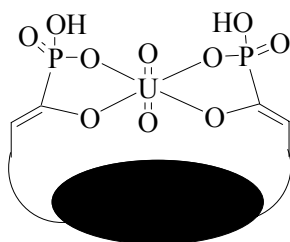


Schéma 79 : Coordination hypothétique entre le motif phosphonate/éno et l'ion uranyle

Pour cela, nous avons souhaité préparer un précurseur portant à la fois ce motif mixte, mais également une fonction acide permettant de coupler ce précurseur à une plate-forme diaminé par couplage peptidique.

La synthèse du précurseur **62** peut passer par la préparation de l'intermédiaire **60**. Ce composé est préparé efficacement par une réaction de Michaelis-Arbusov entre le triéthylphosphite et 3-chloro-3-oxopropanoate d'éthyle (Schéma 80).

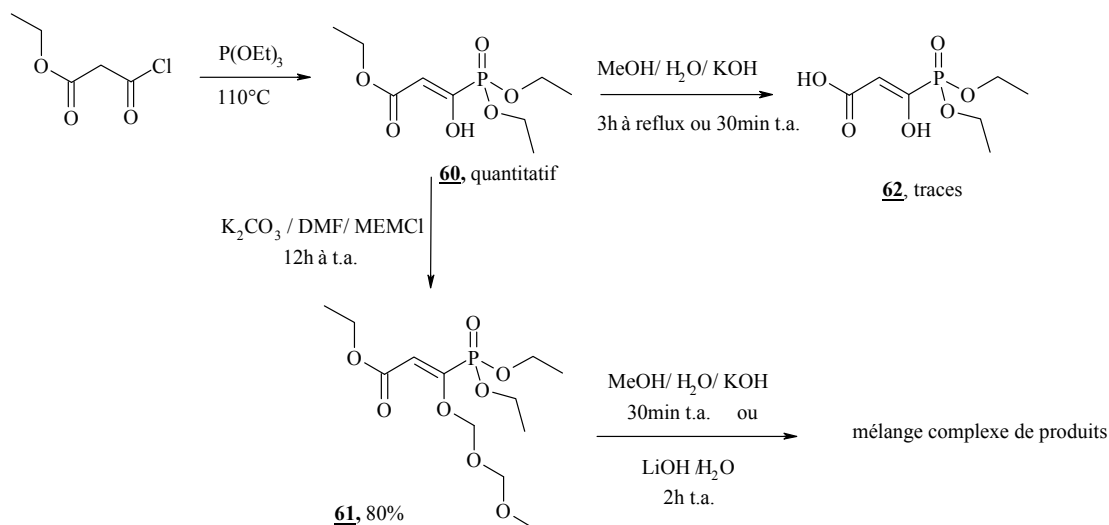


Schéma 80 : Préparation du précurseur **62**

Les essais de saponification de l'intermédiaire **60** sont restés infructueux, entraînant la formation de nombreux produits secondaires. La protection de l'énol intermédiaire n'a également pas permis la saponification du composé.

Nous avons alors préparé directement le composé **62** par réaction de la triéthylphosphite sur l'acide de Meldrum (Schéma 81).

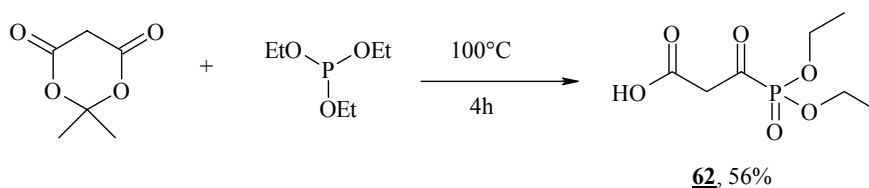


Schéma 81 : Préparation du précurseur **62**

Nous avons tenté de coupler ce précurseur sur la pentane diamine mais sans succès. Cela peut certainement s'expliquer par la forte réactivité de la fonction carbonyle, comme le montre le schéma suivant :

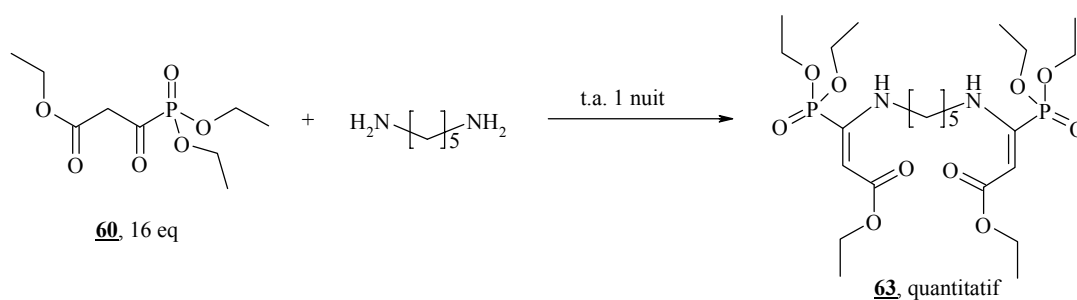


Schéma 82 : Réaction entre 60 et la pentane diamine

2) Ligands portant des motifs mixtes phosphonate/phénol

Suite à ces résultats décevants, nous avons donc souhaité synthétiser une série de ligand combinant une fonction phosphonate et une fonction phénol (Schéma 83).

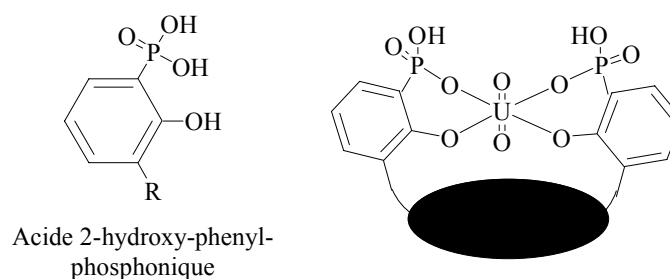


Schéma 83 : Structure générique des acides 2-hydroxy-phenyl-phosphoniques. Coordination hypothétique de cette fonction avec l'ion uranyle.

Afin de préparer ces ligands mixtes, nous avons dans un premier temps synthétisé le motif mixte phosphonate/phénol, que nous avons ensuite couplé à une diamine par couplage peptidique.

La synthèse du précurseur 66 utilise le réarrangement de phosphates aromatiques décrit par D.A. Castell et.al. (Schéma 84).¹⁰⁷

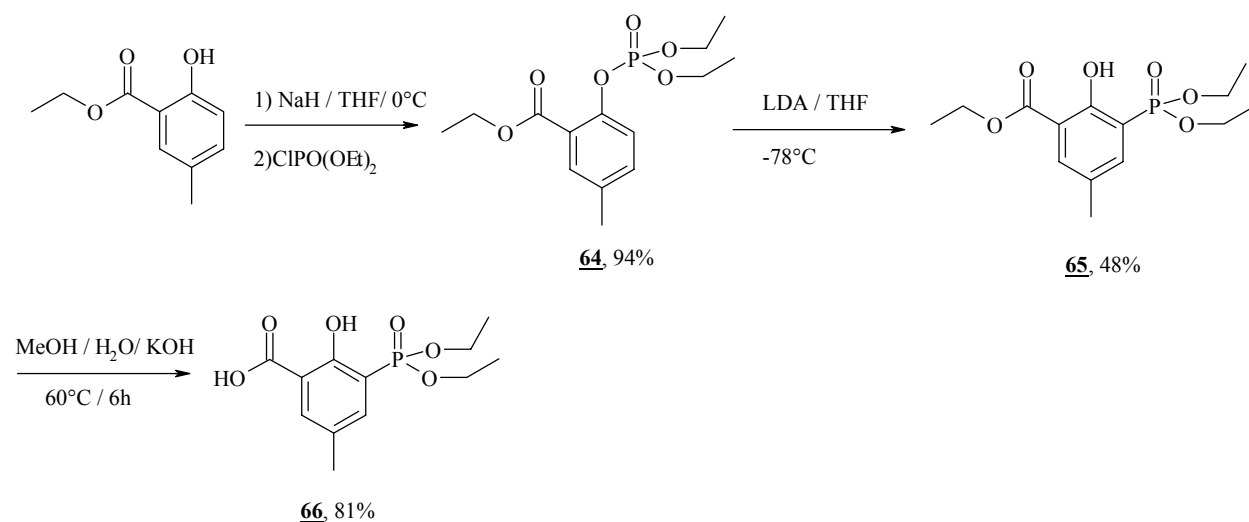


Schéma 84 : Synthèse du précurseur 66

Le phosphate 64 est, dans une première étape, synthétisé par réaction du phénate de l'ester 2-hydroxy-5-méthylbenzoate d'éthyle avec le chlorophosphate de diéthyle. 64 est alors ortho-métallé par action du LDA à basse température, et subit un réarrangement pour former le composé attendu 65 avec un rendement de 48%. Une saponification conduit alors au composé 66 comportant une fonction acide carboxylique nécessaire au couplage.

Nous avons ensuite tenté de coupler ce précurseur à l'heptane diamine, mais sans succès. De nombreux produits secondaires sont formés au cours de la réaction, probablement en raison de la présence d'une fonction phénolique non protégée.

Le composé 65 a alors été protégé par réaction avec le bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 . Après saponification le nouveau précurseur protégé 68 est obtenu avec un bon rendement (Schéma 85).

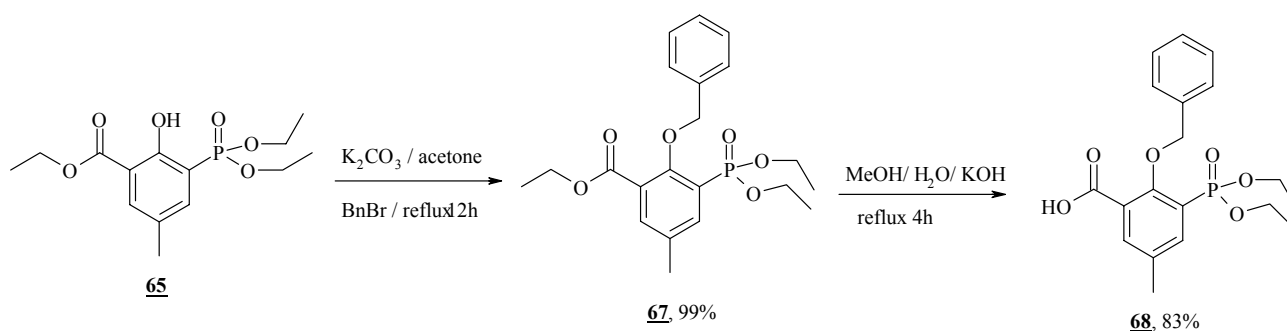


Schéma 85 : Synthèse du précurseur 68

Ce précurseur est ensuite couplé à différentes diamines en présence de HATU pour former les composés attendus 69-73 avec des rendements moyens à bons (Schéma 86)

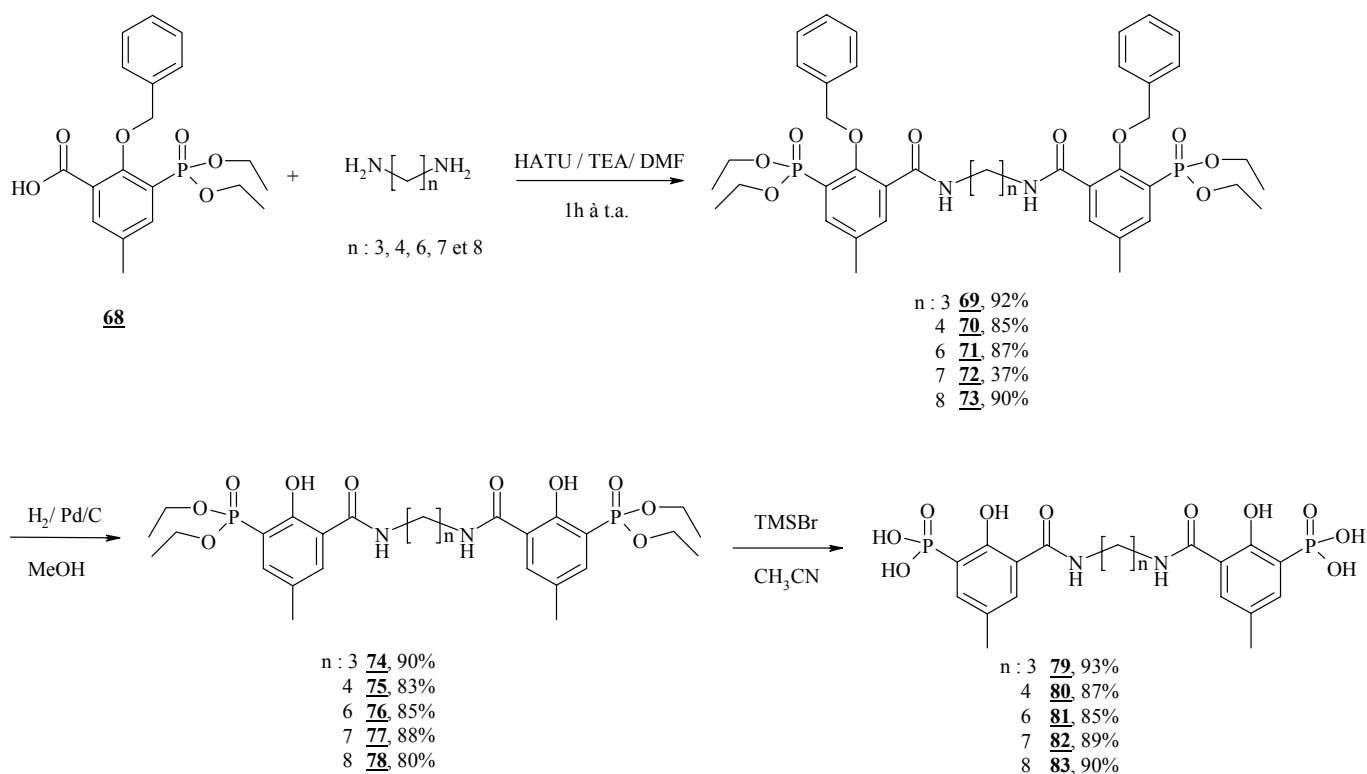


Schéma 86 : Préparation des ligands **79-83**

Les fonctions phénol sont ensuite déprotégées par hydrogénation catalytique, avant de déprotéger les fonctions bisphosphonates par action du TMSBr. Ces deux étapes de déprotection permettent d'accéder aux acides 2-hydroxy-phenylphosphoniques **79-83**.

L'affinité de ces composés vis à vis de l'uranium a ensuite été évaluée.

Log Kcond	pH = 5.5	pH = 7.4	pH = 9
79-83	<8	<13	<15

Tableau 15 : Résultats du test au SCP des composés **79-83**

Aucun des composés préparés ne possèdent une bonne affinité vis à vis de l'uranyle. Cela pourrait s'expliquer par la taille trop faible de la pince formée par le phosphonate et le phénol, nous avons alors voulu synthétiser une autre série de ligands possédant une pince plus grande (Schéma 87).

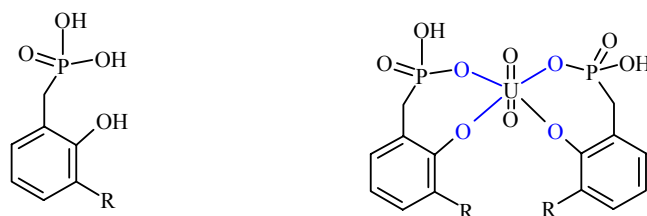


Schéma 87 : Structure générique des acides 2-hydroxy-phenyl-phosphoniques. Coordination hypothétique de cette fonction avec l'ion uranyle.

Nous avons dans un premier temps essayé de préparer le précurseur selon une voie de synthèse proche de celle utilisée précédemment¹⁰⁸ (Schéma 88).

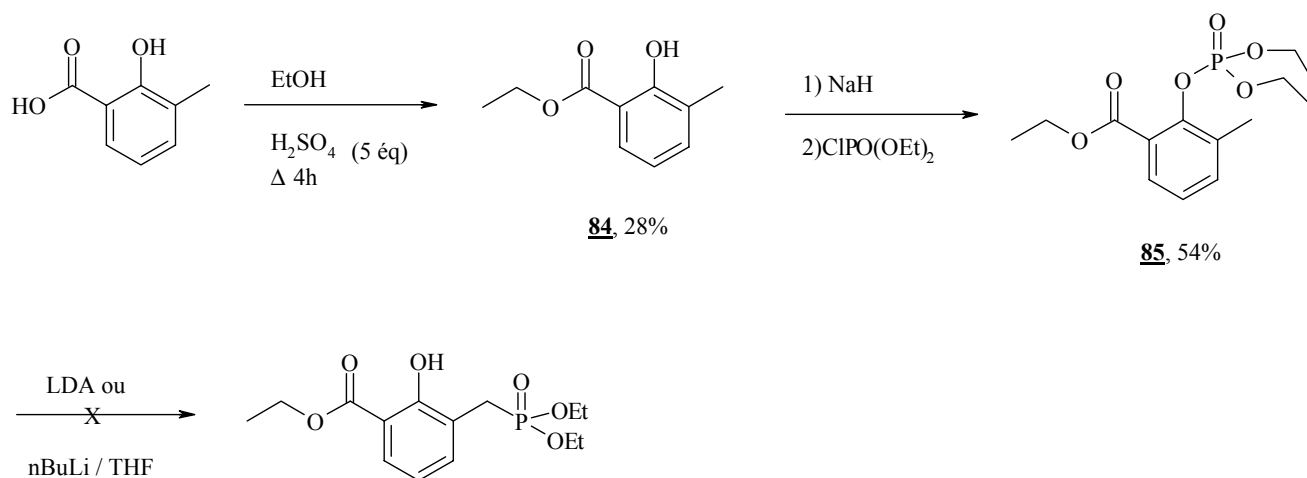


Schéma 88 : Préparation du précurseur

Pour cela, l'acide 2-hydroxy-3-méthyl benzoïque est estérifié pour obtenir le composé **84** qui est ensuite phosphorylé avec le chlorophosphate de diéthyle en milieu basique. Nous avons alors tenté d'effectuer le réarrangement du composé **85** par action de la LDA ou du *n*BuLi mais sans succès.

Nous avons alors choisi de suivre une autre voie de synthèse utilisant une réaction de bromation et une réaction de Michaelis-Arbusov. Nous avons, tout d'abord, réalisé l'estérification et la protection de la fonction phénol de l'acide 2-hydroxy-3-méthyl benzoïque par le bromure de benzyle, pour obtenir le composé **86** avec un rendement de 81%.

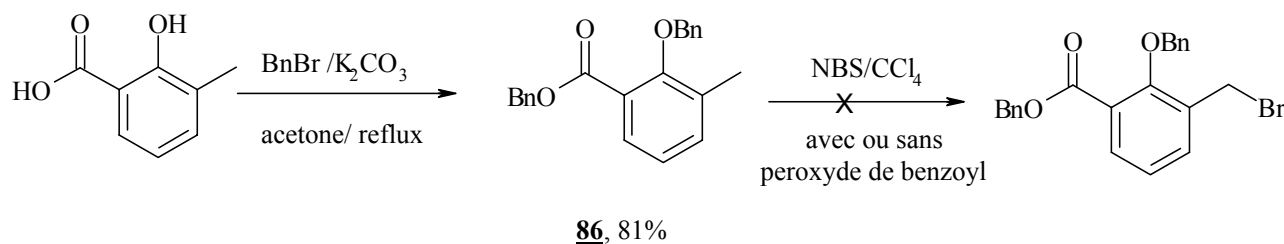


Schéma 89 : Essai de bromation sur le composé **86**

Différents essais de bromation radicalaire ont ensuite été réalisés mais n'ont pas permis d'accéder au produit souhaité. De nombreux produits secondaires sont obtenus, possédant une fonction phénol libre. Par conséquent, nous avons modifié la nature du groupement protecteur, en protégeant l'acide sous forme d'ester méthylique et la fonction phénol sous forme de méthyl éther. Cela fut réalisé par une technique de catalyse par transfert de phase¹⁰⁹, utilisant comme agent d'alkylation et d'estérification le sulfate de diméthyle (Schéma 90).

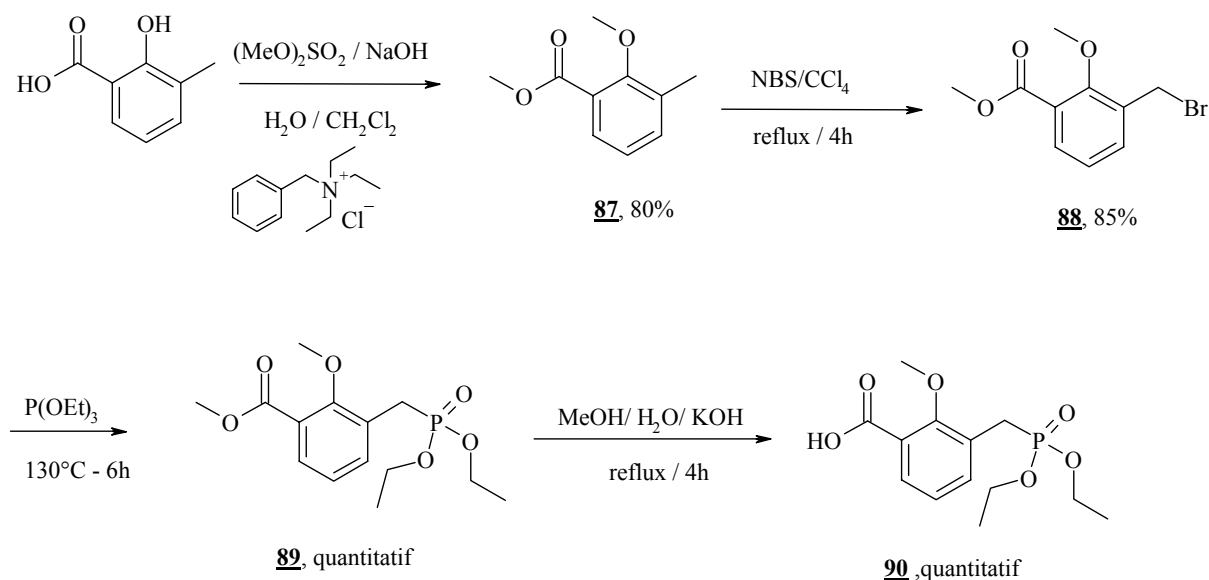


Schéma 90 : Préparation du précurseur 90

Le composé **87** ainsi préparé peut ensuite être bromé par action du NBS formant le composé **88** avec un rendement de 85%. Le phosphonate **89** est ensuite obtenu de façon quantitative par une réaction de Michaelis-Arbusov entre le dérivé bromé **88** et le triéthyl phosphite. Le précurseur **90** est finalement obtenu après la saponification de l'ester.

Ce dernier a ensuite été couplé à la pentane diamine en présence de HATU afin d'obtenir le composé **91** avec un rendement de 63% (Schéma 91). La déprotection du phénol et des fonctions phosphonates a été réalisée en une étape par action de l'iodure de triméthyle silane (TMSI).

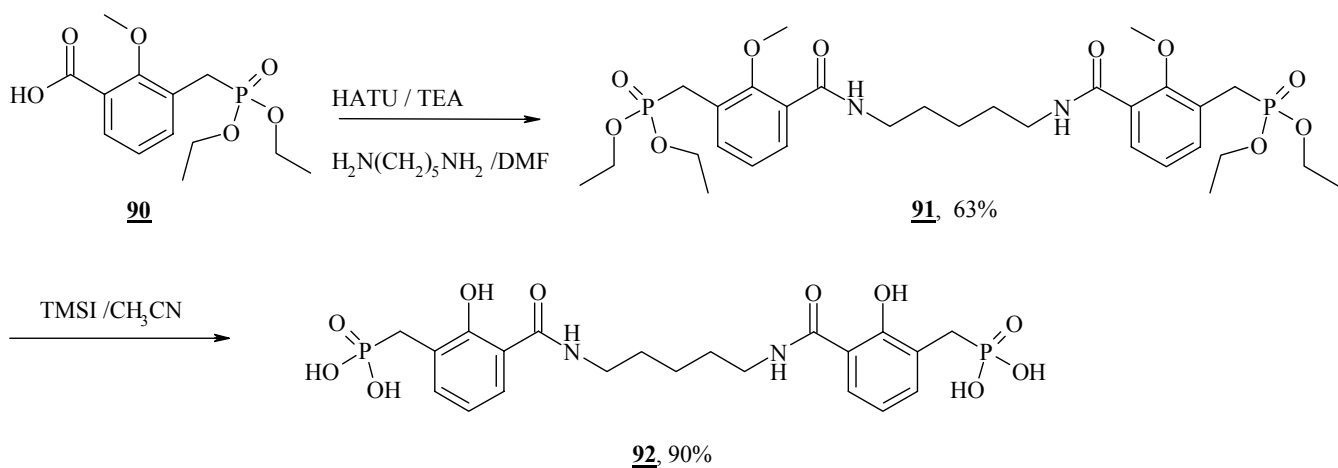


Schéma 91 : Préparation du ligand 92

L'affinité de ce composé vis à vis de l' UO_2^{2+} a ensuite été évaluée.

Log Kcond	pH = 5.5	pH = 7.4	pH = 9
92	<8	<13	<15

Tableau 16 : Résultats du test au SCP du composé 92

La préparation de ligand possédant une pince phosphonate-phénol plus grande ne permet donc pas d'augmenter les propriétés de complexation du ligand vis à vis de l'uranyl.

oxo de l'ion uranyle et l'atome d'oxygène permettant l'ancrage du motif bisphosphonate comme le montre le Schéma 57 (page 83).

Il est également apparu que les ligands obtenus par insertion sur des poly-amines, possèdent de faibles constantes de complexation à pH 5.5, alors que l'une des propriétés des bisphosphonates est d'être facilement ionisable en solution grâce à leur faible pKa, ce phénomène peut être gênant dans le cas d'une utilisation en décontamination puisque de telles valeurs de pH peuvent être rencontrées physiologiquement notamment dans le rein.

L'évaluation biologique de ces deux ligands est en cours, et devrait permettre de conclure quant à l'efficacité de ces nouveaux modes d'ancrage des motifs bisphosphonates pour éviter une fixation hépatique de l'uranium.

Il est à noter que faute de temps nous n'avons pu explorer l'insertion d'espèces métal-carbénoides issues du diazo **2** sur des fonctions thiols. Il serait en effet intéressant d'étudier les propriétés complexantes de tels composés.

Pour finir, aucun de nos ligands portant des motifs mixtes phosphonate-phénol ne possèdent des propriétés de complexation suffisante vis à vis de l'uranium. Ce problème pourra probablement être résolu par la préparation des ligands mixtes portant à la fois la fonction bisphosphonates et la fonction catéchol (Schéma 93).

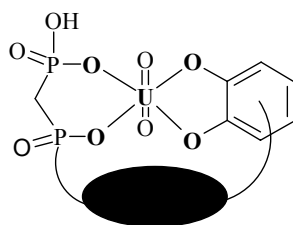


Schéma 93 : Coordination hypothétique entre un ligand mixte bisphosphonate-catéchol et l'ion uranyle

Partie3

**Synthèse de gem-bisphosphonates
pour des applications en tant
qu'agents anti-cancéreux.**

Chapitre 1 : Propriétés biologiques des bisphosphonates

Comme nous l'avons vu précédemment, la principale propriété de BPs est leur capacité à se lier avec des ions métalliques. La structure P-C-P des gem-bisphosphonates leur permet donc d'avoir une très grande affinité pour le minéral osseux (calcium). La famille des bisphosphonates comporte de nombreux dérivés selon la nature des substituants R₁ et R₂ qui sont des points de variabilité structurale permettant d'améliorer l'activité biologique sans altérer le pouvoir complexant de la structure *gem*-bisphosphonique.

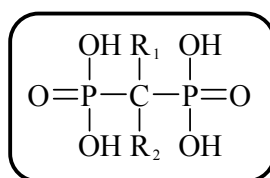


Schéma 94 : Structure générale des bisphosphonates

Les BPs sont rapidement apparus comme des molécules ayant une très forte affinité pour l'hydroxyapatite, forme naturelle d'apatite de calcium Ca₅(PO₄)₃(OH) et composant essentiel du squelette. L'industrie pharmaceutique a rapidement perçu l'intérêt de ces produits et plusieurs nouvelles molécules sont apparues sur le marché pour le traitement de différentes maladies osseuses. Ce n'est que bien des années plus tard que les bisphosphonates ont été étudiés dans le cadre de traitement d'autres pathologies comme le cancer.

Sans se vouloir exhaustifs, les paragraphes suivant résument l'essentiel des recherches dans ce domaine.

I- Maladies du métabolisme osseux

Les BPs furent tout d'abord étudiés pour le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux, du fait de leur forte affinité pour l'os. Il fut rapidement démontré que ces composés possédaient de fortes propriétés antirésorptives. Ils s'accumulent au niveau des surfaces osseuses et interfèrent avec l'activité des ostéoclastes, cellules du tissu osseux responsables de la résorption osseuse.

Un certain nombre de BPs sont déjà utilisés cliniquement pour le traitement de l'ostéoporose, de la maladie de Paget ou de l'hypercalcémie (Schéma 95). Le groupement R₁ de la chaîne latérale est le plus souvent une fonction hydroxyle, cette dernière permet d'augmenter

l'affinité pour l'os, mais n'a pas d'incidence sur la résorption osseuse¹¹⁰. La nature de la chaîne R₂ conditionne grandement les propriétés biologiques des bisphosphonates, en particulier leur capacité à inhiber la résorption osseuse. Les BPs de seconde et de troisième génération possèdent un groupement azoté, sous forme d'amine ou intégré dans un hétérocycle, ce qui leur confère un pouvoir antirésorptif supérieur aux BPs de première génération.

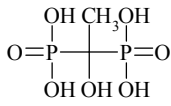
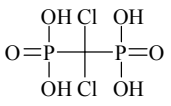
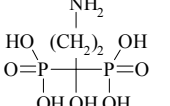
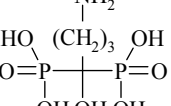
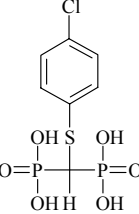
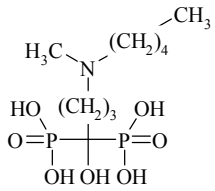
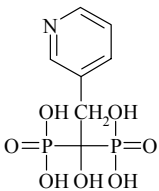
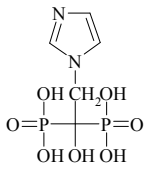
1 ^{ère} génération		2 ^{ème} génération		
				
Etidronate Didronel® Procter & Gamble	Clodronate Clastoban®	Pamidronate Arédia® Novartis	Alendronate Fosamax® Merck	Tiludronate Skelid® Sanofi-Synthelabo
3 ^{ème} génération				
				
Ibandronate Bondronat®	Risedronate Actonel® Procter & Gamble	Zoledronate Zometa® Novartis		

Schéma 95 : Structures de quelques BPs utilisés comme médicaments

Les BPs sont décrits pour agir principalement sur deux cibles moléculaires selon la structure du groupement R₂ du BP. Ces deux cibles sont la famille des enzymes ATP-dépendantes et la farnésyl pyrophosphate synthase (FPPS).

1) Analogues cytotoxique de l'ATP

Les bisphosphonates de première génération (ne possédant pas de groupement amine ou d'hétérocycle sur la chaîne latérale R₂), sont métabolisés en analogues cytotoxiques de l'adénosine triphosphate (ATP). Ces métabolites possèdent une structure P-C-P en remplacement du groupe β,γ phosphate de l'ATP (Schéma 96), ce qui leur procure la propriété d'être non hydrolysable, et par conséquent d'inhiber les enzymes ATP-dépendantes¹¹¹. Ces métabolites étant cytotoxiques, les ostéoclastes rentrent alors en apoptose¹¹². Le clodronate (Clastoban®) fut l'un des premiers BP basé sur ce principe à être mis sur le marché.

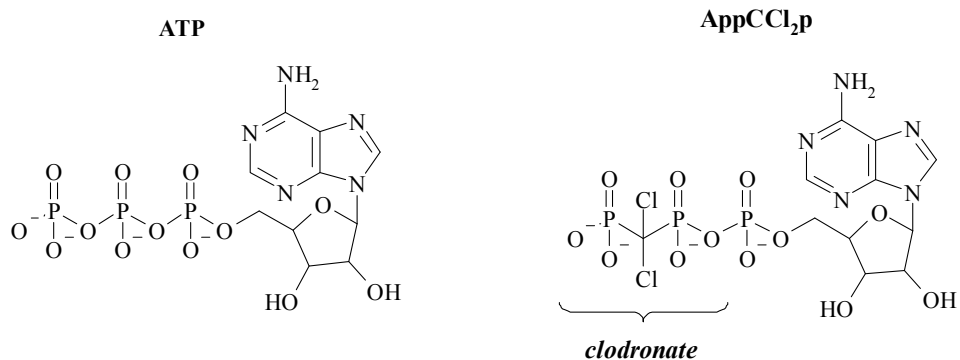


Schéma 96 : Structure de l'ATP et de son analogue cytotoxique obtenu lors de traitement au Clastoban®

2) Inhibition de la voie du mévalonate

En revanche, les amino-bisphosphonates (deuxième et troisième génération de bisphosphonates) agissent sur la farnésyl pyrophosphate synthase (FPPS), enzyme clé de la voie du mévalonate.

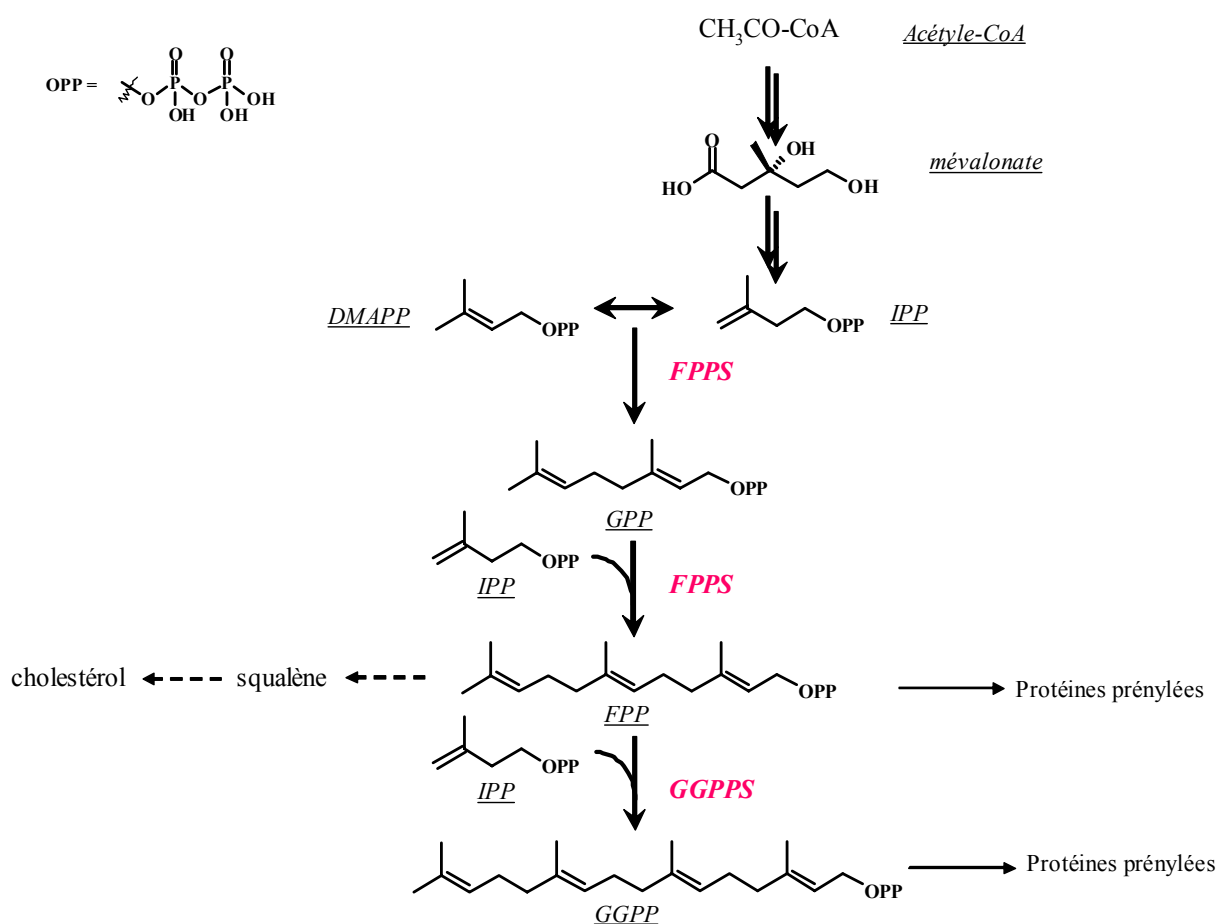
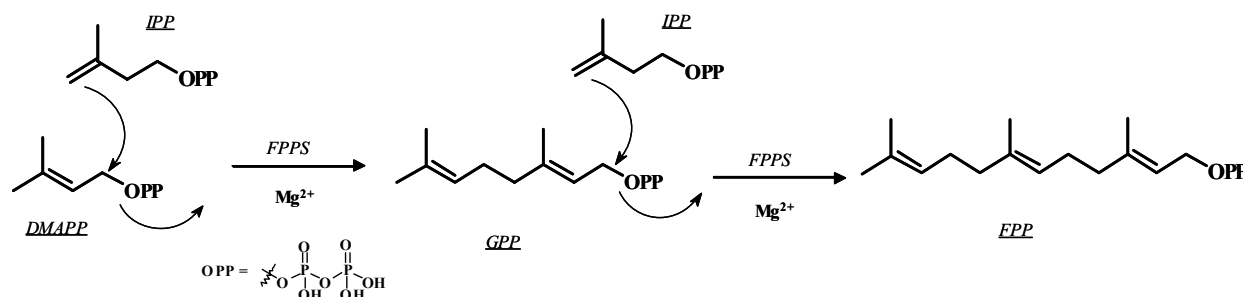


Schéma 97 : Voie du mévalonate

Cette voie biosynthétique donne accès à la plupart des lipides nécessaires à la prénylation des protéines. La FPPS est une enzyme homodimerique Mg^{2+} -dépendante, qui catalyse successivement la *E*-condensation d'une molécule d'isopentenyl diphosphate (IPP) avec une molécule de diméthylallyl diphosphate (DMAPP), puis la *E*-condensation du GPP formé intermédiairement, avec une autre molécule d'IPP pour former le farnésyl diphosphate (FPP) (Schéma 98).



Le FPP est un composé utilisé par la géranylgéranyl pyrophosphate synthase (GGPPS), une autre enzyme intervenant dans le cycle du mévalonate, et permettant la synthèse du géranylgéranyl pyrophosphate (GGPP). Le FPP et le GGPP jouent un rôle essentiel dans la prénylation des GTPase (Ras, Rhô, Rac et Rab), ils sont transférés, via une liaison thioether, sur un résidu de cystéine portant un motif carboxylique terminal, motif retrouvé couramment chez de nombreuses familles de protéines. La modification post-traductionnelle de ces protéines par des groupements C15 farnésyl ou C20 géranyl est essentielle pour la localisation de ces protéines sur les membranes et pour leur bon fonctionnement biologique. L'inhibition de la prénylation de ces protéines entraîne d'importantes répercussions sur la morphologie de la cellule, sa réplication et sur la signalisation intra et extracellulaire, ce qui peut conduire à la mort de ces cellules par apoptose.

La structure de la FPPS a pu être déterminée par diffraction des rayons X de l'enzyme cristallisée¹¹³. Elle est composée de deux régions distinctes, la première appelée homoallylique est occupée par l'IPP, et la seconde appelée allylique est occupée par le DMAPP (puis GPP) et par les trois ions Mg^{2+} nécessaire à l'acte catalytique. L'enzyme a également été cristallisée en présence de bisphosphonates possédant un azote dans leur structure (NBPs) tels que le risédronate ou le zolédronate, dans ce cas le bisphosphonate se place dans le site du DMAPP/GPP. Le groupement bisphosphonate vient se lier au cluster formé par les trois ions Mg^{2+} , deux motifs aspartates et l'eau comme le montre le Schéma 99

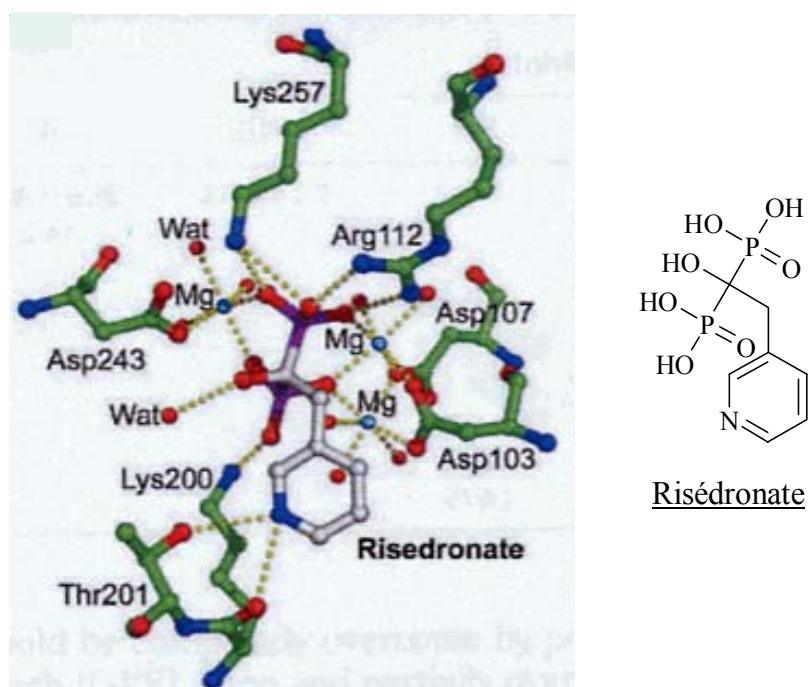


Schéma 99 : Structure cristallographique du complexe FPPS-risedronate

L'inhibition de l'activité catalytique de l'enzyme devient alors possible car le NBP semble pouvoir interagir avec les acides aminés environnants comme un analogue stable du carbocation intermédiaire formé lors de la réaction catalytique. Dans le cas du risedronate et du zolédronate, l'atome d'azote du cycle aromatique interagit avec l'oxygène de la chaîne latérale de la Thr-201 et le carbonyle de la Lys-200 (Schéma 99).

Dans l'hypothèse d'un mécanisme faisant intervenir un carbocation intermédiaire, les interactions de ce dernier avec son environnement, prédites par le calcul, sont identiques à celles présentés précédemment, ce qui semble donc corréler cette hypothèse.

Certaines études semblent démontrer que pour certains NBPs, en particulier pour le pamidronate, l'effet sur la résorption ne serait pas uniquement dû à l'inhibition de la FPPS¹¹⁴. Les cibles secondaires pourraient être la protéine-tyrosine phosphatase¹¹⁵ et la geranylgeranyl transférase II¹¹⁶.

Malgré leur effet cytotoxique sur les ostéoclastes de l'os, les bisphosphonates sont remarquablement non toxiques pour d'autres organes et sont très bien tolérés cliniquement. Ceci pourrait s'expliquer par leur biodistribution très spécifique résultant d'une accumulation rapide des bisphosphonates dans l'os.

II- Action anti-parasitaire des bisphosphonates

Les BPs ont été récemment identifiés comme des agents potentiellement anti-parasitaires. Ils ont, par exemple, une action sur le parasite de la toxoplasmose, maladie assez répandue et dont les conséquences peuvent être désastreuses en particulier chez les femmes enceintes ou les individus immunodéficients¹¹⁷. D'autres études ont été aussi réalisées sur le parasite du paludisme¹¹⁸ ou de la maladie de Chagas¹¹⁹.

Pour cette action anti-parasitaire, l'inhibition de la FPPS du parasite fut la première cible des BPs décrite¹²⁰. Cependant, d'autres études ont mis en évidence que certains BPs ayant une forte activité anti-parasitaire, n'étaient pas des inhibiteurs de la FPPS¹²¹ et que par conséquent d'autres enzymes de la voie du mévalonate pourraient être la cible de ces BPs. Plus récemment, la farnésyl transférase, autre enzyme du cycle du mévalonate, fut décrite comme étant une cible des BPs¹²² et dont l'inhibition conduit à cette activité anti-parasitaire.

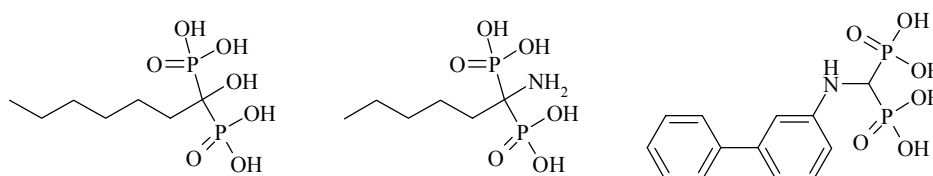


Schéma 100 : Exemples de quelques structures décrites comme ayant une activité anti-parasitaire

III-Action des bisphosphonates sur les cellules tumorales

Les mécanismes mis en jeu lors d'une action anti-tumorale par des BPs ne sont pas entièrement connus et semblent dans tous les cas être multiples.

1) Mode d'action anti-tumorale des BPs

a) Action indirect sur les métastases osseuses

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers dont les cancers du sein et de la prostate. Il existe essentiellement deux types de métastases osseuses sur le plan clinique. Tout d'abord, les métastases ostéolytiques qui entraînent une résorption osseuse accrue dans l'environnement proche des cellules métastatiques. Cette hyperrésorption osseuse est consécutive à une stimulation par les cellules métastatiques de l'activité des ostéoclastes¹²³. A l'inverse, l'autre type de métastase, les métastases ostéocondensantes sont consécutives à une

stimulation par les cellules métastatiques de l'activité des ostéoblastes¹²⁴, ce qui entraîne une formation excessive d'os de structure anarchique. Toutefois, cette phase d'ostéocondensation est précédée d'une phase active de résorption osseuse. Par conséquent les BPs par leurs propriétés anti-résorptives, s'avèrent très efficaces dans le traitement des complications liées aux métastases osseuses.

De plus, lors de la résorption osseuse divers facteurs de croissance tels que le TGFβ et l'IGFs, sont relargués de la matrice osseuse. Or ces facteurs de croissance favorisent le développement des métastases osseuses¹²⁵, et par conséquent la résorption osseuse. En conséquence, les BPs en bloquant le relarguage de ces facteurs de croissance peuvent stopper ce « cercle vicieux » et inhiber indirectement la croissance de la tumeur.

Durant les 20 dernières années, de nombreuses études *in vivo* ont démontré l'action de certains BPs sur les métastases osseuses : Etidronate¹²⁶, Clodronate¹²⁷, Pamidronate¹²⁸, Alendronate¹²⁹, Icandronate¹³⁰, Risedronate¹³¹, Ibandronate¹³², Minodronate¹³³ et Zolédronate¹³⁴.

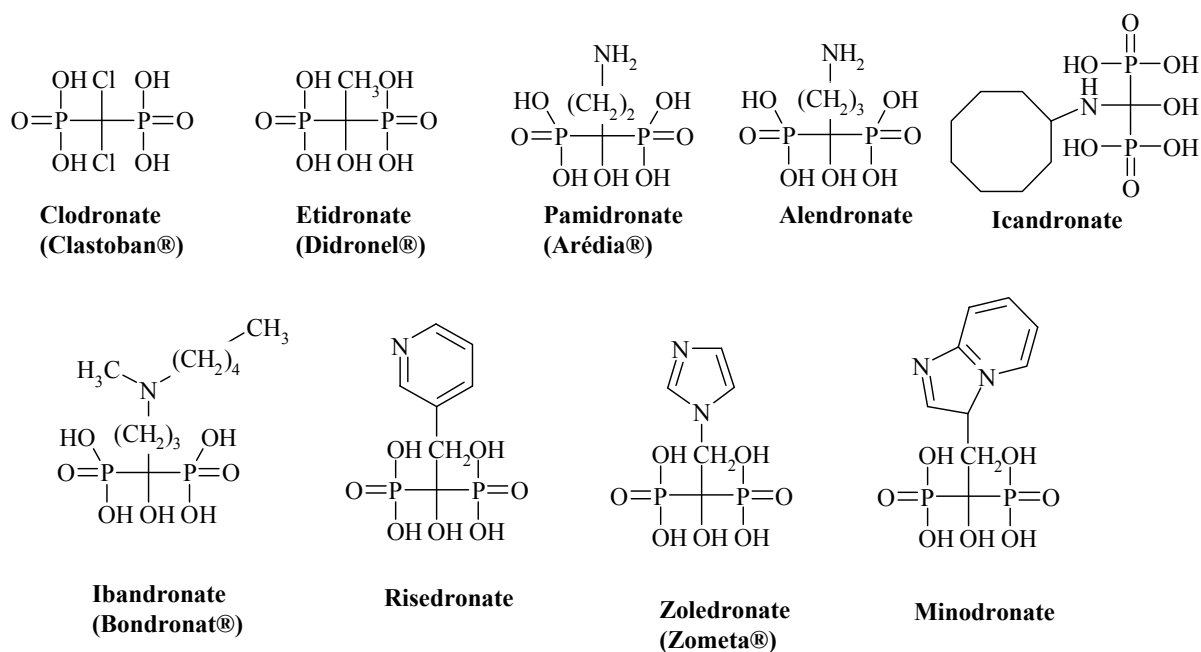


Schéma 101 : BPs possédant une activité *in vivo* sur les métastases osseuses

Des études cliniques ont été menées sur certains de ces bisphosphonates (Clodronate, Pamidronate, Ibandronate et Zolédronate), qui ont montré leur bonne efficacité en particulier pour le zolédronate qui est actuellement le traitement standard des métastases osseuses dû au cancer du sein.

Il a été récemment observé par différents laboratoires que les bisphosphonates n'agissent pas uniquement sur les ostéoclastes mais ont également une action cytotoxique sur les cellules tumorales.

b) Inhibition de l'adhésion, l'invasion et la prolifération des cellules tumorales

La dissémination des cellules métastatiques dans le tissu osseux fait intervenir différentes étapes cellulaires : l'adhésion des cellules à la matrice osseuse, l'invasion et la prolifération au site métastatique. Les bisphosphonates semblent avoir une action sur ces différents processus par inhibition de la voie du mévalonate.

Les cellules des lignées humaines de carcinome mammaire et prostatique adhèrent fortement à la matrice osseuse, ce qui est favorisé par la présence d'intégrine $\alpha_v\beta_3$. Or certaines GTPases prénylées jouent un rôle clé dans l'activation de ces intégrines, les BPs en inhibant la synthèse de ces GTPases affecteraient l'adhésion des cellules tumorales.

L'invasion tumorale est un processus nécessaire à l'établissement d'une métastase osseuse¹³². Ce processus fait intervenir, d'une part la dégradation de la membrane basale par des métalloprotéases (MMPs) produites par les cellules tumorales et, d'autre part, la migration de ces cellules au travers de la membrane basale ainsi dégradée. Les MMPs constituent la principale famille d'enzyme dégradant la matrice extracellulaire. Ces enzymes étant Zn-dépendantes leur activité est inhibée par la chélation par les bisphosphonates de l'atome de zinc¹³⁵. L'autre phénomène intervenant lors de l'invasion des cellules tumorales concerne la migration de ces dernières à travers la matrice. Les BPs en inhibant la voie du mévalonate diminuent la géranylgeranylation de la RhoA, protéine jouant un rôle essentiel dans la mobilité des cellules¹³⁶.

Les BPs peuvent également inhiber la prolifération des cellules tumorales soit en induisant l'entrée en apoptose de ces cellules, soit en bloquant ces cellules dans le cycle cellulaire, les deux phénomènes pouvant être combinés. Selon certaines recherches, dont celle menée par M. J. Rogers¹³⁷, cette inhibition serait bien liée à l'action des BPs sur la voie du mévalonate, et plus particulièrement à l'inhibition qu'exercent les BPs sur la FPPS. Cela peut se démontrer par le fait que l'ajout de farnésyle, permettant de restaurer la farnésylation, annule l'effet des BPs

c) Action antiangiogénique

De plus, les BPs sont décrits comme ayant un effet anti-angiogénique¹³⁸. L'angiogénèse ou néovascularisation est essentielle pour la croissance des tumeurs et le développement des métastases¹³⁹. Elle consiste après les étapes de migration et de prolifération des cellules endothéliales, à la différenciation de ces cellules en structure de type capillaire afin de former un réseau vasculaire nécessaire au développement des tissus. Ce phénomène est régulé par de nombreux facteurs, dont le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale) qui jouent un rôle prédominant. Les bisphosphonates en inhibant l'activité des cellules endothéliales (inhibition de la voie du mévalonate), réduisent la sécrétion de VEGF par la cellule tumorale, facteur important de croissance vasculaire endothéliale, et par conséquent inhibe la formation de ce réseau vasculaire.

d) Action sur le système immunitaire

Les BPs sont également décrits pour avoir des effets immuno-modulateur. Des études *in vitro* et *in vivo* ont tout d'abord montré que les NBPs (alendronate, ibandronate, pamidronate¹⁴⁰, risedronate¹⁴¹ et zolédronate¹⁴²) pouvaient stimuler la prolifération des cellules $\gamma\delta$ T¹⁴³ soit directement en étant reconnu comme un antigène spécifique par le système immunitaire, soit indirectement en inhibant la FPPS ce qui entraîne une accumulation d'IPP antigène naturel non peptidique déjà décrit comme étant reconnu par le système immunitaire¹⁴⁴.

Les NBPs sembleraient également sensibiliser les cellules tumorales à la lyse par les cellules $\gamma\delta$ T^{141,142,145}, les raisons de cet effet ne sont pas clairement définies.

e) Traitements combinés

Des études *in vitro* et *in vivo*^{146,147,148}, ont montré qu'il existe une synergie entre les BPs et les taxoïdes dans l'inhibition de la prolifération, de l'invasion et de l'adhésion des cellules tumorales (cancer du sein ou de la prostate) et dans la promotion de l'apoptose. De plus, l'adjonction de BPs au traitement chimiothérapique classique permet de diminuer les complications osseuses et les douleurs qui y sont liées.

L'explication la plus probable de ce phénomène serait que les BPs sensibiliseraient les cellules cibles à l'action des taxoïdes (docetaxel, paclitaxel...). Ces derniers étant très toxiques, leur administration est réalisée à faible dose, par cette sensibilisation l'index thérapeutique des taxoïdes en serait amélioré.

2) Etudes structure-activité

De nombreuses études structure-activité (ou QSAR) ont été réalisées sur les bisphosphonates pour analyser leurs activités sur le métabolisme osseux et surtout pour leur activité anti-parasitaire. Cependant, malgré les très nombreuses publications étudiant l'activité anti-cancéreuse du Zolédronate, Minodronate ou encore Pamidronate, très peu d'études QSAR ont été menées sur cette activité.

Nous allons tout de même tenter de résumer dans ce paragraphe les conclusions des études menées par les équipes de E. Oldfield¹⁴⁹ et de M. Lecouvey¹⁵⁰. Afin de découvrir de nouveaux composés de la famille des BPs possédant une activité anti-tumorale encore plus importante, deux stratégies se complètent. La première consiste à faire varier la nature de la partie aromatique du BP, siège de l'activité biologique du produit, et la seconde à masquer les fonctions acides bisphosphoniques pour favoriser la pénétration intra-cellulaire du composé (stratégie pro-drogue).

Lors des deux études citées précédemment différents aromatiques, polyaromatiques et hétéroaromatiques ont été préparés et testés, permettant d'obtenir de nombreuses informations structurales quant à l'activité anti-tumorale de cette famille de composés.

Dans l'étude menée par l'équipe de M. Lecouvey, ces données structurales concernent l'influence de la distance entre la fonction bisphosphonique et l'aromatique, l'influence de la nature et de l'emplacement du substituant porté par l'aromatique (Schéma 102).

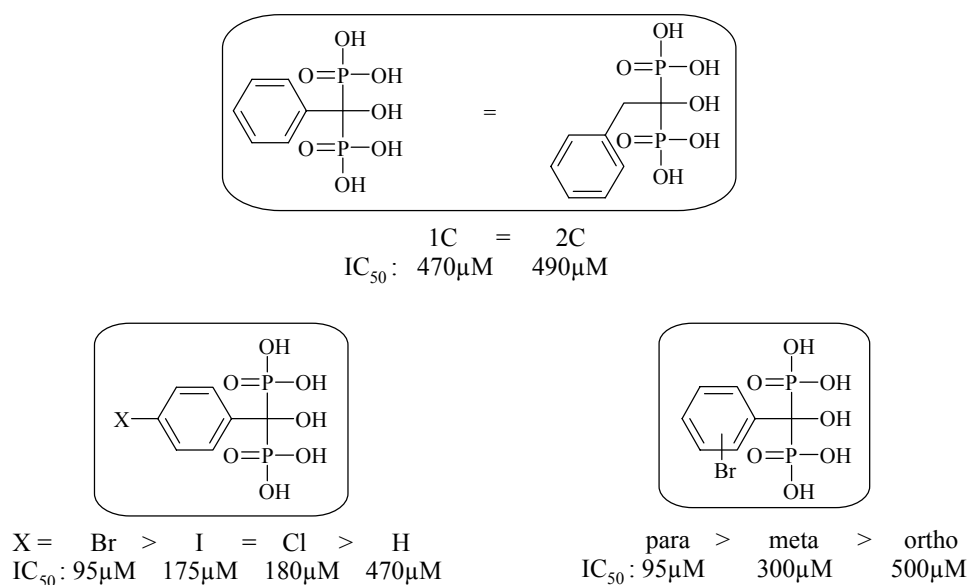


Schéma 102 : IC₅₀ de différents BPs testés sur des cellules A431 (carcinome épidermoïde vulvaire)¹⁵⁰

En ce qui concerne les NBPs, l'équipe de Oldfield a préparé et évalué une cinquantaine de ces composés sur 3 lignées cellulaires (MCF-7/ sein, NCI-H460/ poumon et SF-268/souche

neuronale). Quatre de ces composés possèdent une IC₅₀ supérieure ou équivalente, selon la lignée cellulaire, à celle du Zolédronate (Schéma 103).

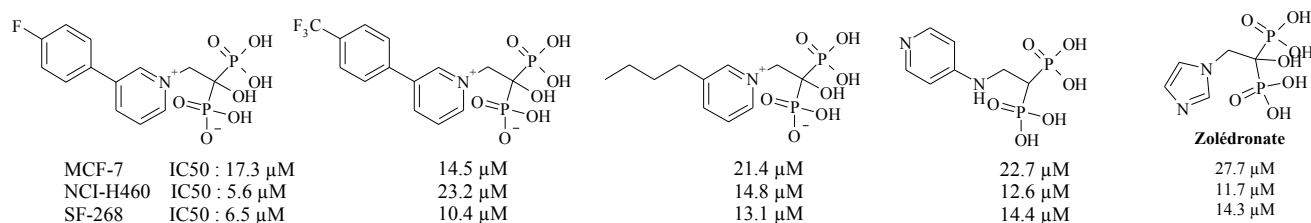
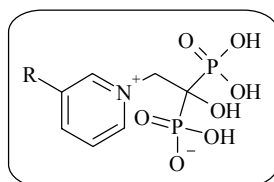
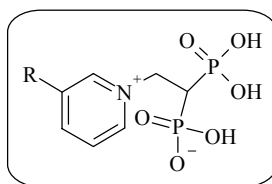


Schéma 103 : Structures et IC₅₀ de NBPs

Comme on peut le constater, la présence (ou l'absence) de la fonction hydroxyle en α des deux phosphores modifie l'influence du substituant porté par l'hétéroatome. Nous pouvons tout de même dire que les chaînes hydrophobes (Bu et Ph) permettent dans les deux cas d'obtenir les meilleurs activités (Schéma 104).



R :	Bu	Ph	Br	Et	H	Me
MCF-7	IC ₅₀ : 21μM	44μM	33μM	51μM	79μM	98μM
NCI-H460	IC ₅₀ : 15μM	52μM	55μM	72μM	70μM	67μM
SF-268	IC ₅₀ : 13μM	27μM	56μM	46μM	47μM	53 μM



R :	Bu	Ph	Me	Et	H	Br
MCF-7	IC ₅₀ : 27μM	35μM	38μM	43μM	72μM	143μM
NCI-H460	IC ₅₀ : 33μM	41μM	62μM	62μM	109μM	93μM
SF-268	IC ₅₀ : 24μM	44μM	45μM	45μM	65μM	109 μM

Schéma 104 : Comparaison d'IC₅₀ de NBPs

L'activité anti-cancéreuse des meilleurs BPs décrits dans la littérature demeure modeste en particulier lorsqu'on la compare avec celle observée avec les taxoïdes par exemple (de l'ordre de nM). Ceci peut s'expliquer par la faible pénétration intra-cellulaire de ces composés en raison de leur polarité. Toutefois, les BPs étant, pour la plupart, très peu toxiques, il existe bel et bien une fenêtre thérapeutique pour ces composés.

Pour améliorer cette pénétration cellulaire, une stratégie pro-drogue peut être adoptée. Cette stratégie consiste à masquer les fonctions phosphonates par des groupements protecteurs clivables par le biais d'enzymes. Les pro-drogues les plus décrites dans la littérature sont basées sur des groupements protecteurs clivables par des estérases (Schéma 105).

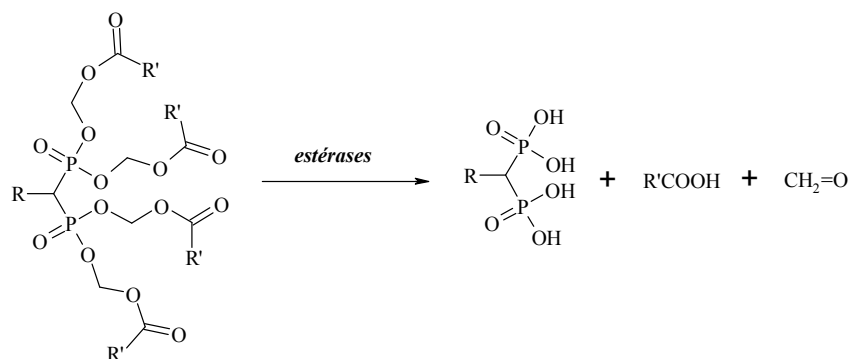


Schéma 105 : Clivage de pro-drogue de BPs par des estérases

Deux exemples de l'étude menée par Oldfield, peuvent parfaitement illustrer cette stratégie pro-drogues (Schéma 106).

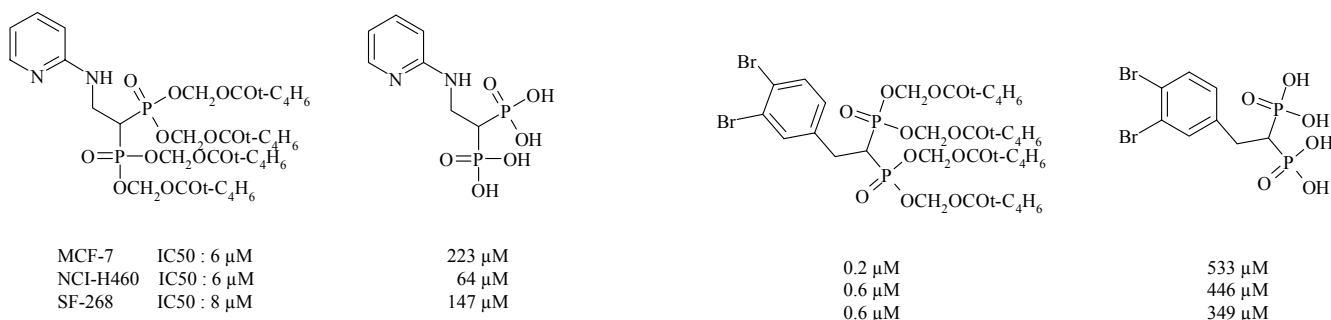


Schéma 106 : Comparaison des IC₅₀ entre pro-drogue et acide libre

Ces exemples montrent que les composés possédant le groupement POM (pro-drogue) possèdent une activité de 10 à 2000 fois supérieure à celle de leurs homologues portant l'acide phosphonique libre.

IV- Stratégie et Objectifs du travail de thèse

Durant les travaux décrits dans la première partie de ce manuscrit, nous avons utilisé l'addition de Michael d'amine primaire sur le bisphosphonoéthylène **B9**, comme réaction clé pour former des ligands de l'uranyle. Au cours de ces travaux, nous nous sommes intéressés à la

préparation d'analogues du méthylène bisphosphonate par une voie originale faisant intervenir une addition en α de pronucléophiles phosphorés sur l'acétylène phosphonate (Schéma 107).

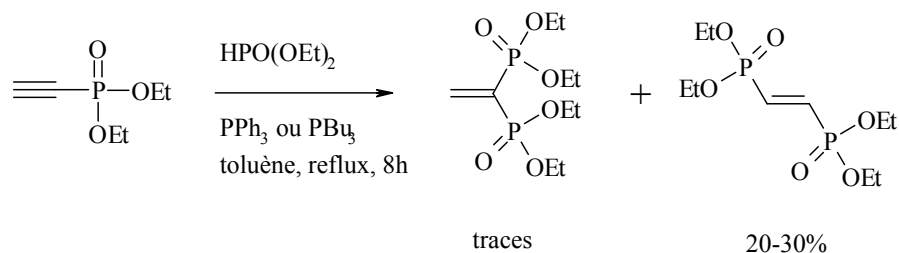


Schéma 107 : Essai d' α -addition sur l'acétylène phosphonate

Ce type d'addition en α du groupement attracteur de l'alcyne est catalysée par des phosphines et a déjà été décrit sur d'autres types d'alcyne et de pro-nucléophiles (voir paragraphe suivant). Malheureusement cette réaction n'a pas été efficace dans ce cas précis. En revanche au cours de ces expériences, nous nous sommes aperçus que cette réaction fonctionnait correctement lorsque l'alcyne de départ est disubstitué donnant ainsi un accès original au squelette P-C-P et par conséquent aux BPs (Schéma 108).

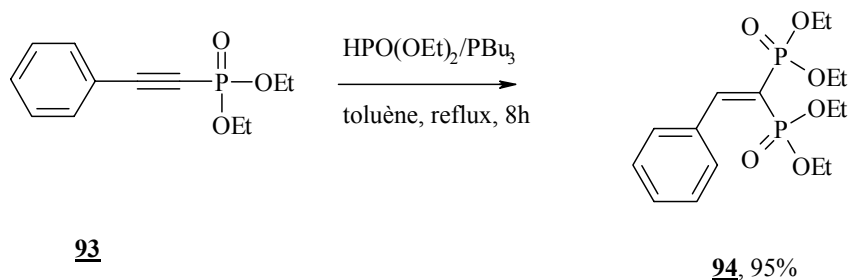


Schéma 108 : α -addition sur l'alcyne disubstitué **93**

Après avoir mis au point cette nouvelle méthodologie, nous avons décidé de l'utiliser pour la synthèse d'une série de BPs dont l'activité anti-cancéreuse a été évaluée grâce à une collaboration avec l'équipe de M. Lecouvey à l'Université Paris XIII.

Le paragraphe suivant traite de ces travaux après un bref rappel bibliographique des diverses réactions catalysées par les phosphines.

Chapitre 2 : Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de squelette P-C-P.

I- Rappel sur les réactions d'additions de pronucléophiles sur des alcynes activés, catalysées par des phosphines

Les phosphines sont couramment employées en synthèse organique, comme dans la réaction de Wittig, de Staundinger¹⁵¹ ou bien encore dans la réaction de Mitsunobu¹⁵². Dans ces réactions la phosphine est utilisée de façon stœchiométrique, et est finalement transformée en oxyde de phosphine. Les phosphines sont également utilisées en tant que ligands lors de réactions catalysées par des métaux de transition¹⁵³.

Mais il existe certaines réactions chimiques pour lesquelles les phosphines agissent comme organo-catalyseur. Les premières réactions décrites, correspondent à l'utilisation de phosphines pour catalyser l'addition à la fois de nucléophiles et d'électrophiles sur des alcènes électroniquement déficients. On peut citer la réaction de dimérisation d'acrylate décrite par Rauhut et Currier¹⁵⁴, la réaction de Baylis-Hillman¹⁵⁵ ou bien encore certaines réactions d'additions de Michael¹⁵⁶.

Plus récemment, un certain nombre de réactions catalysées par des phosphines tertiaires et impliquant l'utilisation, cette fois-ci, d'alcynes électroniquement déficients ont été décrites essentiellement par deux groupes : celui de X. Lu¹⁵⁷ (Chine) et celui de B. M. Trost¹⁵⁸ (USA). Dans ces réactions, la phosphine réalise une addition nucléophile sur la triple liaison activée ce qui a pour conséquence d'inverser la réactivité de la triple liaison (Schéma 109).

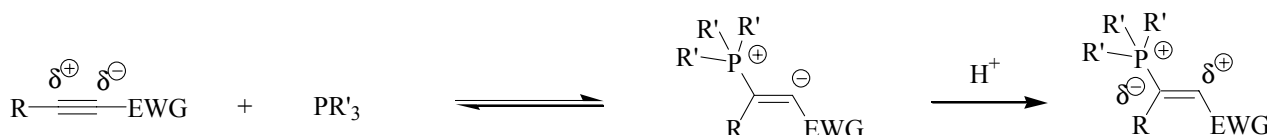


Schéma 109 : Principe de changement de polarité d'un alcyne porteur d'un groupement électroattracteur (EWG) par une phosphine.

L'addition de Michael de la phosphine sur l'alcyne forme dans un premier temps un intermédiaire zwitterionique pouvant se réarranger ou être neutralisé par un donneur de proton, le

nouvel intermédiaire formé possède un centre électrophile en α du groupement électroattracteur (EWG) contrairement au réactif de départ.

Les différentes réactions décrites, que nous allons résumer plus loin, utilisent la réactivité de ces intermédiaires avec des nucléophiles ou des électrophiles et permettent la libération de la phosphine qui est alors disponible pour un nouveau cycle réactionnel. Ces réactions prouvent qu'une phosphine peut avoir une activité catalytique et jouer aussi bien le rôle de nucléophile que celui d'excellent groupe partant.

1) Addition nucléophile en β d'alcynes activés

L'addition nucléophile en β sur des accepteurs de Michael, comme les alcynes activés, est la réactivité classiquement observée. Cette réaction peut être accélérée sous l'influence de catalyseurs organiques tels que les amines tertiaires mais également les phosphines. En 1993, l'équipe d'Inanaga a décrit la catalyse par des phosphines de l'addition de Michael¹⁵⁹, d'alcools primaires et secondaire sur des alcynes α,β -insaturés avec de bons rendements.

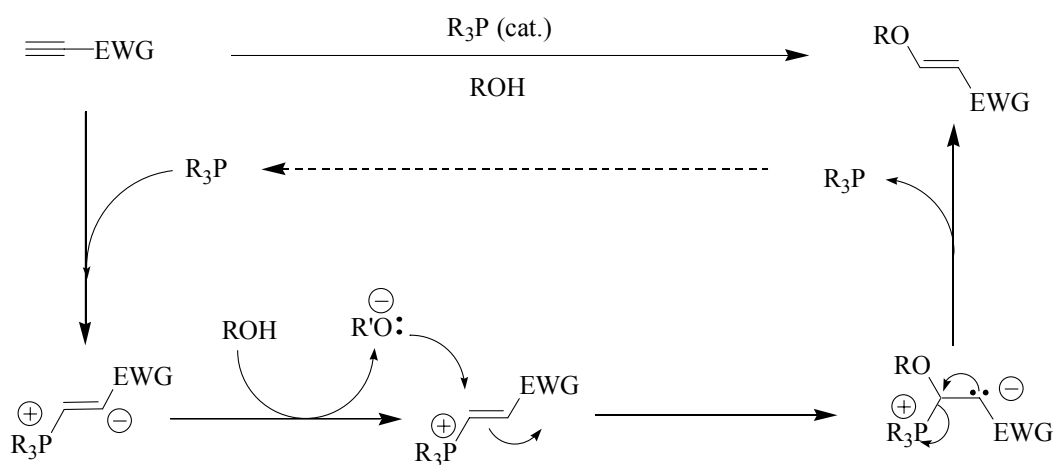


Schéma 110 : Mécanisme proposé pour l'addition de Michael d'alcools sur des alcynes vrais porteurs de groupements électroattracteurs catalysée par des phosphines.

2) Conversion d'alcynes électroniquement déficients en diènes :

Au cours de travaux portant sur la préparation de diénones conjuguées à partir d'ynones à l'aide d'une catalyse utilisant des complexes phosphine/métal de transition¹⁶⁰, l'équipe de X. Lu s'est aperçue que les rendements augmentaient avec la proportion de phosphine utilisée. Des essais ultérieurs ont alors confirmé que la réaction observée était bien le résultat d'une catalyse par la phosphine seule¹⁶¹. De façon parallèle, l'équipe de B. M. Trost a décrit et étendu ce même type de catalyse¹⁶².

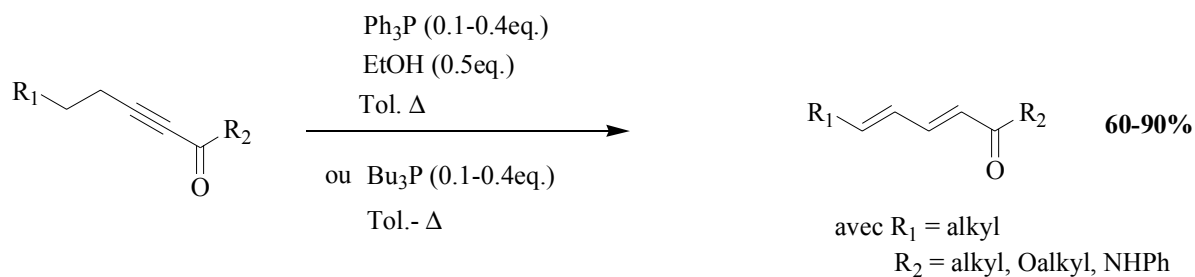


Schéma 111 : Réaction d'isomérisation d' α,β -yne-ones en (E-E)- $\alpha,\beta-\gamma,\delta$ -diénone catalysée par des phosphines

Cette réaction fonctionne avec des alcynes activés par une fonction cétone, ester ou même amide et substitués par au moins deux carbones saturés. Le composé diénone est obtenu principalement sous forme *E-E*. Les auteurs ont de plus observé que cette réaction était plus efficace lorsque l'on additionnait au milieu réactionnel un donneur de proton, comme l'acide acétique ou l'éthanol, jouant un rôle de co-catalyseur.

Sur la base de ces résultats un mécanisme a été proposé (Schéma 112). La phosphine initie la réaction par une attaque nucléophile classique de type Michael, s'en suit des transferts de protons, un passage par un intermédiaire allénique, puis de nouvelles prototropies et réarrangements, qui conduisent au diène.

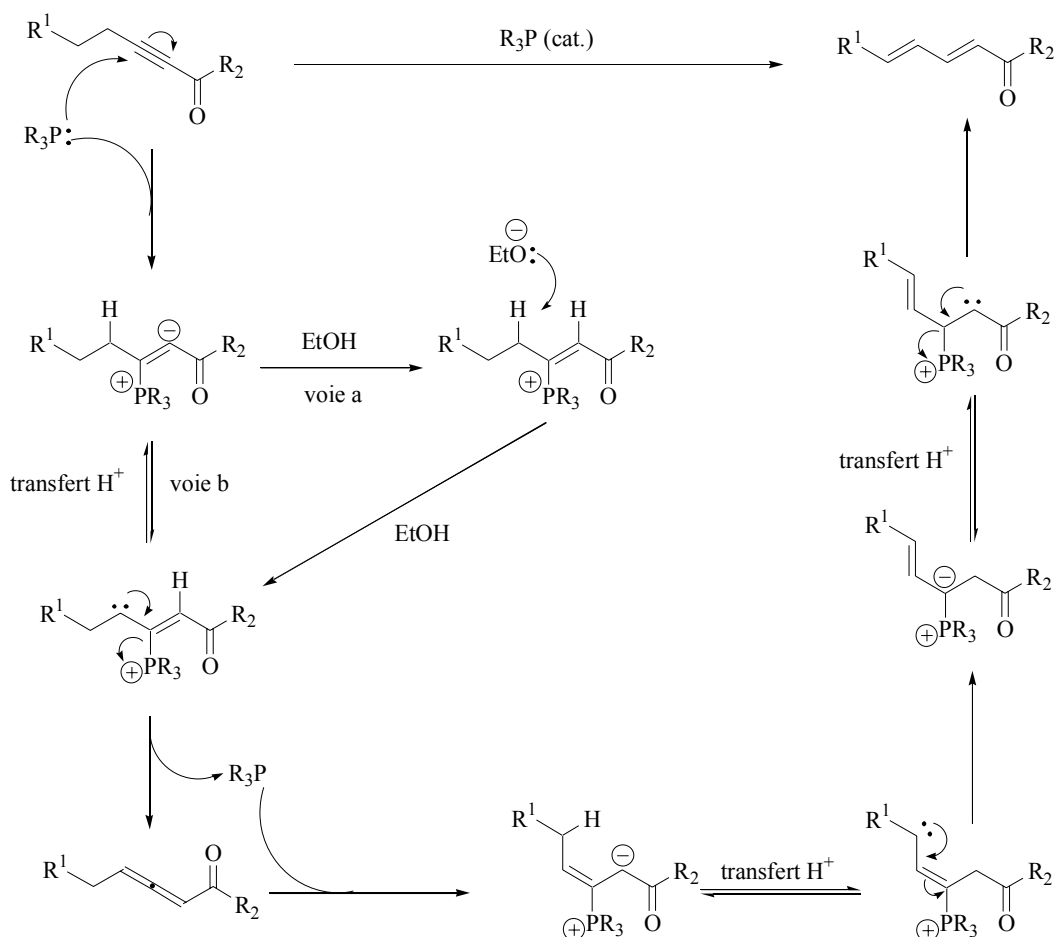


Schéma 112 : Mécanisme proposé par X.Lu pour la réaction d'isomérisation d' α,β -ynoates et ynone

3) Addition nucléophile en γ d'alcynes activés

Suite aux travaux précédemment cités portant sur la réaction d'isomérisation d' α,β -ynoates et ynone, les équipes de X. Lu et B. M. Trost ont décrit une série de réactions basées sur la modification de la réactivité des accepteurs de Michael par l'action d'une phosphine de sorte que l'addition 1,4 puisse être évitée en faveur d'autres transformations utiles. Les intermédiaires zwitterioniques formés suite à la β -addition de la phosphine sur un accepteur de Michael peuvent en effet être neutralisés en présence d'un pronucléophile (NuH), ce dernier (devenu Nu⁻) peut alors réagir par addition nucléophile sur l'accepteur de Michael dont la polarité a été modifiée.

Ainsi, considérons le cas des alcynes substitués par un groupement alkyle et un groupement électroattracteur. Le groupement électroattracteur conjugué à la triple liaison, active le carbone en β . Cette conjugaison favorise normalement la déprotonation du carbone en γ , et de ce fait un comportement nucléophile. Les travaux menés par les équipes de B.M. Trost et X. Lu ont montré qu'il est possible d'effectuer une réaction de type « umpolung » où le carbone en γ peut également

faire office d'électrophile. Ce comportement est observé lorsque des phosphines sont employées comme catalyseur.

Dans le mécanisme proposé dans le Schéma 113, le 2-butynoate de méthyle (pris comme exemple) subit dans un premier temps l'addition de Michael de la phosphine conduisant à l'intermédiaire **A** en équilibre avec **B**. Ce dernier peut alors arracher un proton du pronucléophile NuH pour former un nouvel intermédiaire **C**. Celui-ci subit alors une addition nucléophile pour conduire au composé γ -substitué, la phosphine est libérée et peut redémarrer un nouveau cycle catalytique.

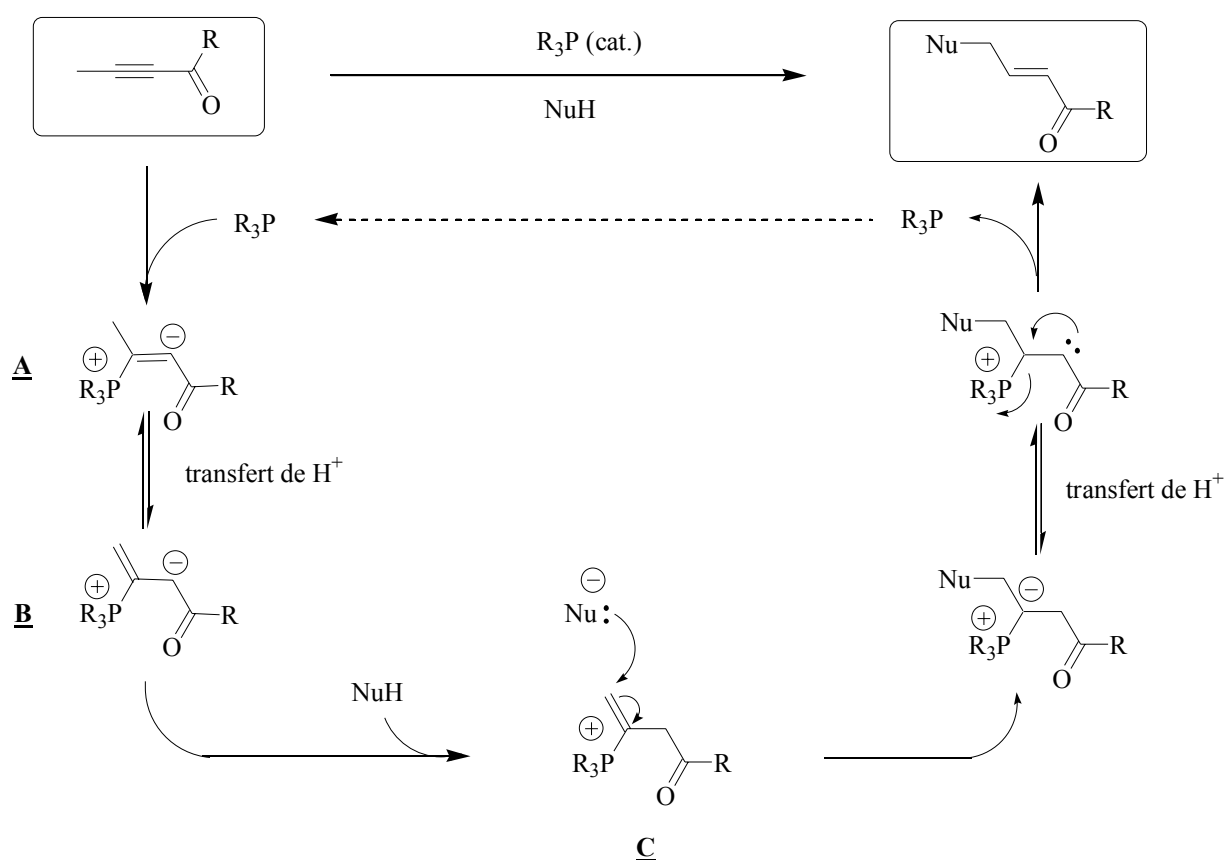


Schéma 113 : Addition nucléophile en γ du 2-butynoate de méthyle catalysée par des phosphines

Aucune addition en α résultant d'une réactivité de l'intermédiaire **A** n'est observée, de plus le produit est obtenu uniquement sous forme *E*.

Ce type de réaction dépend de la nature de l'alcyne et des phosphines mais aussi de la présence d'une catalyse acido-basique. Elle s'applique à un certain nombre de nucléophiles, les pronucléophiles carbonés¹⁶³, azotés¹⁶⁴ et oxygénés¹⁶⁵.

4) Addition nucléophile en α d'alcynes activés

Partant du constat que les réactions d'isomérisation ou de γ addition ne sont pas possibles si l'alkyne ne présente pas de substituants aliphatiques en β , l'équipe de B.M. Trost a montré que des additions en α d'alcynes activés étaient possibles. Le mécanisme proposé (Schéma 114) est similaire à celui décrit dans le Schéma 113 mais dans ce cas l'intermédiaire zwitterionique, formé suite à l'addition de Michael de la phosphine, n'est plus en équilibre avec d'autres espèces ce qui permet une réorientation de l'addition du pronucléophile exclusivement en position α . Puis, une prototropie et une élimination de la phosphine conduisent au produit attendu en régénérant le catalyseur.

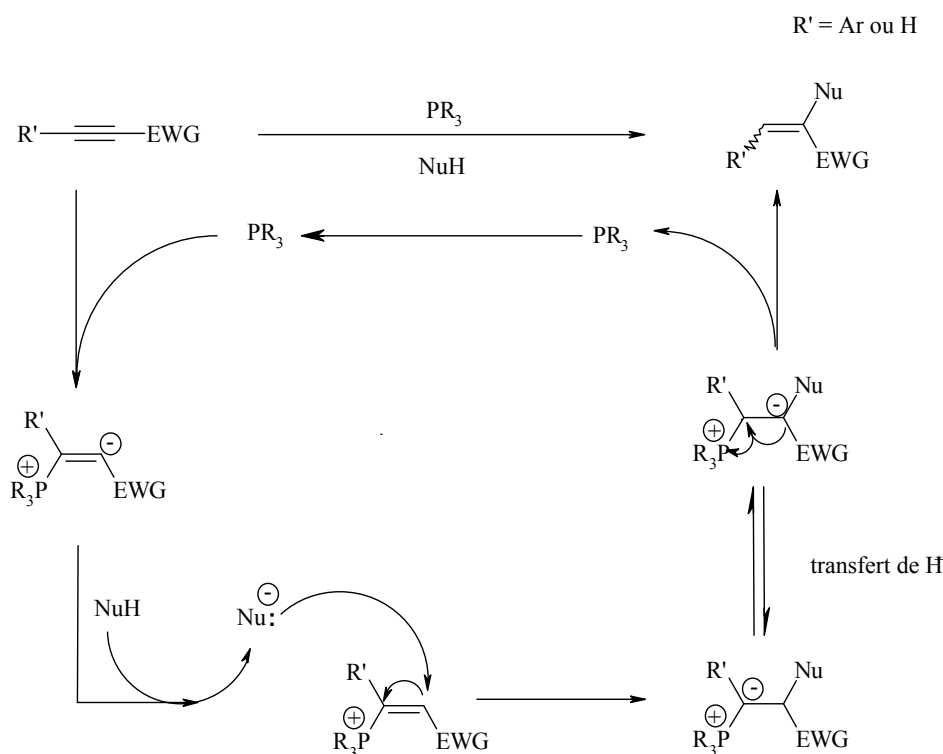


Schéma 114 : Mécanisme proposé pour l'addition en α de pronucléophile (NuH) sur des alcynes vrais ou aromatiques

Cette réaction a tout d'abord été développée avec des pronucléophiles azotés par B. M. Trost. Il a ainsi utilisé ce type de méthodologie pour mettre au point une nouvelle voie d'accès aux acides deshydroaminés¹⁶⁶. Notre laboratoire a par la suite étendu cette réaction en montrant que les pyridones pouvaient également agir efficacement comme pronucléophiles¹⁶⁷ (Schéma 115). Les conditions expérimentales sont très similaires aux réactions de γ -addition avec notamment l'emploi de mélange acide acétique/acétate de sodium jouant un rôle de co-catalyseur.

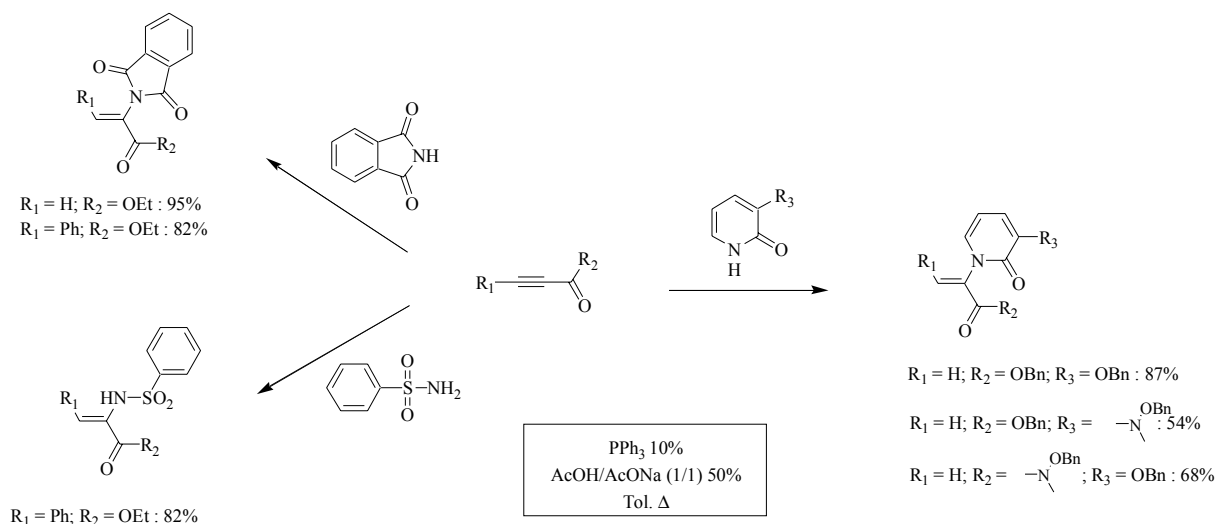


Schéma 115 : Addition en α de pronucléophile azotés sur des alcynes vrais ou aromatiques

D'autres travaux, toujours réalisés au sein de notre laboratoire, ont montré que ces réactions d' α -additions pouvaient être étendues à l'utilisation de pronucléophiles carbonés¹⁶⁸ et oxygénés¹⁶⁹.

À la vue de ces résultats, nous avons voulu appliquer cette réaction d' α -addition à la synthèse de bisphosphonates.

II- Mise au point d'une nouvelle méthode de formation de liaison P-C-P catalysée par des phosphines

La réaction d' α -addition nécessite, en plus de la phosphine, la présence de deux fonctions particulières (Schéma 116). Tout d'abord un groupement électro-attracteur (EWG) qui permet de rendre l'alcyne électroniquement déficient, et par conséquent de favoriser l'addition de la phosphine. Et deuxièmement un pro-nucléophile (NuH) qui viendra s'additionner en α du groupement électro-attracteur après modification de la polarité de l'adduit de Michael (grâce à l'addition de la phosphine).

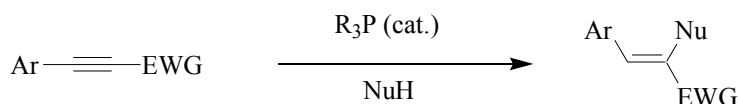


Schéma 116 : Equation générale des réactions d' α -addition

Les bisphosphonates mais également d'autres composés « bisphosphorés » pourraient être préparés par cette réaction d' α -addition (Schéma 117), en utilisant les fonctions phosphonate, phosphinate ou bien encore oxyde de phosphine comme groupement électro-attracteur, et les

phosphites comme pro-nucléophile. Cette méthode permettrait de contrôler la nature des deux groupements phosphorés.

Dans les paragraphes suivants, nous décrivons l'optimisation des conditions opératoires, ainsi que le développement de la réaction, avant d'aborder l'utilisation de cette nouvelle voie synthétique pour la préparation de bisphosphonates (Schéma 117).

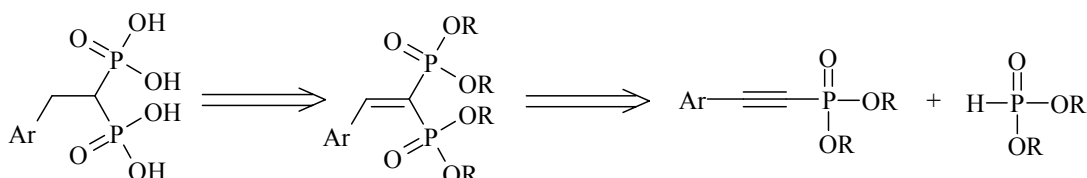


Schéma 117 : Schéma rétrosynthétique pour la préparation de bisphosphonates utilisant la réaction d' α -P-addition comme étape clé.

1) Mise au point des conditions opératoires

Nous avons choisi d'étudier l' α -P-addition, sur une réaction modèle (Schéma 118) correspondant à la réaction entre la diéthyl hydrogénophosphite jouant le rôle de pro-nucléophile et le phényléthynylphosphonate de diéthyle **93**. Ce dernier fut préparé par phosphorylation, ce qui consiste à faire réagir le phényl acétylène à basse température avec le butyllithium, puis de réaliser l'addition-élimination de l'intermédiaire lithié sur le diéthylchlorophosphate.

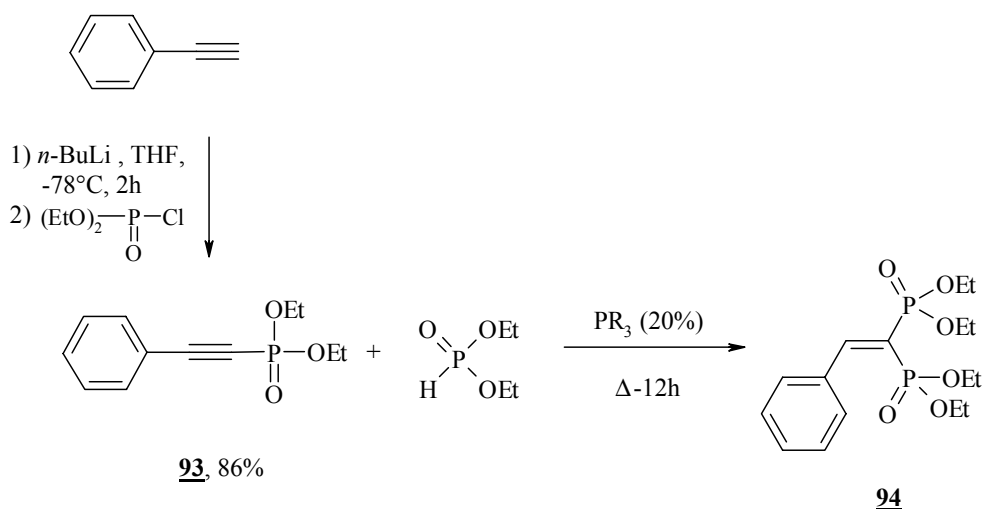


Schéma 118 : Réaction modèle pour la mise au point des conditions opératoires

Selon les travaux précédemment décrits sur les réactions d' α -addition, différents paramètres peuvent jouer sur cette réaction comme la nature de la phosphine, le solvant ou l'ajout d'un co-

catalyseur acido-basique. Ces différents paramètres ont été testés afin d'optimiser les conditions de cette réaction, les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 17).

Tableau 17 : Optimisation des conditions opératoires

Essais	R ₃ P	Solvant	Co-catalyseur	Rendements 94^a
1	Ph ₃ P	Toluène	-	5%
2	Ph ₂ PMe	Toluène	-	10%
3	Bu ₃ P	Toluène	-	42%
4	Et ₃ P	Toluène	-	65%
5	Bu ₃ P	Toluène	AcOH	40%
6	Bu ₃ P	Toluène	AcOH/AcONa	50%
7	Bu ₃ P	Dioxane	-	34%
8	Bu ₃ P	Et ₂ O	-	20%
9	Bu₃P	EtOH	-	>95%
10	Bu ₃ P	DMF	-	18%

a) rendements déterminés par HPLC

Influence de la nature de la phosphine (Essai 1-4):

Comme on pouvait le penser la nucléophilie de la phosphine à une forte influence sur le rendement de la réaction. Ce sont donc la tributylphosphine et la triéthylphosphine qui permettent d'obtenir les meilleurs rendements.

Par la suite nous utiliserons la tributylphosphine pour des raisons de facilité de manipulation, car celle-ci s'oxyde un peu moins facilement que la triéthylphosphine et est beaucoup moins « odorante ».

Ajout d'un co-catalyseur (Essai 5-6) :

Dans les précédentes études menées sur les réactions d' α -addition, l'ajout d'un co-catalyseur acide ou acido-basique permettait dans beaucoup de cas d'augmenter les rendements, en favorisant le transfert de protons. Dans notre cas, l'ajout d'un acide ou d'un couple acide-base n'a pas d'incidence sur les rendements.

Influence du solvant (Essai 3, 7-10):

Lorsque l'on compare les différents essais, on constate que le solvant a une grande importance dans cette réaction α -P-addition. Dans le cas de l'essai 9, l'utilisation de l'éthanol permet d'obtenir une conversion presque totale.

L'éthanol est également un pro-nucléophile potentiel dans les conditions réactionnelles. Ainsi, une réaction témoin consistant à chauffer l'alcyne **93** dans l'éthanol en présence de PBu_3 génère bien le composé d' α -O-addition (Schéma 119). Pourtant aucune trace de ce produit ne se forme lorsque 1 équivalent de pro-nucléophile phosphoré est présent dans le milieu, et ceci malgré le très fort excès de l'alcool, montrant la forte chimiosélectivité de cette réaction.

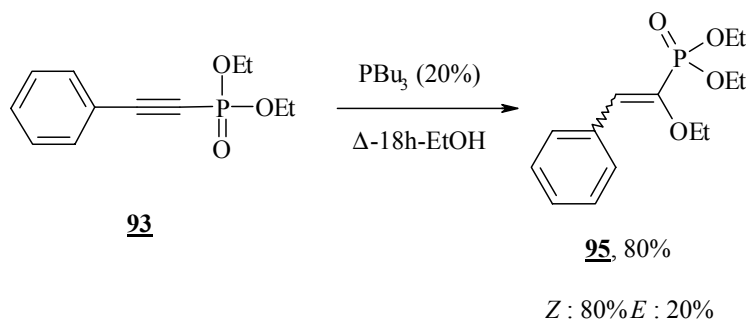


Schéma 119 : Réaction d' α -O-addition entre l'alcyne **93** et l'éthanol

Avant de continuer l'étude de cette réaction, nous avons voulu vérifier que le produit formé correspondait bien au produit d' α -addition **94** et non d'addition de Michael (Schéma 120).

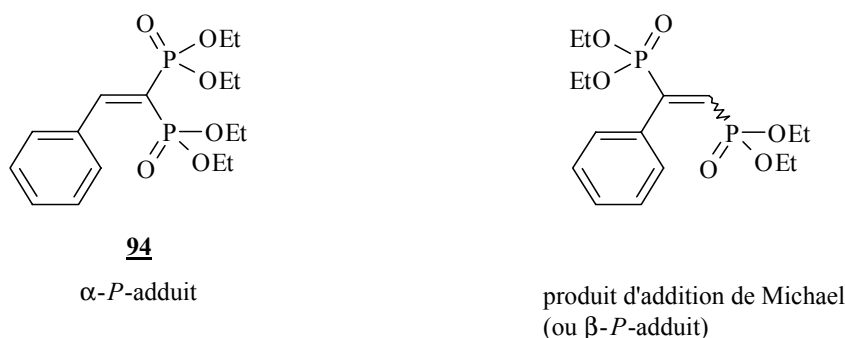


Schéma 120 : Structures des produits α et de β -P-addition

La RMN du ^1H du composé **94** ne nous permet pas de savoir avec certitude si le produit formé, est l' α -P-adduit. Le seul proton caractéristique est le proton éthylénique, qui dans les deux cas, présente une multiplicité de type dd variant par la valeur des constantes de couplage. La RMN du ^{13}C ne fournit pas de résultats plus probants car la présence de la double liaison induit des valeurs de $J^2\text{C-P}$ et de $J^3\text{C-P}$ élevés.

Nous avons donc réduit la double liaison (Schéma 121), afin d'obtenir un système possédant des valeurs de $^2\text{JH-P}$ / $^3\text{JH-P}$ et $^2\text{JC-P}$ / $^3\text{JC-P}$ bien différentes, ce qui nous permet de déterminer avec certitude la nature de produit voulu. Le composé **96** est facilement obtenu par réduction de **94** avec du NaBH_4 dans l'éthanol à température ambiante (Schéma 121).

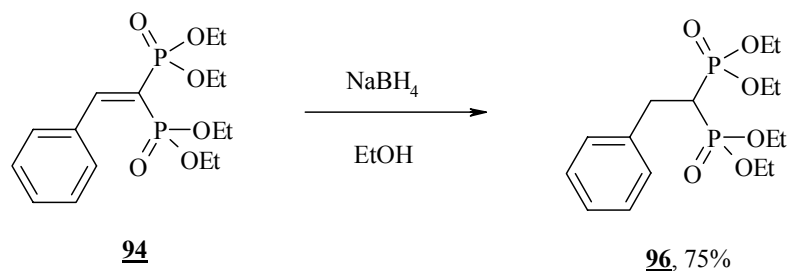


Schéma 121 : Réduction de la double liaison du produit α -P-addition

Comme le montrent les spectres RMN ci-dessous (Figure 21), le produit obtenu après réduction est bien le produit 96.

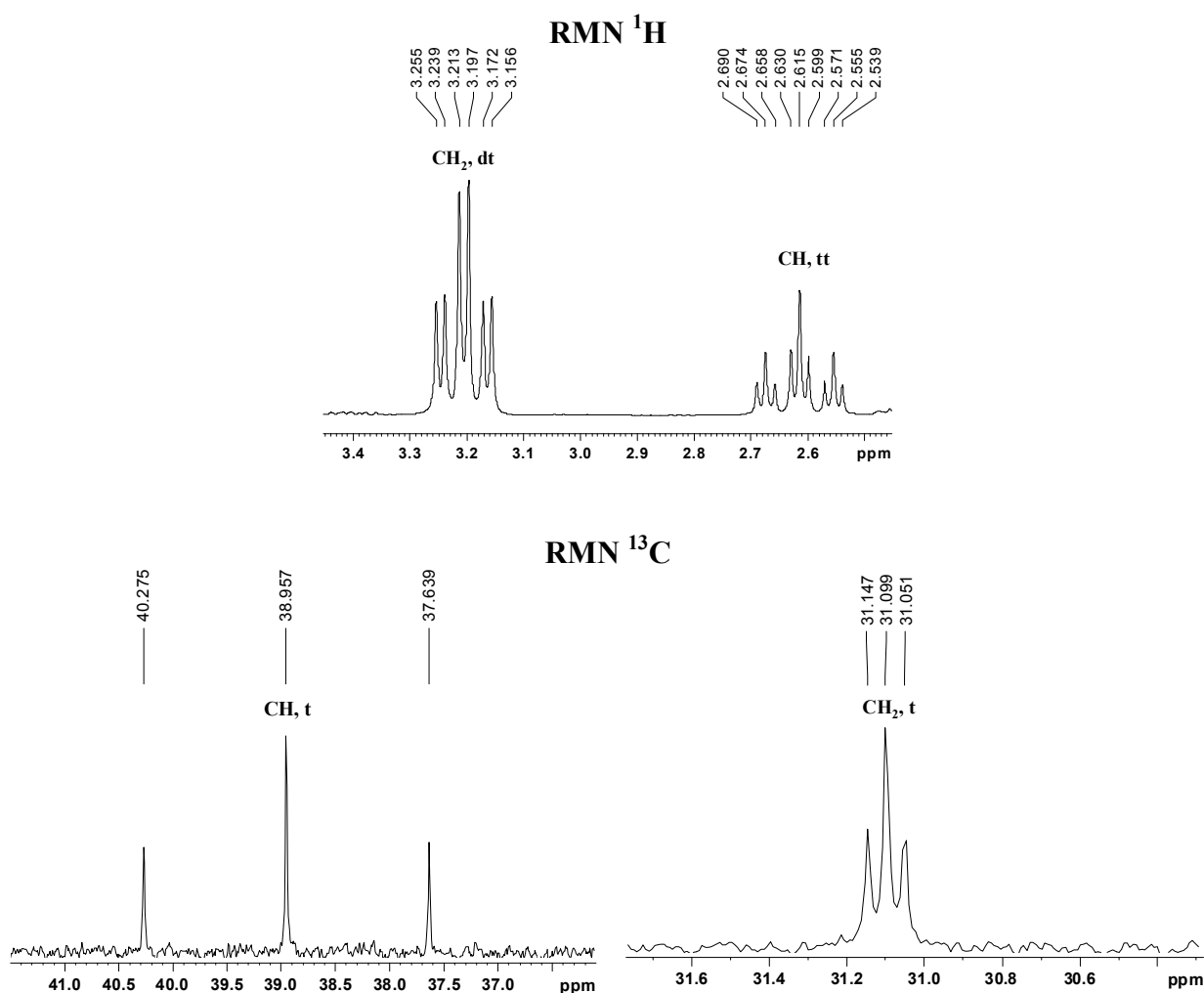
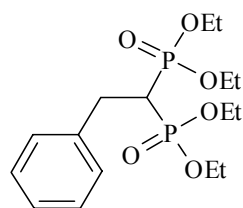


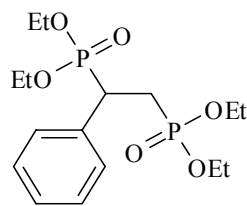
Figure 21 : Spectre RMN du proton et du carbone du composé 96

La RMN du ^{13}C donne bien un triplet pour le CH avec $^1\text{JC-P} = 133\text{Hz}$, et un triplet pour le CH_2 avec une constante de couplage bien plus faible $^2\text{JC-P} = 4.8\text{Hz}$. Si nous avions réalisé l'addition de Michael à la place de l' α -P-addition, la RMN du ^{13}C du produit réduit (Schéma 122) aurait montré deux doublets dédoublés avec des constantes de couplage bien différentes.



96

produit réduit α -P-addition



produit réduit d'addition de Michael
(ou β -P-addition)

Schéma 122 : Structures des produits α et de β -P-addition après réduction

Après avoir déterminé les meilleures conditions opératoires c'est à dire l'utilisation de la tributylphosphine (PBu₃) dans l'éthanol à reflux, et après avoir vérifié que le produit formé était bien le produit d' α -P-addition, nous avons voulu étudier l'étendue de cette réaction.

2) Etendue et limites de la réaction

Cette nouvelle voie de synthèse de BPs présenterait l'avantage de posséder différents points de variabilité, que sont la nature du pronucléophile, du groupement électroattracteur et de l'aromatique (Schéma 123).

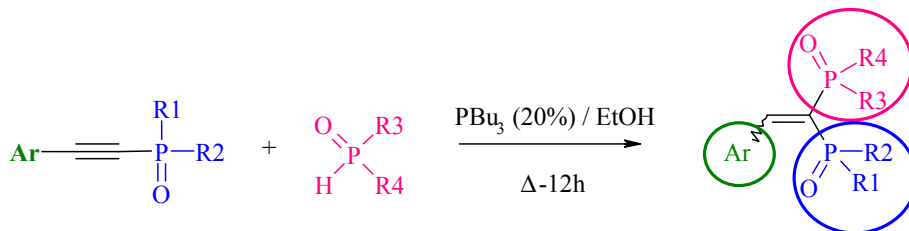


Schéma 123 : Points de variation de la réaction

Nous avons voulu vérifier si ces trois paramètres pouvaient bien être modifiés à souhait.

a) Modification de la nature du pronucléophile :

Dans un premier temps, nous avons utilisé de nouveau le phényléthynylphosphonate de diéthyl **93** que nous avons fait réagir avec d'autres pro-nucléophiles tels que HPOPh(OEt) et HPO(Ph)₂.

Tableau 18 : Modification de la nature du pronucléophile

Essais	Pro-nucléophile	Produit d' α -P-addition	Rdt (%)	ratio Z/E
1			95	-
2			90	75/25
3			64	100/0

Dans les différents cas, les produits souhaités sont obtenus avec de bons rendements, et pour le composé **98** de façon stéréospécifique. La détermination des rapports Z/E sera détaillée par la suite.

Nous avons également réalisé cette réaction d' α -P-addition en utilisant comme pronucléophile $\text{HP}(\text{OMe})_2$, afin de vérifier si nous pouvions préparer des bisphosphonates protégés par différents groupements qui pourraient être par la suite déprotégés sélectivement. Lors de cette réaction plusieurs produits se sont formés résultant d'une trans-phosphorylation partielle par le solvant (Schéma 124).

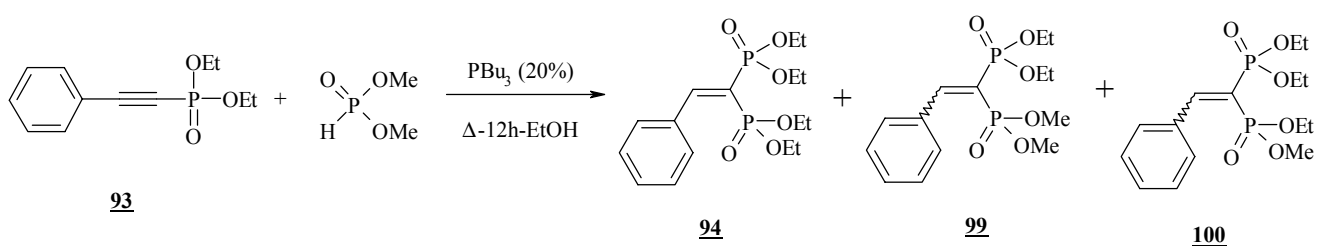


Schéma 124 : Réaction d' α -P-addition entre **93** et $\text{HPO}(\text{OMe})_2$

Suite à ce résultat nous avons pris la précaution, pour les réactions suivantes d'utiliser des pronucléophiles phosphorés sous forme d'éthyle phosphonate ou phosphinate, de manière à éviter la formation de produits secondaires.

Cependant cette réaction de transphosphorylation catalysée par PBu_3 est intéressante, nous avons voulu en tirer profit pour tenter de former des hétérocycles phosphorés (Schéma 125). En effet, nous avons vu précédemment que les réactions d' α -O-addition étaient réalisables sur le type

d'alcyne utilisé, nous avons alors voulu vérifier si nous pouvions former des hétérocycles phosphorés par α -O-addition d'un diol (1,2 éthane diol) accompagné d'une trans-phosphorylation.

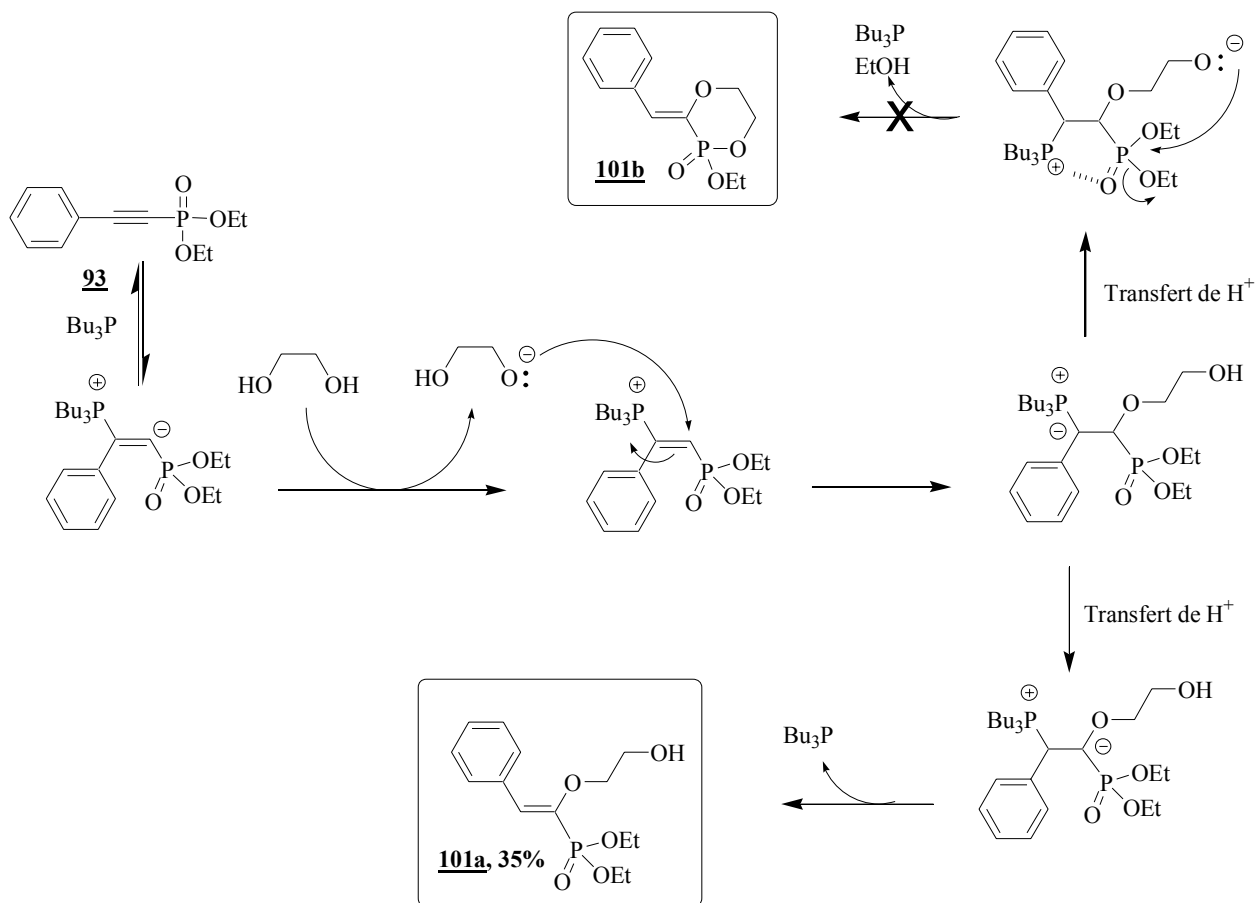


Schéma 125 : Mécanisme de la réaction entre **93** et le 1,2-éthane diol

La réaction d' α -O-addition s'est bien réalisée mais aucune trans-phosphorylation intramoléculaire ne s'est produite, ne nous permettant pas d'obtenir l'hétérocycle phosphoré **101b** souhaité.

Cependant, cette stratégie a pu être appliquée avec succès à la préparation d'hétérocycles oxygénés grâce à une étude réalisée en collaboration avec Sandra Gabillet, Olivier Loreau, Sophie Dézard et Jean-Marie Gomis du laboratoire¹⁶⁹. Dans ce cas, le substrat de départ est un propiolate d'aryle, et la réaction consiste alors à réaliser une α -O-addition et une trans-estérification de l'alcyne de départ par des diols ou des cathéchols. Ces deux réactions consécutives sont catalysées par la phosphine et permettent d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements (Schéma 126).

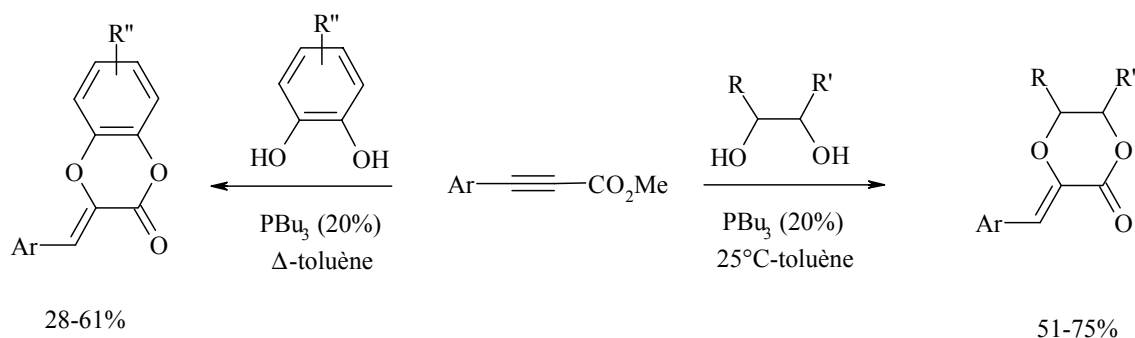


Schéma 126 : Formation d'hétérocycle oxygéné par α -O-addition et trans-estérification

b) Modification de la nature du groupement électro-attracteur :

Nous avons ensuite préparé des alcynes porteurs d'autres groupements électro-attracteurs. Tout d'abord, l'oxyde de diphenyl(phenylethynyl) phosphine **102** est préparé par phosphorylation du phénylacétylène par l'oxyde de diphenylchlorophosphine.

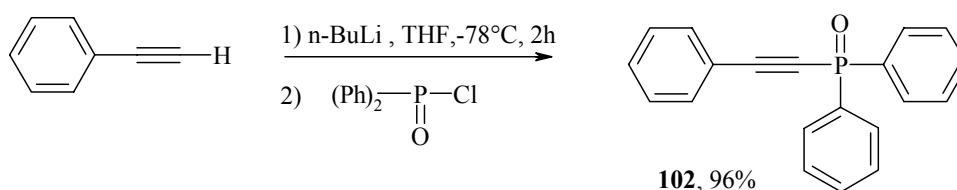


Schéma 127 : Préparation de l'oxyde de diphenyl(phenylethynyl) phosphine **102 par phosphorylation**

Nous avons également synthétisé le (phényléthynyl) phosphinate d'éthylphényle **103** (Schéma 128). Pour cela, nous avons dû au préalable préparer le phényléthyl chlorophosphinate par une réaction de chloration de l'hydrogénophosphinate en présence de N-chlorosuccinimide. En appliquant ensuite les conditions habituelles, nous avons obtenu le composé **103** avec un rendement sur deux étapes de 14%.

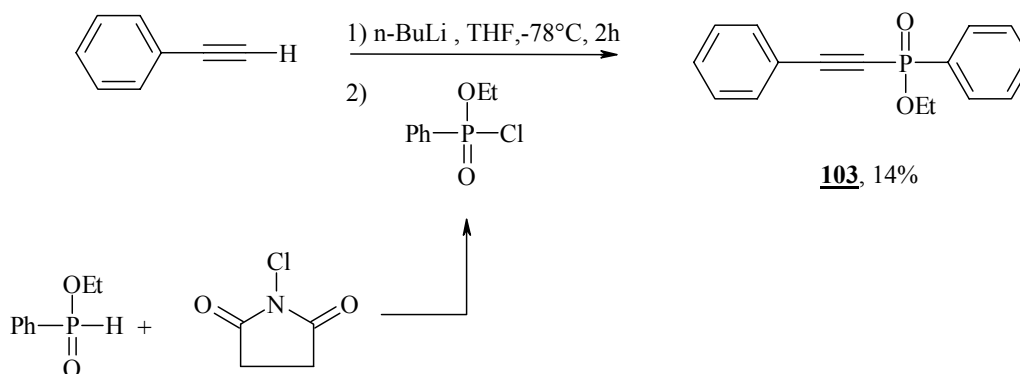


Schéma 128 : Préparation du (phényléthynyl) phosphinate d'éthylphényle **103**

Ces composés ont ensuite été mis en réaction avec le diéthylphosphite, HPO(Ph)₂ et HPO(OEt)Ph (Tableau 19).

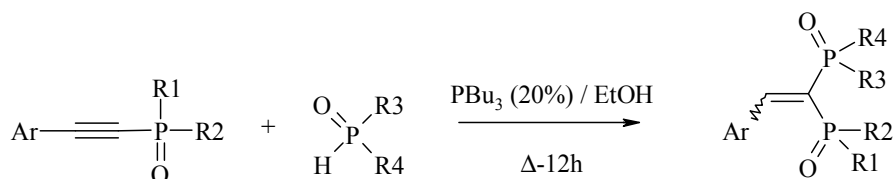


Tableau 19 : Modification de la nature du groupement électroattracteur

Essais	Alcyne	Pro-nucléophile	Produit d'α-P-addition	Rdt (%)	ratio Z/E
1	 102		 98	62	100/0
2	 102		 104	53	-
3	 103		 105	63	-

Tous ces composés ont pu être formés avec des rendements modérés à bons. Et pour le composé **98** toujours de façon stéréospécifique. De façon générale, le produit majoritaire obtenu est toujours celui dont le groupement le plus encombré se trouve en position *trans* par rapport à l'aromatique.

Détermination du rapport Z/E

Le rapport Z/E a pu être déterminé par RMN du ¹H et plus particulièrement dans la région correspondant aux signaux du proton éthylénique. Le proton éthylénique H (Figure 22) possède une multiplicité de type dd correspondant aux constantes de couplage entre H et P_a, et entre H et P_b. La structure étant fixe, dans le cas où P_a et P_b sont de même nature ³JHP_a > ³JHP_b car H est en *trans* de P_a.

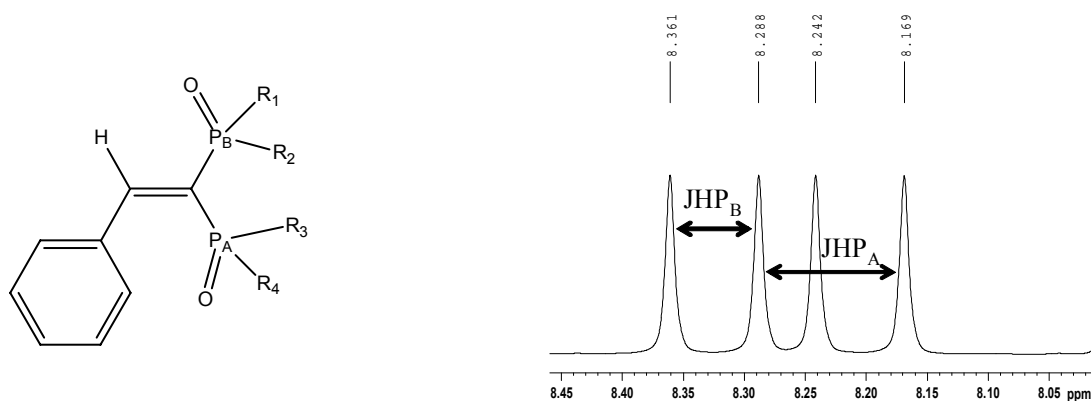


Figure 22 : Agrandissement RMN ^1H du proton éthylénique de **94**

Par conséquent, ayant formé les trois composés symétriques que sont les composés **94**, **105** et **104** nous avons accès aux valeurs des différentes constantes de couplage selon la nature de P et selon sa configuration par rapport de H.

Tableau 20 : Constantes de couplage du proton éthylénique

Composé	Constantes de couplage (Hz)	
	$^3\text{JHP}_A$	$^3\text{JHP}_B$
<p>94</p>	47.7	29
<p>105</p>	42.4	25.6
<p>104</p>	37.2	27.2

Il est alors facile de déterminer les rapports Z/E des composés disymétriques par RMN. Prenons par exemple le cas du composé **97** :

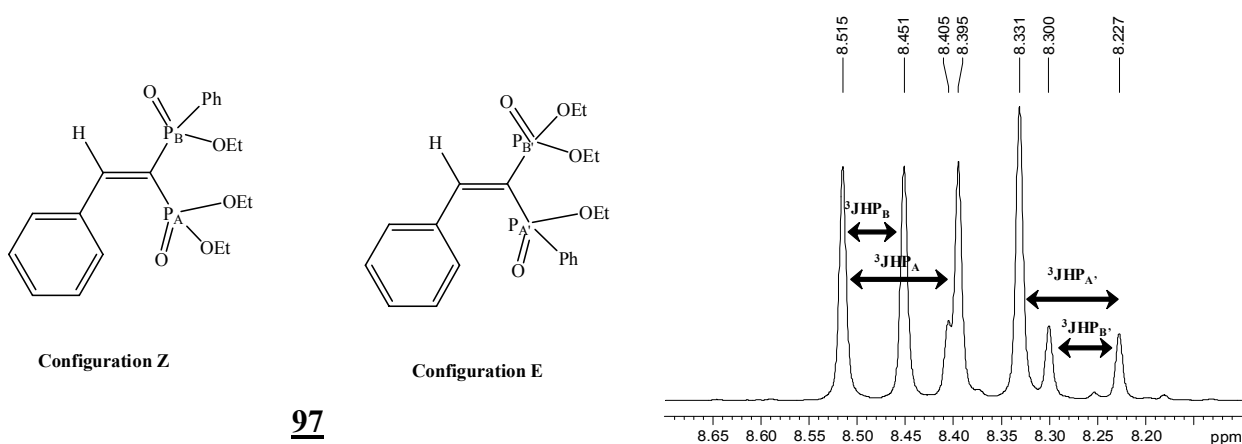


Figure 23 : Agrandissement RMN 31H du proton éthylénique de 97

On peut observer 2 signaux de protons éthyléniques correspondant aux deux produits Z et E, et les constantes de couplage associées.

Les constantes de couplage du produit majoritaire sont ${}^3\text{JHP}_A = 48,1\text{Hz}$ et ${}^3\text{JHP}_B = 25,6\text{Hz}$, par comparaison avec les valeurs du Tableau 20 on peut dire que le produit majoritaire à la configuration Z.

Les constantes de couplage du produit minoritaire sont ${}^3\text{JHP}_{A'} = 42,4\text{Hz}$ et ${}^3\text{JHP}_{B'} = 29,2\text{Hz}$, correspondant au produit de configuration E.

c) Modification de la nature de l'aromatique :

Afin de vérifier si la nature de l'aromatique peut influencer sur cette réaction d' α -P-addition, nous avons préparé par phosphorylation d'autres alcynes avec des aromatiques portant des groupements donneurs ou attracteurs, des polyaromatiques et des hétéroaromatiques (Schéma 129).

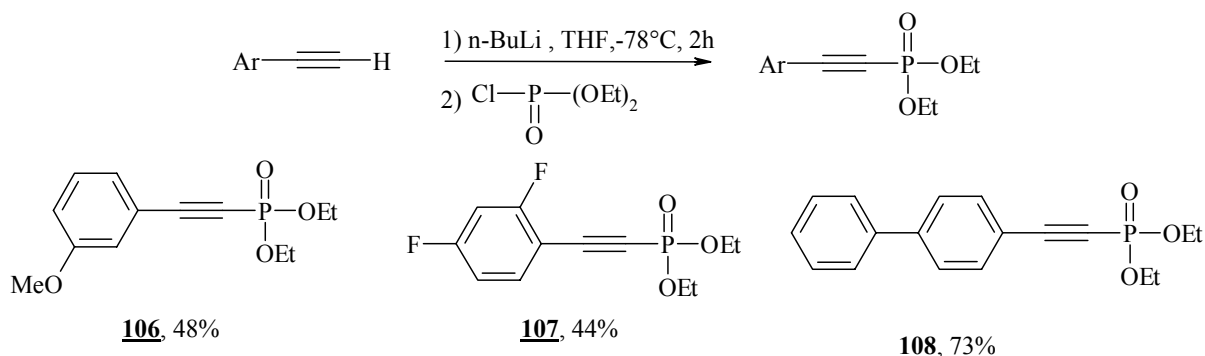
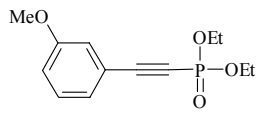
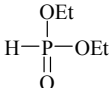
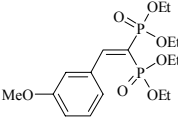
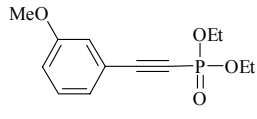
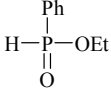
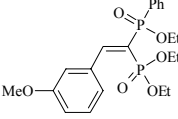
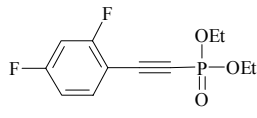
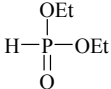
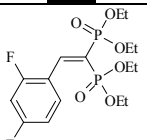
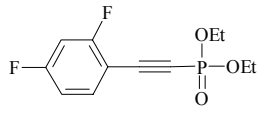
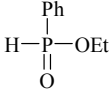
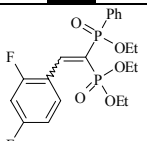
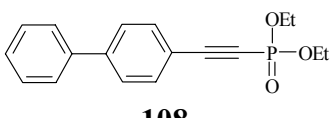
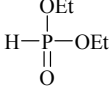
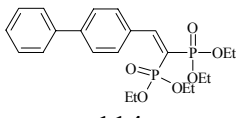
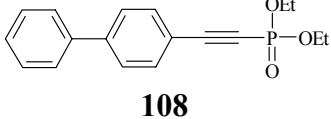
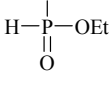
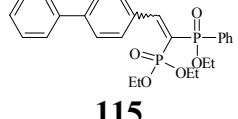
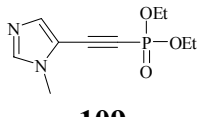
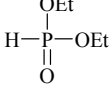
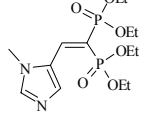


Schéma 129 : Bisphosfonates obtenus par phosphorylation

Nous avons fait réagir ces différents alcynes avec la diéthylphosphite et $\text{HPO}(\text{OEt})\text{Ph}$, les différents résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Produits obtenus par α -P-addition

	Alcyne	Pro-nucléophile	Produit α -P-addition	Rdt (%)	ratio Z/E
1	 106		 110	95	-
2	 106		 111	92	75/25
3	 107		 112	80	-
4	 107		 113	81	70/30
5	 108		 114	83	-
6	 108		 115	79	75/25
7	 109		 116	97	-

Comme le montre le tableau précédent quelle que soit la nature de l'aromatique, c'est à dire qu'il soit enrichi ou appauvri en électrons, ou bien encore que se soit un hétéroaromatique, la réaction se réalise avec de bons rendements.

d) Préparation de structure de type P-C-P-C-P :

Cette nouvelle voie de synthèse nous a également permis d'accéder à des structures de type P-C-P-C-P.

Tout d'abord, en utilisant le pronucléophile **43**, décrit dans la première partie de ce manuscrit (Schéma 130). Nous avons fait réagir **43** avec les alcynes **93** et **106**. Les produits souhaités sont obtenus avec de bons rendements et de manière stéréospécifique, seul le composé Z est obtenu (voir spectre RMN, Schéma 131).

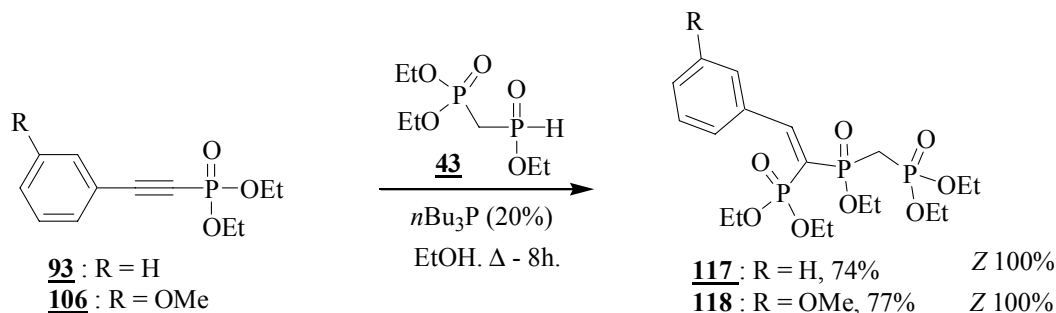


Schéma 130 : Préparation de structure P-C-P-C-P par utilisation de **43**

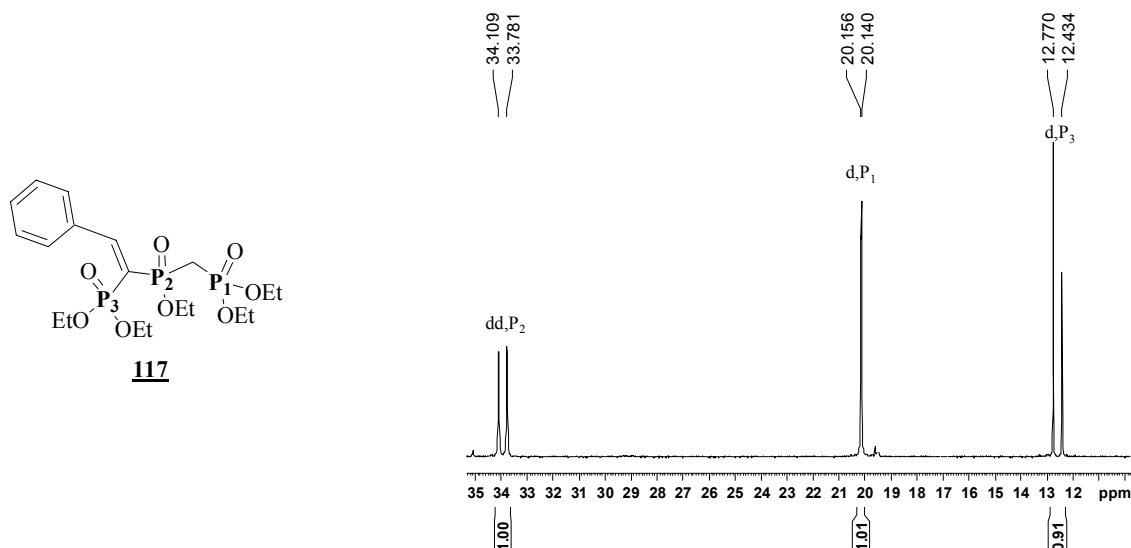


Schéma 131 : RMN ³¹P du composé **117**

Nous avons également formé des structures de type P-C-P-C-P en réalisant une double α -P-addition sur l'alcyne **119**. Ce dernier fut préparé par réaction entre le phénylacétylène et l'oxyde de phényldichloro phosphine.

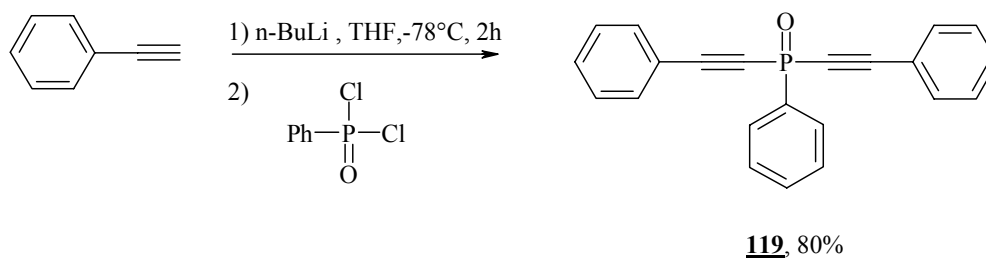


Schéma 132 : Préparation de l'oxyde de phényl(diphényléthynyl)phosphine **119** par phosphorylation

Dans ce cas précis de double α -P-addition, la réaction est plus difficile et nécessite des conditions plus drastiques, ainsi que l'emploi de la triéthylphosphine en quantité stoechiométrique.

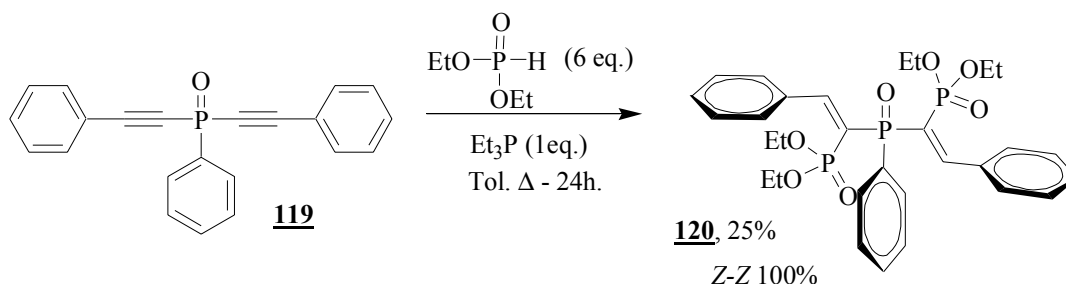


Schéma 133: Préparation de structure P-C-P-C-P par double α -P-addition

Le rendement de la réaction est modeste mais un seul isomère est isolé (Z-Z) parmi les trois possibles, comme on peut le constater sur les spectres RMN du ^{31}P (Schéma 134).

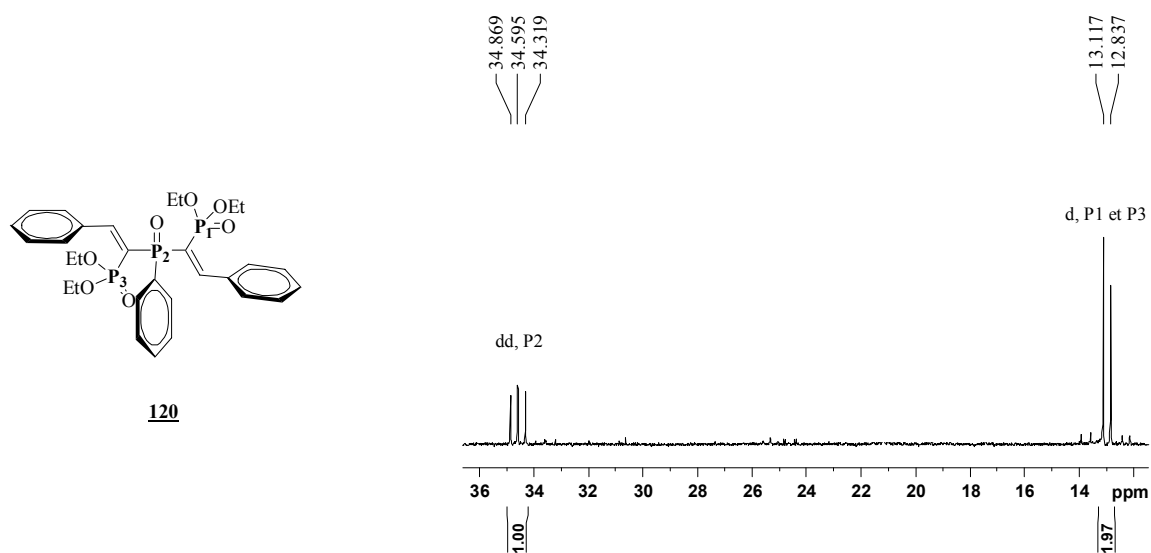


Schéma 134 : RMN ^{31}P du composé **120**

Cette réaction d' α -P-addition présente donc de nombreux avantages, elle permet de faire varier à la fois la nature des deux fonctions phosphorées (EWG et NuH), mais aussi la nature de l'aromatique. Les produits formés possèdent une double liaison, ce qui permet d'apporter un autre point de variabilité en fonctionnalisant cette double liaison.

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe traitant de l'activité biologique des BPs, le résidu aromatique connecté au squelette BP est d'une importance cruciale pour les propriétés biologiques recherchées. Pour cette raison, nous avons décidé de synthétiser une série de composés BPs, en utilisant la méthode décrite ci-dessus, variant essentiellement sur le résidu aromatique. En

rapport avec les données de la littérature, un effort particulier a été fourni pour la préparation de BPs possédant un hétérocycle azoté.

Dans l'optique de préparer cette série de bisphosphonates diversifiés, il est nécessaire de disposer d'une voie d'accès efficace aux 2-aryl-1-alkynyl-phosphonates qui nous servent de produit de départ. Après un rappel bibliographique, nous verrons dans le paragraphe suivant que nous avons dû développer une nouvelle méthode pour préparer ces composés.

III-Synthèse de 2-aryl-1-alkynyl-phosphonate

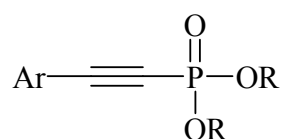


Schéma 135 : Structure générale de 2-aryl-1-alkynyl-phosphonate

1) Rappel bibliographique

a) Synthèse à partir d'un alcyne

En partant d'un alcyne deux types de réactions sont décrites, celle utilisant un dérivé phosphoré nucléophile et les autres utilisant un dérivé électrophile.

Dérivés phosphorés nucléophiles

La réaction de Michaelis-Arbusov (Schéma 136) correspond à la réaction à haute température entre un alcyne halogéné et un phosphite de trialkyle. Cette réaction se limite souvent aux alcynes halogénés porteur d'un groupement électroattracteur. Dans le cas où l'alcyne n'est pas assez réactif, la réaction peut être favorisée par l'ajout d'un catalyseur (NiCl_2)¹⁷⁰.

L'autre façon de préparer ses alcynes phosphonates utilise une attaque nucléophile du diéthylphosphite de sodium à basse température, sur un alcyne halogéné (réaction de Michaelis-Becker¹⁷⁰). Cette réaction pose souvent le problème de former de nombreux produits secondaires difficilement séparables.

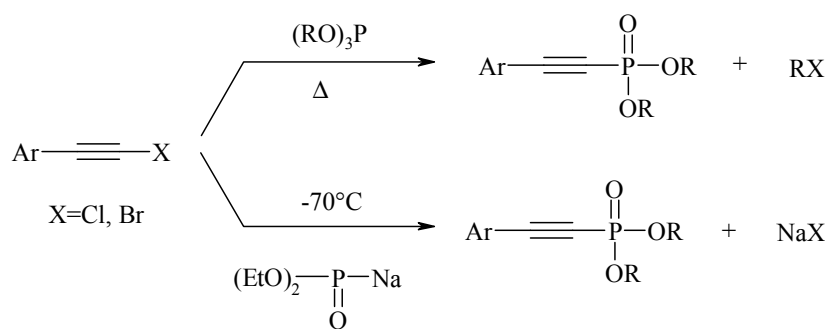


Schéma 136 : Réactions de Michaelis-Arbusov et Michaelis-Becker

L'inconvénient principal de ces deux réactions réside dans le caractère explosif des alcynes halogénés.

Dérivés phosphorés nucléophiles

L'autre méthode utilisée pour préparer les alcynes phosphonates à partir d'un alcyne, consiste à faire réagir un acétylénure et un halogénophosphate (Schéma 137). L'acétylénure est formé par réaction de l'alcyne vrai avec un magnésien¹⁷¹ ou un dérivé lithié. Ces réactions permettent d'obtenir de bons rendements, et en particulier dans le cas de l'utilisation du dérivé lithié, permet d'obtenir des réactions propres. Cette réaction a été utilisée lors des synthèses d'alcynes présentées dans le paragraphe précédent.

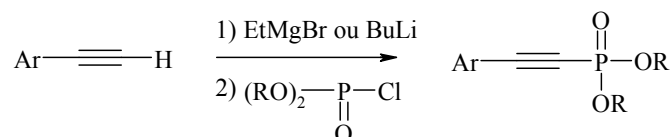


Schéma 137 : Synthèse d'alkynyle phosphonate par phosphorylation

b) Synthèse à partir d'un aldéhyde

Une alternative, aux réactions précédemment décrites nécessitant l'utilisation d'un alcyne vrai, a été décrite en 1996 par Philippe Savignac¹⁷². Cette réaction est basée sur la formation d'un α -chlorovinylphosphonate *via* une réaction de Peterson, suivi d'une dehydrochlorination permettant de générer la triple liaison (Schéma 138).

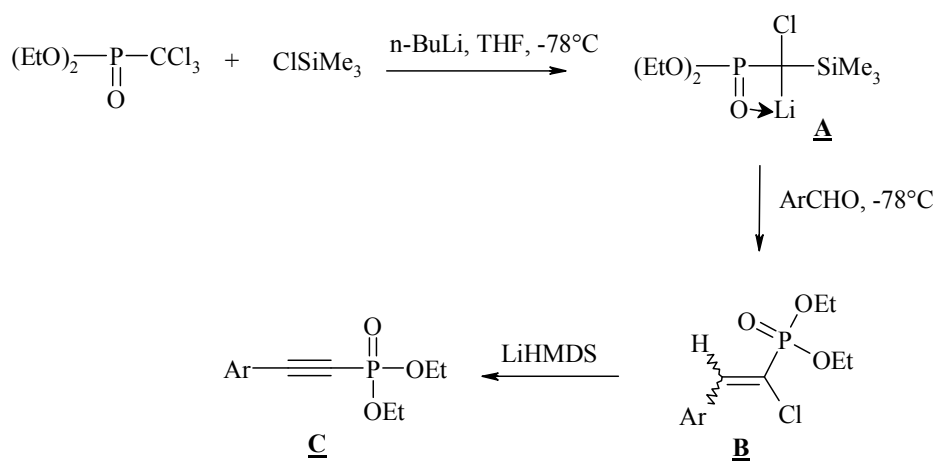


Schéma 138 : Préparation d'2-aryl-1-alkynyl phosphonate à partir d'un aldéhyde

La première étape de cette réaction implique l'addition du mélange trichlorométhylphosphonate et du chlorotriméthylsilane, au butyllithium à basse température. Il se produit alors un double échange chlore-lithium, permettant d'accéder au carbanion α -phosphoré α -silyllé α -chloré A. Ce carbanion peut facilement être capté par une grande variété d'aldéhydes, qu'ils soient aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques saturés ou insaturés. Cela conduit à la formation de l'hydroxyphosphonate α -phosphoré α -silyllé α -chloré, qui se réarrange spontanément via une réaction d'oléfination de Peterson en α -chlorovinylphosphonate B (isomères Z+E). Une étape d'élimination de l' α -chlorovinylphosphonate par LiHMDS permet d'obtenir l'alkyne phosphonate C.

c) Synthèse par réaction de type Negishi

La préparation d'alcynes phosphonates fut également décrite par réaction entre un composé organozincique et un dérivé aromatique halogéné (Schéma 139)¹⁷³.

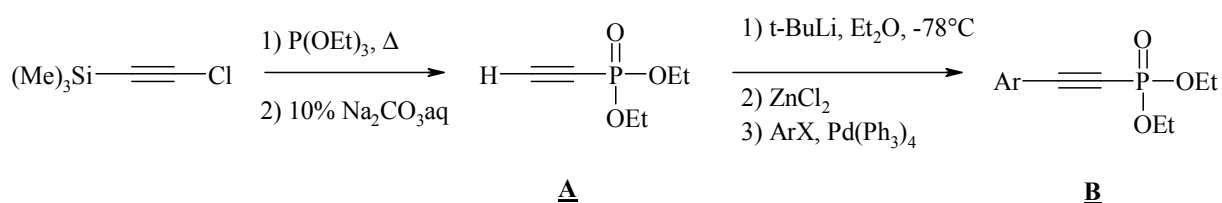


Schéma 139 : Préparation d'alkyne phosphonate par une réaction de type Négishi

Cette réaction demande également de nombreuses étapes tout d'abord la formation de l'alkynyl phosphonate A, suivi de la formation du composé organozincique par échange métallique entre le lithium et le chlorure de zinc. La réaction de couplage entre le dérivé aromatique halogéné et le composé organozincique est ensuite réalisée en présence de palladium. Cette méthode a été

appliquée à des dérivés aromatiques iodés portant des groupements attracteur ou donneur, mais aussi à des hétéroaromatiques, cependant elle ne fonctionne pas pour les dérivés bromés.

Ce type de synthèse d'alcyne phosphonates utilisant un dérivé aromatique halogéné et un alcyne de type **A** est intéressant d'un point de vue synthétique. Il nous est alors apparu judicieux de développer ce type de méthodologie avec le soucis de simplifier les procédures expérimentales.

2) Adaptation de la réaction de Sonogashira pour le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de 2-aryl-1-alkynyl-phosphonate

La réaction de Sonogashira est une réaction classique permettant la formation d'une liaison C-C entre un dérivé aromatique halogéné et un alcyne vrai. Elle nécessite du palladium comme catalyseur, du cuivre comme co-catalyseur et la présence d'une amine tertiaire. Le mécanisme implique la formation d'un acétylure de cuivre qui entre ensuite dans le cycle catalytique du palladium (Schéma 140). Ce cycle comporte trois étapes : une addition oxydante, une transmétallation et une élimination réductrice.

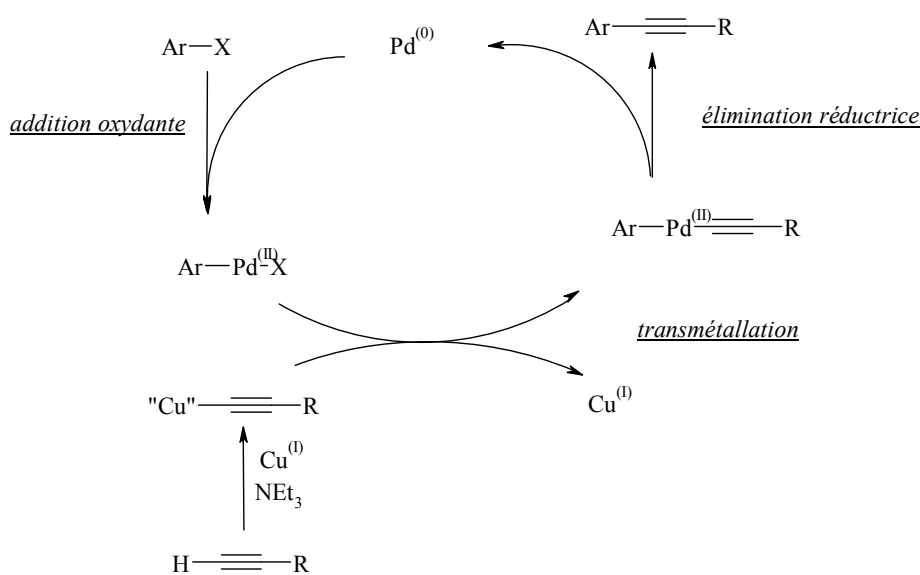


Schéma 140 : Cycle catalytique de la réaction de Sonogashira.

Cependant, il est bien connu que cette réaction ne fonctionne pas efficacement lorsque des alcynes activés par un groupement électroattracteur sont utilisés comme substrats. Ceci est en grande partie dû à des réactions d'auto-condensation et de polymérisation de l'alcyne sur lui même dans les conditions classiques de la réaction de Sonogashira.

Des études ont déjà été réalisées sur l'utilisation de la réaction de Sonogashira pour la formation d'alcynes phosphonates¹⁷³. Différents systèmes catalytiques ont été testés PdCl₂(PPh₃)₄/CuI/ Et₃N ou Pd(OAc)₂/ PPh₃/ Et₃N, dans les deux cas seuls des traces des produits souhaités se sont formés.

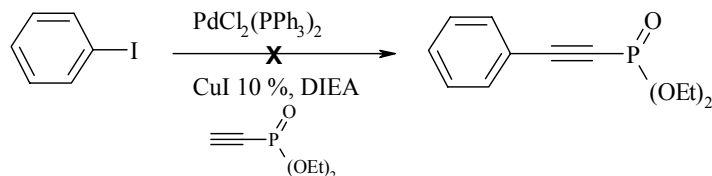


Schéma 141 : Couplage de Sonogashira sur le iodo-benzène.

Cependant il existe un grand nombre de variantes de la réaction de Sonogashira. Il est notamment décrit l'utilisation d'alcynes protégés par un groupement silyl. Le groupe de P. Pale a en particulier décrit une variante de la réaction de Sonogashira utilisant la déprotection *in situ* de l'alcyne silylé combinée à une stabilisation par des sels argent de l'alcyne déprotégé (Schéma 142).^{174,175}

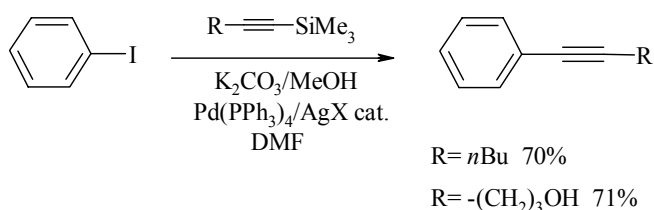


Schéma 142 : Variante de la réaction de Sonogashira décrite par P. Pale.

La solution de carbonate de potassium dans le méthanol est l'une des méthodes les plus douces pour déprotéger le triméthylsilyl acétylène. L'acétylénure d'argent formé peut ensuite entrer dans le cycle catalytique du palladium. (Schéma 143).

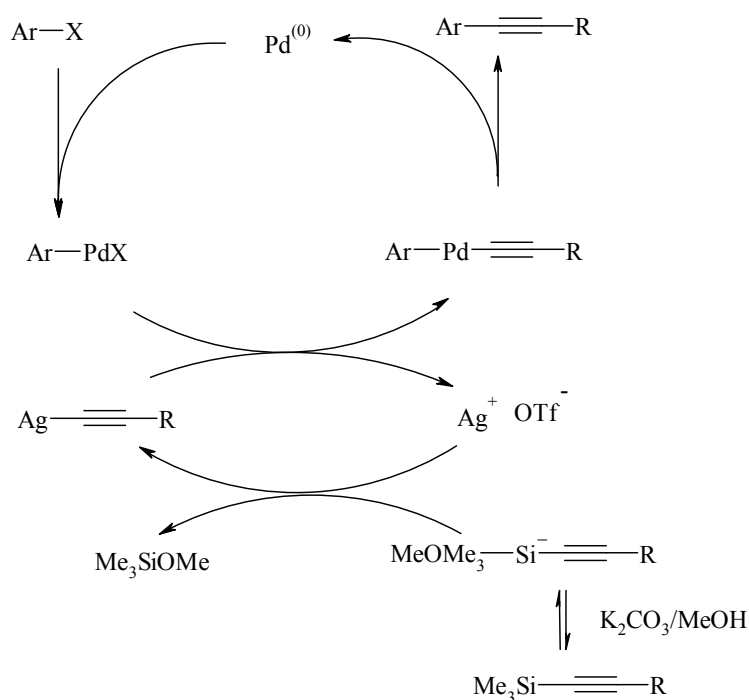


Schéma 143 : Mécanisme hypothétique pour le couplage catalysé au Pd/Ag du 1-triméthylsilylalcyne.

Nous avons souhaité appliquer cette méthodologie à la préparation de nos alcynes porteurs de la fonction phosphonate.

a) Mise au point des conditions opératoires

Nous avons testé différents systèmes catalytiques avec des alcynes vrais et silylés. L'alcyne vrai **121** a été préparé par réaction entre le chlorophosphate de diéthyle et le triméthyl silane en présence de butyllithium, le composé obtenu est rendu peu stable par la présence du groupement attracteur (le motif phosphonate), et se déprotège lors de la réaction, seul l'alcyne **121** est retrouvé en fin de réaction. Cette déprotection *in situ* du groupement silyl est probablement à l'origine du rendement modeste observé.

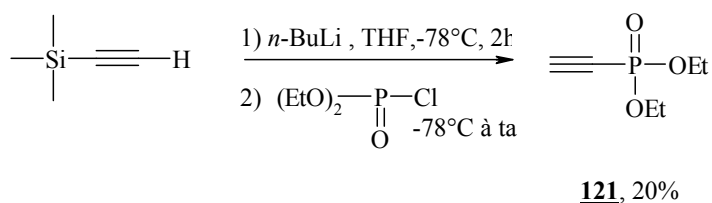


Schéma 144 : Préparation de l'alcyne vrai **121**

Nous avons ensuite préparé le (tri-isopropylsilyl)éthynylphosphonate de diéthyle **122** par réaction entre le triisopropylsilylacétylène et le chlorophosphate de diéthyle en présence de butyllithium.

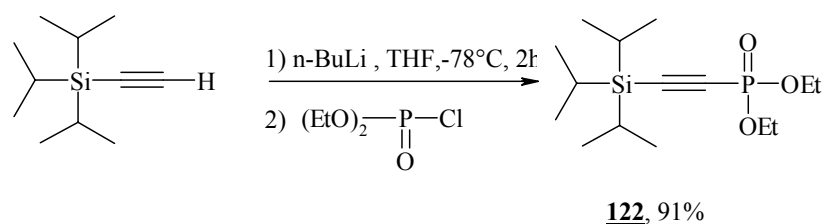
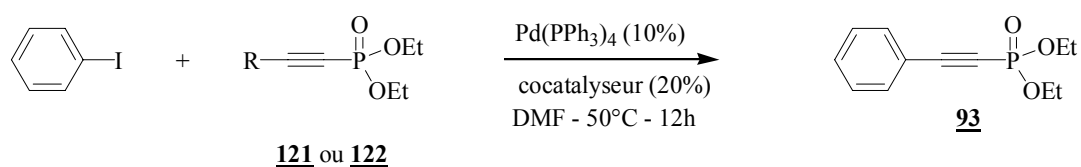


Schéma 145 : Préparation du (triisopropylsilyl)éthynylphosphonate par phosphorylation

Les résultats obtenus lors des différents essais de couplages sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.



Essais	R	Co-catalyseur	Conditions	Rdt (%)
1	H	CuI	DIPEA or TEA (10eq.)	<5
2	H	AgCl	TEA (10eq.) or TBAF (1eq)	15
3	(iPr) ₃ Si-	-	TBAF (1eq)	10
4	(iPr) ₃ Si-	CuCl	TBAF (1eq)	76
5	(iPr)₃Si-	AgCl	TBAF (1eq)	> 95
6	(iPr) ₃ Si-	AuCl	TBAF (1eq)	77

Tableau 22 : Mise au point des conditions opératoires (rendement déterminé par HPLC)

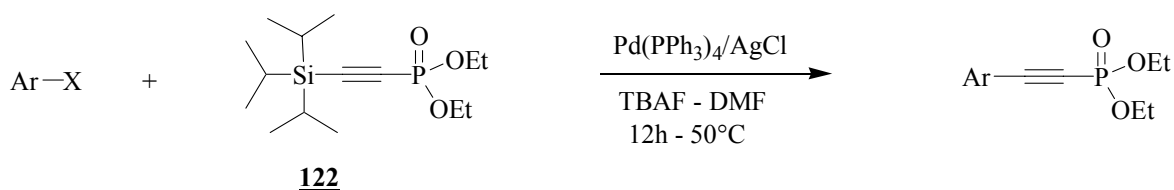
Comme décrit dans la littérature, l'utilisation de conditions classiques de Sonogashira (essai 1) ne fournit que de faibles quantités du produit de couplage. Le remplacement des sels de cuivre par de l'argent (essai 2) augmente légèrement le rendement, qui reste cependant très faible.

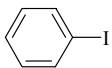
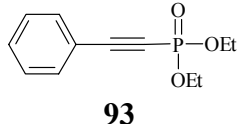
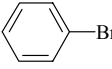
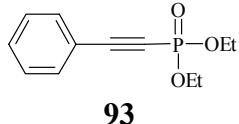
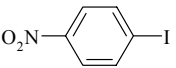
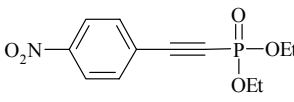
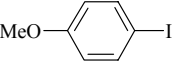
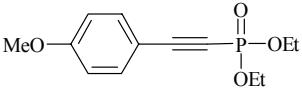
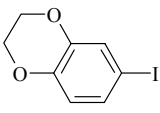
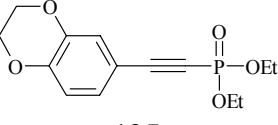
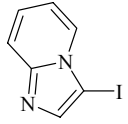
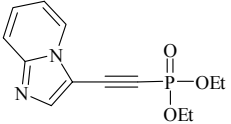
En cas d'absence de co-catalyseur lors de la déprotection de l'alcyne, la formation du phényléthynylphosphonate de diéthyle **93** se réalise aussi avec de faible rendement (essai 3). Alors que la présence d'un co-catalyseur permettant de stabiliser l'alcyne lors de la déprotection *in situ*, augmente bien nettement les rendements (Essais 4-6).

Le meilleur système pour former le phényléthynylphosphonate de diéthyle **93** par cette variante de la réaction de Sonogashira, consiste donc à utiliser du Pd(PPh₃)₄, de l'AgCl et du TBAF pour la déprotection *in situ* de l'alcyne protégé.

b) Etendue de la réaction

Nous avons voulu explorer l'étendue de cette réaction pour la formation d'aryl éthynylphosphonate de diéthyle à partir de divers halogénures d'aryle. Pour cela nous avons utilisé des aryles iodés ou bromés, porteurs de groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs, ainsi que des halogénures d'hétéroaromatiques. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 23:



Essais	ArX	Produit	Rdts (%)
1		 93	95
2		 93	20
3		 123	60
4		 124	80
5		 125	96
6	 139	 126	57

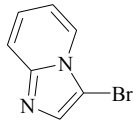
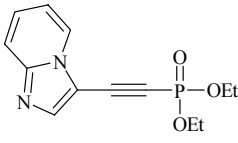
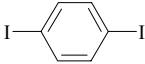
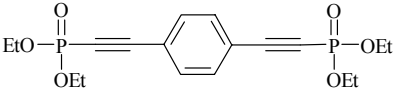
7		 126	11
8		 127	97

Tableau 23 : Variation de la nature de l'aromatique

Cette méthode de couplage est donc compatible avec de nombreux aromatiques enrichis ou appauvris électroniquement, ainsi qu'avec des hétéroaromatiques. Nous avons également pu réaliser un double couplage sur le di-iodophényle avec un très bon rendement.

Comme on pouvait le penser, les dérivés bromés (essais 2 et 7) sont beaucoup moins réactifs que les dérivés iodés.

Cette méthode sera donc utilisée, en complément de la méthode plus classique impliquant une phosphorylation d'alcynes vrais, pour la préparation d'une variété d'alcynes phosphonates qui nous serviront à générer une première génération de bis-phosphonates.

c) Préparation de propiolate d'aryle

Nous avons voulu étendre l'utilisation de cette variante de la réaction de Sonogashira pour le couplage d'alkyne portant un groupement électro-attracteur autre que la fonction phosphonate.

Nous avons ainsi pu préparer différents propiolate d'aryle avec de bons rendements en appliquant les conditions optimisées précédemment.

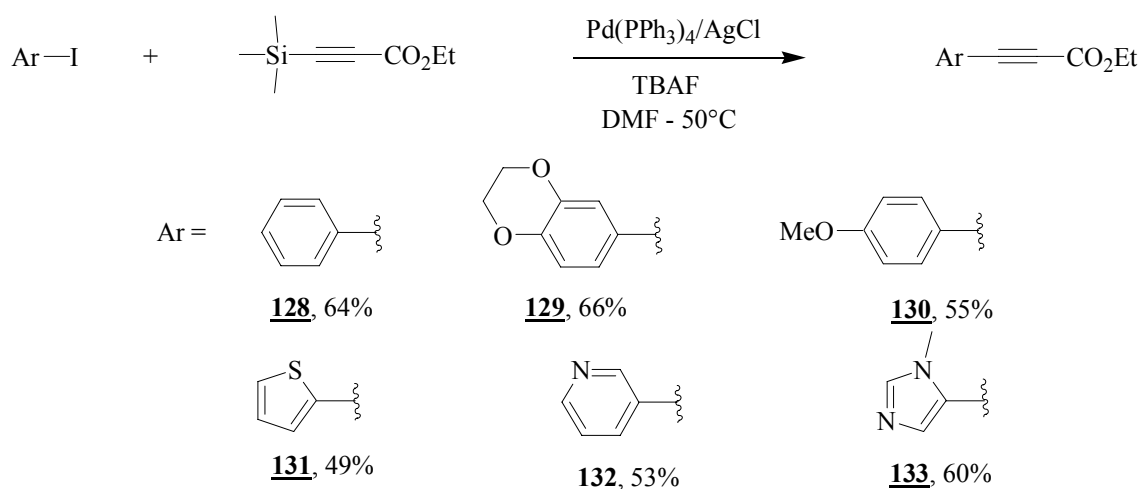


Schéma 146 : Synthèse d'arylpropiolate par le couplage de type Sonogashira

De part sa simplicité de mise en œuvre et ses conditions douces, cette méthode de préparation des propiolates d'aryles est très compétitive et présente de nombreux avantages pratiques en comparaison avec les méthodes classiques^{176,177}.

IV- Synthèse des bisphosphonates de première génération

Grâce aux méthodologies mises en place nous pouvons avoir un accès rapide à une première génération de bisphosphonates selon les voies de synthèse présentées dans le Schéma 147:

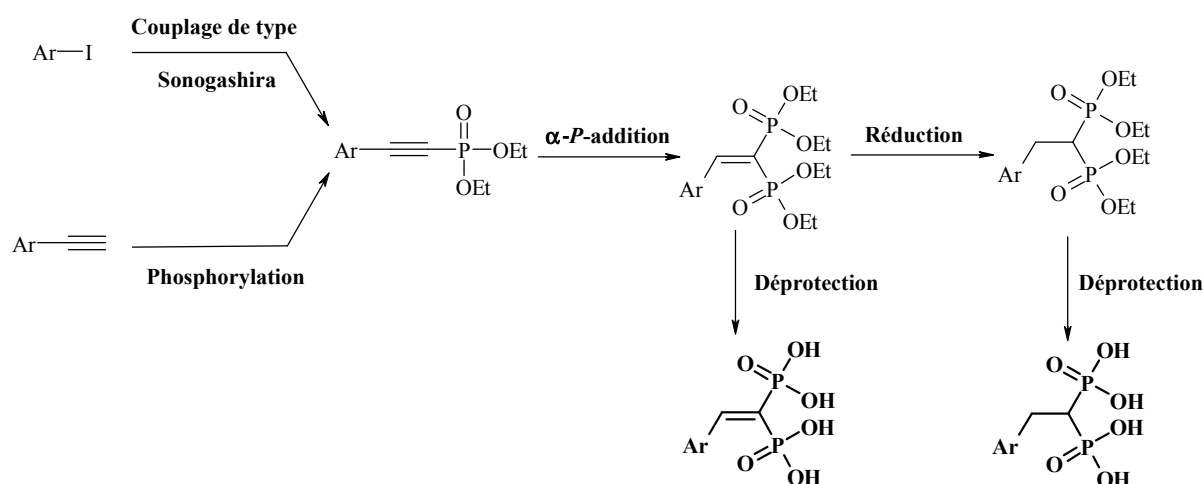


Schéma 147: Voie de synthèse des BPs de première génération

Outre l'influence de la nature du groupement aromatique, nous souhaitons également étudier l'influence de la présence d'une insaturation proche du motif BP. Ainsi nous envisageons une déprotection des α -*P*-adduits afin de générer une sous famille de produits possédant une double liaison, dont les activités pourront être directement comparées avec celles des BPs saturés.

Dans un premier temps il a été nécessaire de synthétiser un nombre conséquent d'alcyne phosphonates par le biais des méthodes mises au point précédemment. Deux types d'alcynes ont été préparés : des polyaromatiques et des hétérocycles azotés.

1) Préparation des 2-aryl-1-alkynyl-phosphonates

Pour préparer ces substrats de départ, nous avons utilisé à la fois la réaction de phosphorylation dans le cas où les aryles acétylène étaient commerciaux, et la méthode de couplage de type Sonogashira que nous avons développé dans le cas des aryles halogénés.

a) Préparation par phosphorylation

Par la méthode classique de phosphorylation, nous avons préparé d'autres alcynes phosphonates, en complément de ceux préparés lors de la mise au point de la méthode. Ces derniers possèdent un groupement polyaromatique ou hétéroaromatique (Schéma 148).

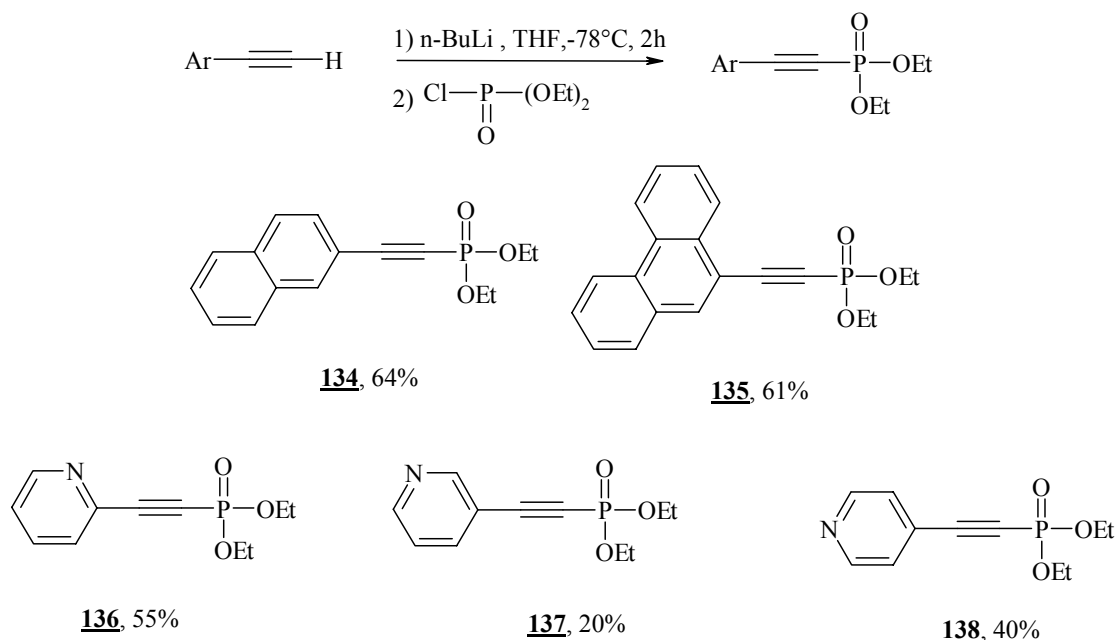


Schéma 148 : Alcynes phosphonates obtenus par phosphorylation

b) Préparation par réaction de type Sonogashira

Nous avons également pu diversifier la nature des alcynes phosphonates en appliquant la méthode que nous avons développé à divers aromatiques halogénés (Tableau 24).

Dans les cas où seuls les dérivés bromés étaient commerciaux, nous avons préalablement préparé les composés aromatiques iodés par une réaction de iodation catalysée par le cuivre décrite dans la littérature (Schéma 149)¹⁷⁸.

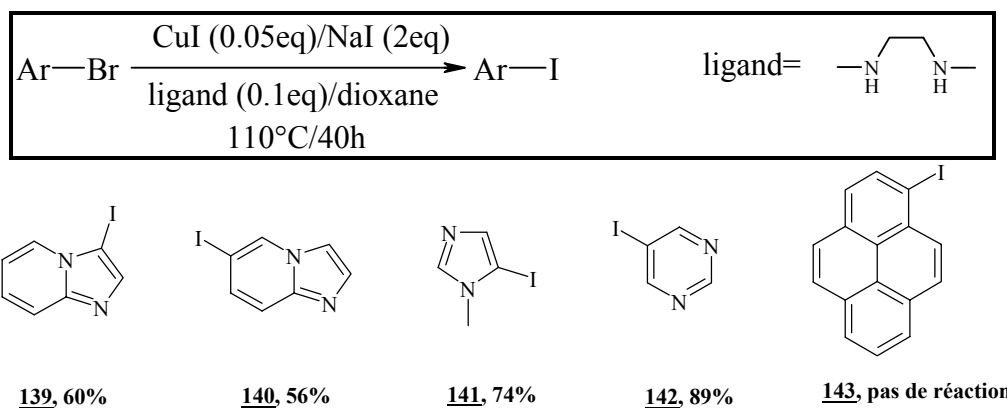
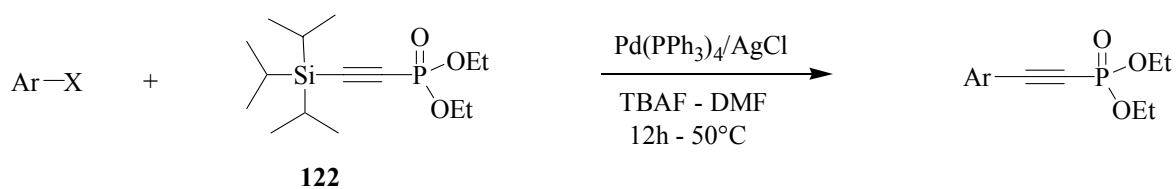


Schéma 149 : Préparation des dérivés iodés



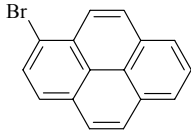
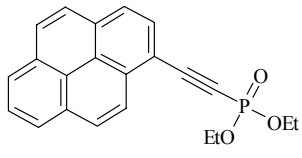
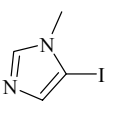
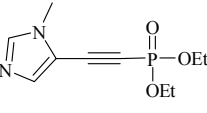
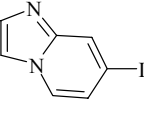
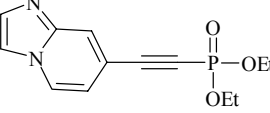
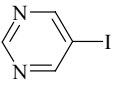
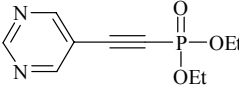
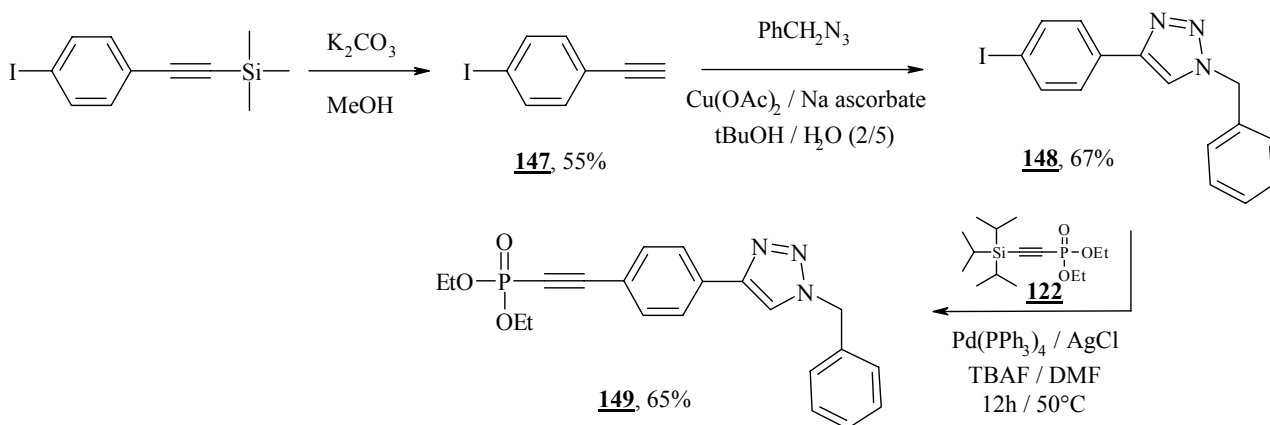
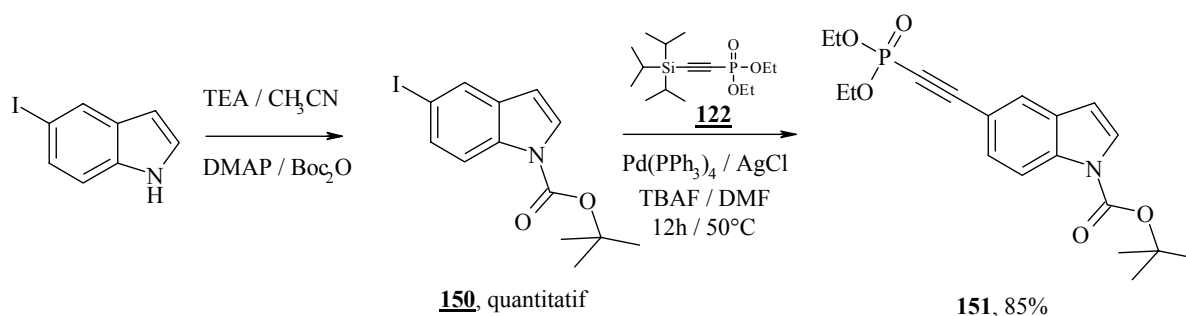
1			15
2			66
3			27
4			20

Tableau 24 : Alcynes phosphonates obtenu par réaction de type Sonogashira

Par cette méthode de couplage, nous avons également pu préparer le composé **149** possédant un motif triazole. Le iodo-phenylacétylène commercial est dans un premier temps déprotégé par réaction avec K_2CO_3 dans MeOH. Le composé **147** ainsi obtenu réagit avec l'azoture de benzyle en présence d'acétate de cuivre et d'ascorbate de sodium¹⁷⁹, afin de former le motif triazole du composé **148**. Ce composé peut ensuite être couplé avec le (triisopropylsilyl)-éthynylphosphonate **122** pour former l'alcyne phosphonate **149** avec un rendement de 65%.



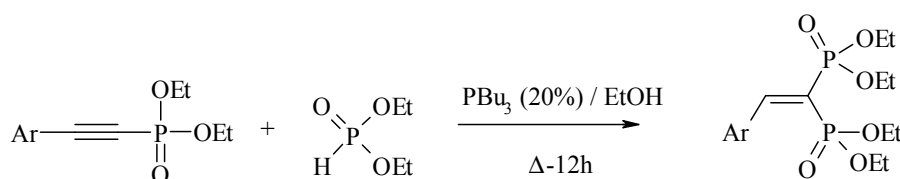
L'indole 151 fut également obtenu par cette voie, en partant de l'iodo indole que nous avons protégé avec le groupement Boc. Le produit protégé 150 réagit ensuite avec le dérivé silylé 122 en présence de Pd(PPh₃)₄ et d'AgCl, afin de former l'alcyne phosphonate souhaité.



Ces composés, ainsi que certains autres alcynes présentés dans les paragraphes précédents, ont ensuite subi la réaction d' α -P-addition.

2) Réaction d' α -P-addition

Nous avons appliqué les conditions optimisées précédemment afin de pouvoir préparer deux familles de bisphosphonates : les polyaromatiques et les hétéroaromatiques à partir des alcynes présentés précédemment.



a) Les polyaromatiques :

Lorsque nous avons mis au point cette réaction d' α -P-addition, nous avons pu former le composé **114** avec un bon rendement de 83%. Cependant, en appliquant ces mêmes conditions à la préparation d'autres bisphosphonates polyaromatiques, les rendements deviennent très modestes pour le phénanthrène **152** à nuls pour l'anthracène et le pyrène.

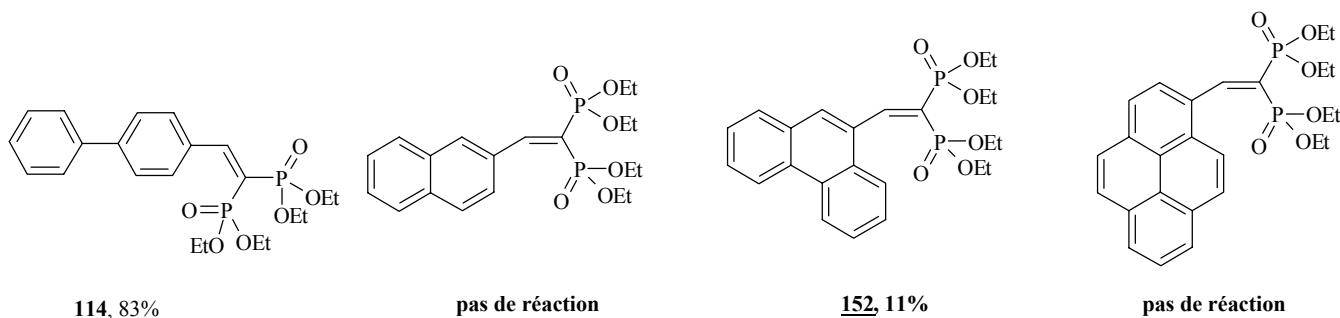


Schéma 153 : BPs polyaromatiques obtenus par α -P-addition

Dans le cas de l'anthracène et du pyrène, de nombreux essais ont été réalisés en modifiant la nature de la phosphine, en mettant un excès de celle-ci, mais dans tous les cas le produit de départ reste intact.

b) Les hétéroaromatiques :

Par cette réaction d' α -P-addition, nous avons pu former les deux imidazopyridines **153** et **154** avec de bons rendements, le composé **153** étant un analogue du minédronate.

Malheureusement, la réaction d' α -P-addition du diéthyle phosphite n'a pas eu lieu lors de l'utilisation des alcynes **151** et **149**. En fin de réaction, est retrouvé le produit de départ ainsi que de nombreux produits de dégradation.

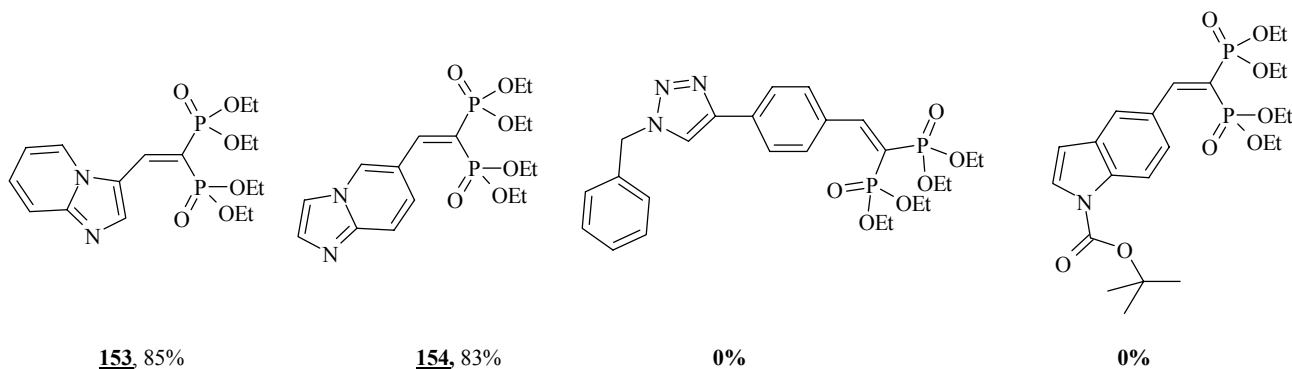


Schéma 154 : BPs hétéroaromatiques obtenus par α -P-addition

Un autre problème s'est posé lors de l'utilisation des pyridines **136**, **137**, **138** et de la pyrimidine **144**. Pour ces quatre composés les rendements en produit d' α -*P*-addition sont faibles à nuls, conséquence de la formation du produit d'addition de Michael (β -*P*-addition) ainsi que de l'addition de l'éthanol dans le cas de l'alcyne **136** (Schéma 155).

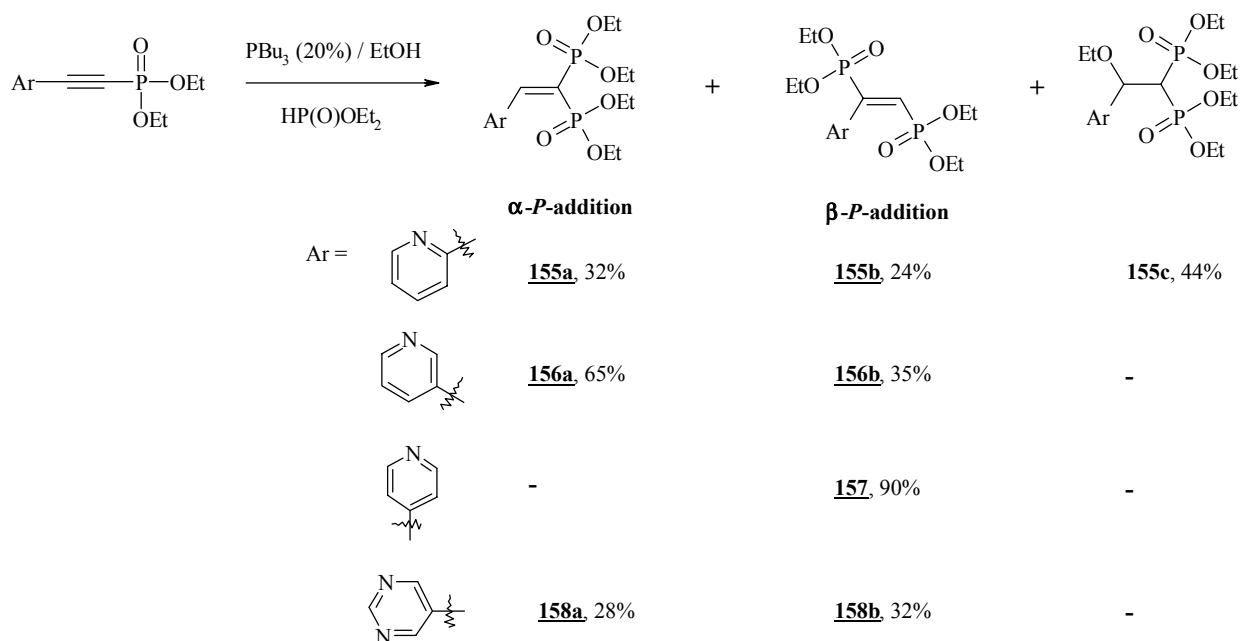


Schéma 155 : Réaction d' α -*P*-addition sur les composés **136**, **137**, **138** et **144**

D'autres essais ont été réalisés dans le toluène avec et sans catalyse acido-basique, ces derniers n'ont pas modifié les rapports entre α -*P*-adduits et β -*P*-adduits.

Seule la purification réalisée sur la pyrimidine a permis de séparer les produits d' α et de β -*P*-addition **158a** et **158b**. Dans les autres cas les purifications se sont avérées trop délicates pour permettre d'obtenir les produits souhaités avec une pureté acceptable.

Nous avons également préparé une nouvelle structure P-C-P-C-P à partir de l'imidazopyridine **126** et du composé **43** (Schéma 156).

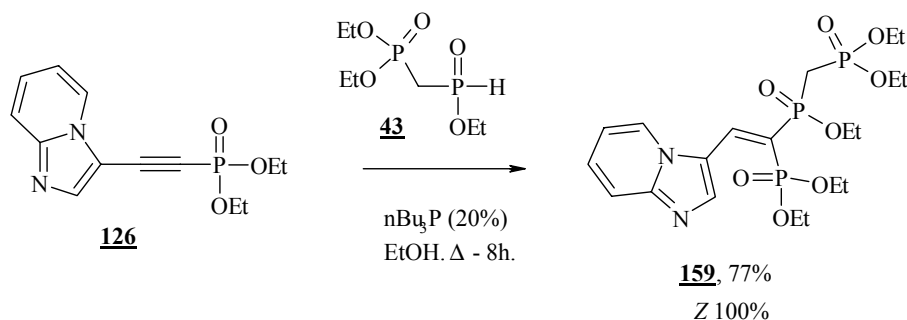


Schéma 156 : Préparation du composé **159**

Les différents BPs ainsi préparés peuvent ensuite être directement déprotégés afin d'obtenir l'acide phosphonique correspondant, ou être préalablement réduit pour obtenir après déprotection l'homologue saturé.

3) Réduction

Les BPs obtenus possèdent une double liaison fortement activée par les deux groupements phosphonates, elle est par conséquent facilement réductible. Cette réduction est réalisée dans l'éthanol en présence de borohydrure de sodium. Cette méthode nous permet d'obtenir après extraction et évaporation les produits réduits souhaités avec de bons rendements.

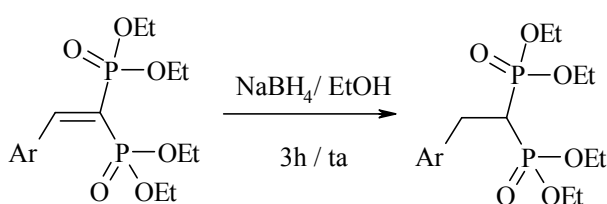


Schéma 157: Réduction de la double liaison

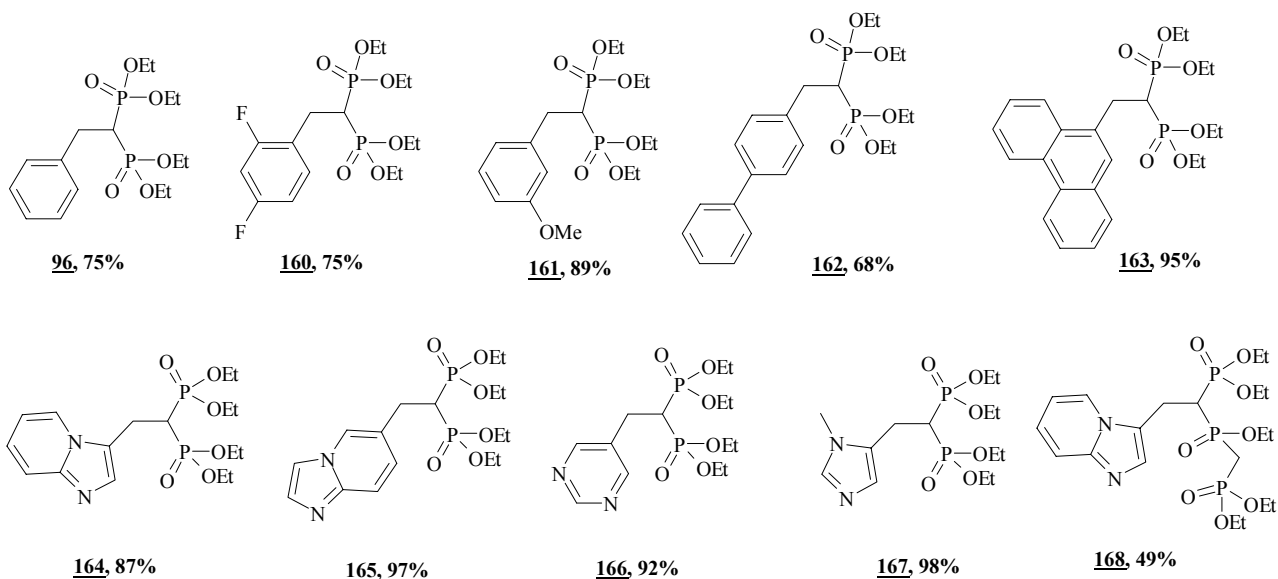


Schéma 158 : Produits obtenus par réduction de la double liaison

4) Déprotection

Pour obtenir les acides phosphoniques dont l'activité biologique sera ensuite évaluée, les BPs saturés et insaturés doivent être déprotégés. Cette réaction consiste à faire réagir les bisphosphonates avec le bromure de triméthylsilane, puis d'hydrolyser ou méthanolyser l'intermédiaire obtenu afin d'obtenir les composés déprotégés avec des rendements bons à très bons (Schéma 159).

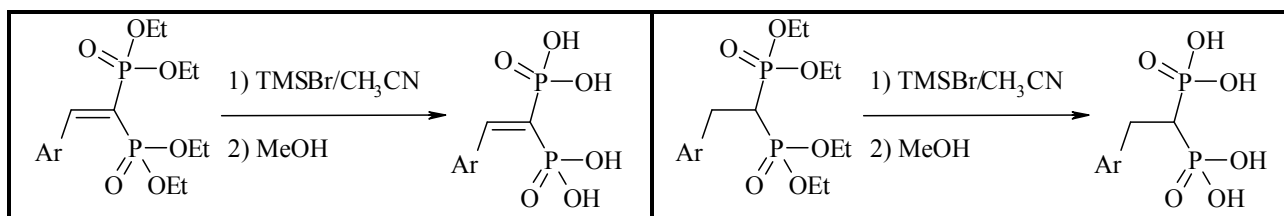


Schéma 159 : Déprotection des tetra-alkyls bis-phosphonates.

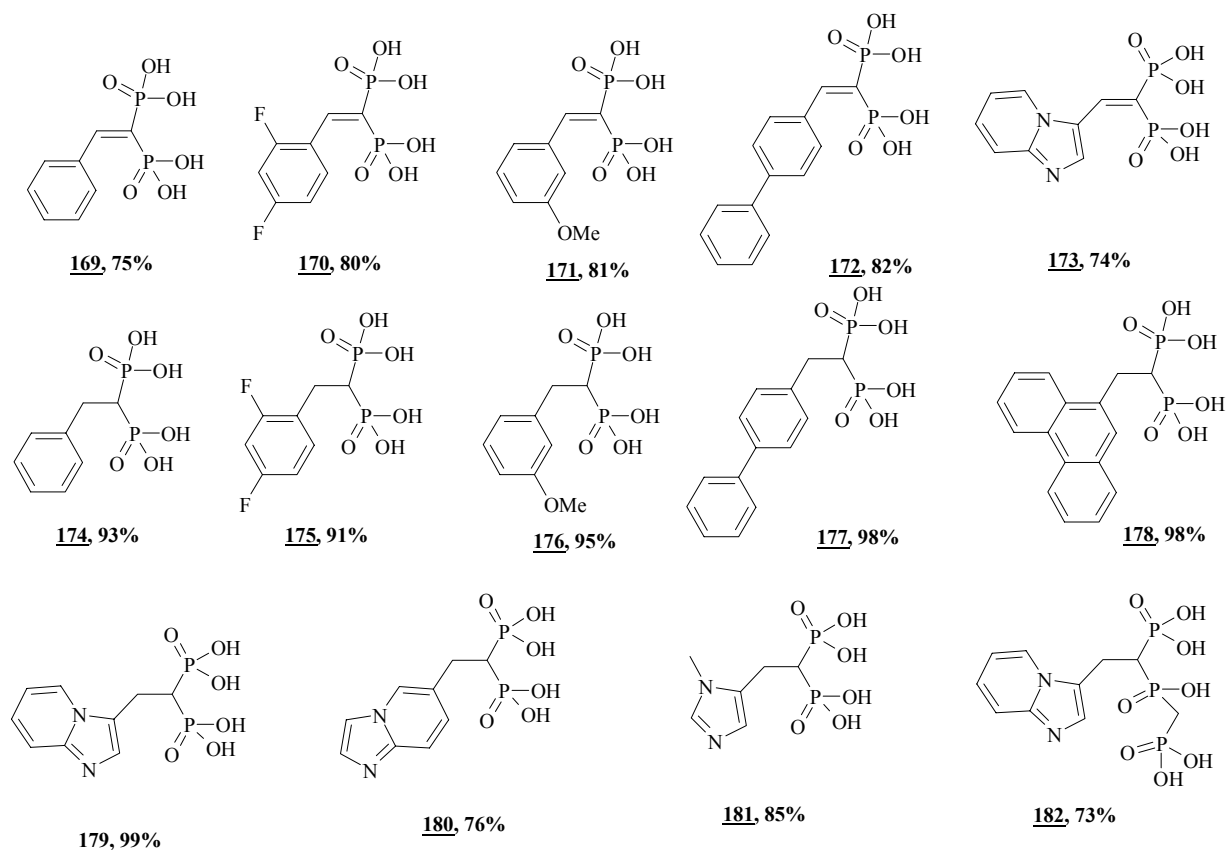


Schéma 160 : Acides bisphosphoniques obtenus après déprotection

Suite à ce travail de synthèse, nous avons pu obtenir 14 BPs variant sur la partie aromatique, mais également sur la nature des groupements phosphorés, ainsi que sur la présence ou non de la double liaison. Cette première banque de composés a été évaluée biologiquement.

Avant de présenter ces résultats, il est important de noter que cette nouvelle voie d'accès aux BPs permet également d'accéder facilement à des produits marqués comme le montre le Schéma 161 .

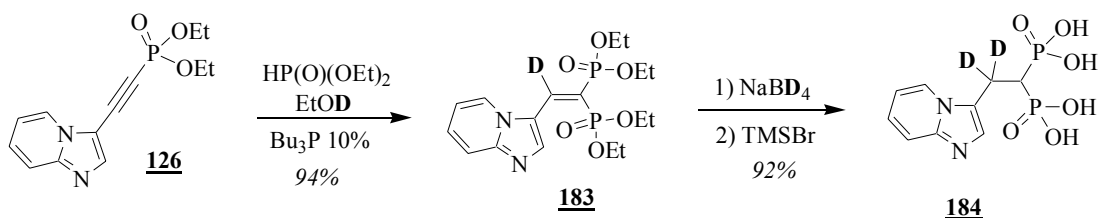


Schéma 161 : Préparation du BPs deutéré 184

En réalisant la réaction d' α -P-addition dans l'éthanol deutéré, le proton éthylénique peut être remplacé par un deutérium. Puis en réduisant la double liaison avec le borohydrure de sodium deutéré, on peut ajouter un second deutérium sur le composé. Le deutérium entre les deux phosphore est facilement échangeable et ne résiste pas aux traitements. Le composé **184**, obtenu avec un rendement global de 86%, est un analogue du minédronate. Ce procédé de marquage peut être facilement étendu à du marquage au tritium ce qui présente un intérêt important si des études de métabolisme, biodistribution ou pharmaco-cinétiques sont requises pour le développement d'un nouveau BP biologiquement actif.

Chapitre 3 : Tests cellulaires des BPs de première génération

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les bisphosphonates ont une action cytotoxique potentielle sur les cellules tumorales par le biais de plusieurs processus. Ils sont en effet susceptibles d'inhiber la prolifération, la migration et l'invasion de cellules tumorales, ainsi que d'inhiber l'activité protéolytique de matrices métalloprotéases (MMP). Des tests ont donc été effectués en collaboration avec les équipes des Pr. M. Kraemer et M. Lecouvey de l'Université Paris XIII afin d'évaluer l'efficacité anticancéreuse des molécules préparées.

Les molécules ont, dans un premier temps, été évaluées dans un test classique de prolifération cellulaire. Ce test permet d'évaluer rapidement l'action cytotoxique de nos molécules sur des lignées de cellules cancéreuses. Dans un second temps, des tests cellulaires complémentaires ont été envisagés sur les molécules les plus actives afin de mieux appréhender leur mode d'action.

I- Tests de prolifération

Les molécules synthétisées sont testées sur deux types de lignées cellulaires: les cellules A 431, carcinome épidermoïde vulvaire et les cellules HuH 7, hépatocarcinome (cancer du foie). La première lignée cellulaire est bien connue pour produire une grande quantité de VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale) et possède des propriétés invasives très rapides. La deuxième lignée présente une multiplication cellulaire beaucoup plus lente.

Le test de prolifération cellulaire est basé sur la capacité des enzymes mitochondriales à réduire le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium (MTT) en cristaux de formazan. Ainsi, le nombre de mitochondries fonctionnelles, proportionnel au nombre de cellules vivantes, peut être quantifié par lecture de densité optique à 570 nm.

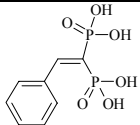
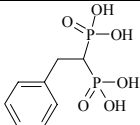
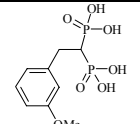
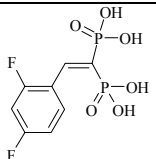
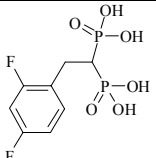
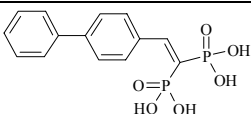
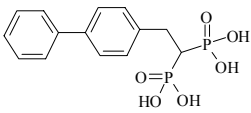
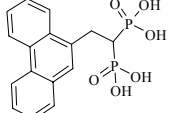
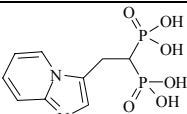
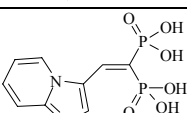
Les cellules sontensemencées dans des plaques de 96 puits à raison de 5 000 cellules/100 μ L par puits. Après 24h de culture, le milieu est enlevé et remplacé par du milieu contenant des concentrations croissantes de produit. Après 72 h pour les A 431 et 144 h pour les HuH 7, les cellules sont rincées au PBS (solution saline de phosphate tamponnée) puis incubées avec 100 μ L de MTT pendant 4h à 37°C. Le MTT, réduit en bleu de formazan, est solubilisé par addition de 100 μ L de DMSO. La mesure de l'absorbance à 570 nm permet la mesure de l'activité mitochondriale, reflet de la viabilité cellulaire. Le pourcentage de viabilité cellulaire (%V) est déterminé selon la formule suivante :

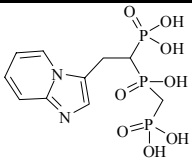
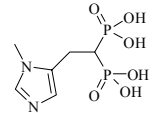
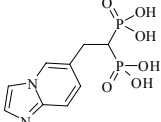
$$\%V = [\text{DO}_{\text{cellules traitées}} / \text{MoyDO}_{\text{cellules non traitées}}] * 100$$

La courbe réponse est construite et permet ainsi de donner la valeur d'IC₅₀ (concentration du composé testé inhibant 50% de la prolifération des cellules).

Les résultats obtenus lors de ce test sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25 : Activité anti-cancéreuse de la première génération de BP.

Molécule testée	IC ₅₀ (A431)	IC ₅₀ (HuH7)
 <u>169</u>	>200μM	>200μM
 <u>174</u>	>200μM	>200μM
 <u>176</u>	>200μM	>200μM
 <u>170</u>	>200μM	>200μM
 <u>175</u>	>200μM	>200μM
 <u>172</u>	>200μM	>200μM
 <u>177</u>	50μM	70μM
 <u>178</u>	10μM	n.d.
 <u>179</u>	50μM	50μM
 <u>173</u>	>200μM	>200μM

	<u>182</u>	>200μM	>200μM
	<u>181</u>	15μM	10μM
	<u>180</u>	15μM	75μM

En comparant l'activité des molécules **172** et **177**, ou **179** et **173**, on constate clairement que la présence d'une double liaison entre les deux atomes de phosphore diminue de façon significative l'effet anti-prolifératif. Nous pouvons supposer que ce phénomène serait dû à la structure plane imposée par la présence de cette double liaison (Schéma 162). Cela pourrait soit modifier la capacité du motif bisphosphonate à complexer efficacement les atomes de magnésium de la FPPS, soit empêcher la chaîne latérale du BP (R_2) de créer des interactions avec les protéines avoisinantes et par conséquent d'inhiber l'activité de l'enzyme.



Schéma 162 : Différences structurales entre produit saturé et insaturé

L'ajout d'un troisième motif phosphonate comme pour le composé **182** n'améliore en rien l'activité du composé en comparaison à **179**. Ce motif P-C-P-C-P possède a priori plus de points de coordination possible au métal qu'un BP classique, mais il est probable que cette structure plus volumineuse ne peut être liée efficacement au site enzymatique ou que son taux de pénétration intracellulaire soit encore plus faible qu'un BP classique.

Les composées **177**, **179**, **181**, **180** et **178**, présentent des effets anti-prolifératifs intéressants. Ils possèdent des IC_{50} (pour les cellules A431) proches de celles obtenues avec les bisphosphonates commerciaux de deuxième et troisième génération (Tableau 26).

	bisphosphonates	IC₅₀ (A431)
1 ^{ère} génération	Etidronate	100µM
2 ^{ème} génération	Pamidronate	70µM
	Alendronate	50 µM
	Néridronate	100µM
3 ^{ème} génération	Risédrone	10µM
	Zolédronate	1-10µM

Tableau 26. IC₅₀ de bisphosphonates commerciaux (cellules A431).

Ces composés sont représentatifs de nos deux familles de BPs : les polyaromatiques (**177** et **178**) et les hétéroaromatiques (**179**, **181** et **180**). Ces molécules étant des candidats intéressants, des tests complémentaires ont été réalisés afin de tenter de mieux comprendre l'origine de cet effet anti-prolifératif, mais également de savoir si ces molécules possèdent des propriétés anti-migratoires et anti-invasives sur les cellules tumorales.

II- Tests complémentaires

Ces tests ont été réalisés sur le composé **179**, qui était au moment de ces tests notre BP le plus actif.

1) Origine de l'effet anti-prolifératif de **179**

Les propriétés anti-prolifératives des composés testés précédemment peuvent être dues à une mort cellulaire par nécrose, à un blocage du cycle cellulaire, à une mort cellulaire par apoptose ou à plusieurs de ces phénomènes. Afin de mieux comprendre son activité, d'autres études ont été menées sur le composé **179**.

Tout d'abord, des expériences ont été menées sur les deux lignées cellulaires afin de voir l'effet de **179** sur le cycle cellulaire de ces cellules. Les résultats montrent que **179** présente un effet dose-dépendant sur le cycle cellulaire des 2 lignées de cellules. Ce composé entraînerait une baisse de la phase G1 et un blocage du passage G2/M, ce qui retarderait le passage en mitose.

De plus, l'effet de **179** sur l'apoptose des cellules a également été évalué. Ce test consiste à incuber les cellules avec différentes concentrations de **179** (25, 50 et 75µM), puis de marquer les cellules avec l'Annexine V et l'iodure de propidium. Les différents essais sont ensuite analysés au FACS. Un signal fluorescent différent sera observé selon que les cellules sont vivantes, en nécrose précoce, en nécrose tardive ou en apoptose. Les résultats obtenus montrent tout d'abord que pour

les différentes concentrations testées, la nécrose est comprise entre 3 et 5%, valeur identique à celle des témoins. Par conséquent **179** ne provoque pas, aux doses testées, de nécrose.

L'effet pro-apoptotique de **179** est variable selon la lignée cellulaire.

Tableau 27 : Effet pro-apoptique de **179**

	A431	HuH7
Témoins	10-12%	13%
<u>179</u>, 25µM	-	24%
<u>179</u>, 50µM	-	37%
<u>179</u>, 75µM	20%	47%

Il est considéré, dans la littérature, comme significatif une augmentation de 5 à 10% de l'apoptose par rapport aux témoins. L'effet pro-apoptotique de **179** est plus important pour les cellules HuH7, même si cet effet existe aussi pour les cellules A431 mais pour de plus hautes concentrations.

2) Effets sur l'inhibition de la migration des cellules cancéreuses

Le test sur la migration des cellules est réalisé dans une chambre de culture (ou chambre de migration) appelées chambre de Boyden. Cette chambre est composée d'inserts constitués d'une membrane poreuse (membrane de 0.3cm², pores de 8µm), placés dans des plaques de 24 puits (plaque de companion) (voir Schéma 163).

Pour l'étude de la migration cellulaire, l'intérieur des inserts est recouvert de 100µL de fibronectine. Après une nuit à 4°C, l'excédent de fibronectine est enlevé, les membranes sont rincées 2 fois au PBS.

Après 24h dans du milieu de culture, les cellules sont rincées au PBS puis traitées avec 50 ou 100µM de produit à tester pendant 24h. Les cellules prétraitées et non traitées (témoins), sont alors déposées dans les inserts recouverts de fibronectine à raison de 10 000 cellules par insert. Dans la plaque de companion est placé un milieu chemoattractant (milieu de culture DMEM à 10% de SVF, sérum de veau fœtal), afin de permettre la formation d'un gradient chimiotactique de part et d'autre de la membrane poreuse, induisant la migration des cellules. Après 24h de migration dans l'incubateur à 37°C, le surnageant est enlevé et les inserts sont rincés au PBS sur chaque face. Les cellules n'ayant pas migré à travers les pores (face interne des inserts) sont éliminées par grattage, celles qui ont migré sur la fibronectine (face externe des inserts) sont fixées pendant 10 min au méthanol, puis colorées par coloration à l'Hemalun (Schéma 163). L'ensemble des cellules est

compté au microscope et les pourcentages de migration sont déterminés en comparant le nombre de cellules prétraitées qui ont migré ($N_{\text{traitées}}$) au nombre de cellules non traitées qui ont migré ($N_{\text{non traitées}}$).

$$\text{Migration} = (N_{\text{traitées}}/N_{\text{non traitées}})*100$$

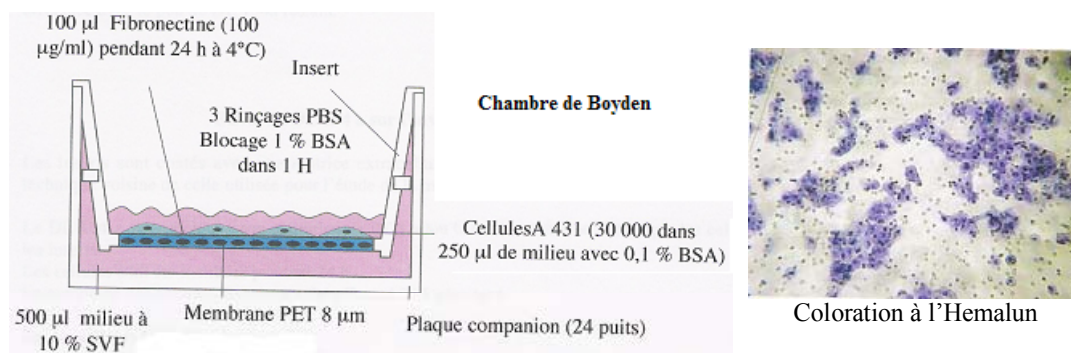


Schéma 163 : Principe de la migration des cellules en chambre de Boyden.

Les résultats obtenus lors de ce test sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28 : Pourcentage d'inhibition de la migration

Molécule testée	A431		HuH7	
	50µM	100µM	50µM	100µM
<u>177</u>	19%	53%	11%	63%
<u>179</u>	38%	71%	58%	74%
<u>181</u>	52%	70%	57%	85%
<u>180</u>	52%	60%	88%	88%

Pour les deux lignées, les résultats sont assez proches et démontrent l'activité inhibitrice de ces composés sur la migration des cellules cancéreuses. Nous pouvons tout de même constater que les trois NBP (bisphosphonates possédant un hétérocycle azoté) (**179**, **181** et **180**) possèdent une action légèrement supérieur à celle du BP (**177**).

3) Effets sur l'inhibition de l'invasion des cellules cancéreuses

L'invasion tumorale est un processus nécessaire à l'établissement d'une métastase osseuse. Ce processus fait intervenir, d'une part, la dégradation de la membrane basale par des métalloprotéases produites par les cellules tumorales et, d'autre part, la migration de ces cellules au travers de la membrane basale ainsi dégradée.

Le test sur l'invasion cellulaire est similaire à celui de l'étude de migration. Pour l'étude de l'invasion, l'intérieur des inserts est recouvert de 100µL de Matrigel. La plaque de culture est alors

placée dans l'incubateur à 37°C pendant 3 heures, puis sous une hotte à flux laminaire (12 à 24h) pour permettre la polymérisation du Matrigel. Les composés à tester sont mis en même temps que les cellules dans les inserts. Comme pour le test précédent, du milieu de culture DMEM à 10% de SVF est ajouté comme chemoattractant. Après 24h d'invasion dans l'incubateur à 37°C, les inserts sont récupérés et les cellules ayant traversé le Matrigel sont lavées, fixées, colorées et comptées comme décrit pour l'étude de migration. Les pourcentages d'invasion cellulaire sont calculés de la même manière que les pourcentages de migration.

Les résultats obtenus lors de ce test sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29 : Pourcentage d'inhibition de l'invasion

Molécule testée	A431		HuH7	
	50µM	100µM	50µM	100µM
<u>177</u>	24%	24%	55%	74%
<u>179</u>	55%	65%	84%	91%
<u>181</u>	56%	60%	n.d.	n.d.
<u>180</u>	55%	66%	n.d.	n.d.

Les résultats démontrent l'activité inhibitrice de ces composés sur la migration des cellules cancéreuses, qui semble être plus importante sur la lignée cellulaire HuH7. Nous pouvons également constater comme dans le cas de l'inhibition de la migration, que l'activité des NBPs est supérieure à celle du BP **177**.

4) Effets sur l'expression des métalloprotéases

Les métalloprotéases surexprimées par les cellules tumorales (MMP-9 et MMP-2) ont pour fonction principale de digérer la matrice extracellulaire (MEC) et la membrane basale de manière à favoriser le processus d'invasion. L'activité protéolytique de ces métalloprotéases (MMP) dépend de la présence d'un atome de zinc situé dans le site catalytique de ces protéases. Elles sont produites sous forme de proenzyme (zymogène) et sécrétées dans la MEC où elles sont activées par clivage protéolytique.

Les bisphosphonates inhibent l'activité des MMP en chélatant cet atome de zinc.

L'activité gélatinolytique des MMP-9 et MMP-2 contenues dans le surnageants de culture, ainsi que celle de leurs formes zymogène est étudié par zymographie. Il s'agit d'une électrophorèse SDS-PAGE effectuée en conditions non réductrices. Le substrat de la protéase étudiée (gélatine) est copolymérisé avec l'acrylamide.

Les cellules sontensemencées dans des plaques de 6 ou 24 puits à raison de 50 000 cellules par puit dans du milieu DMEM-10% de SVF. Après 24h de culture, le milieu est enlevé, puis

remplacé par du milieu contenant le produit à tester. L'expérience comporte des temps de traitement de cellules de 24h, 48h et 72h, le milieu de culture est collecté après chacun de ces temps. Les surnageants sont concentrés, puis dilués dans un tampon d'échantillon non réducteur avant d'être déposé sur un gel de polyacrylamide 10% copolymérisé avec 1mg/mL de gélatine (substrat préférentiel des MMP-9 et MMP-2) pour l'électrophorèse. Après migration, les gels sont lavés trois fois avec une solution de Triton à température ambiante, puis incubés dans un tampon de digestion (50mM Tris-HCl pH 7.4 ; 0.2M NaCl ; 5mM CaCl₂ ; 0.05% Brij 35) contenant les éléments nécessaire à l'activité enzymatique des MMPs. Le gel est enfin coloré pendant 1h dans une solution à 30% de méthanol, 10% d'acide acétique et 0.5% de Bleu de Coomassie R-250, puis décoloré dans des bains à 30% de méthanol, 10% d'acide acétique.

Sur chacun des zymogrammes réalisés, est déposé une fraction de pro-MMP2 humaine purifié servant de référence interne pour chaque gel. La quantification des plages de lyse est effectuée par analyse semi-automatique. La surface (μm^2), ainsi que la densité grise des plages de lyse sont mesurées pour chaque dépôt effectué, les activités pro-MMP2 sont alors exprimées en teinte de gris/ μm^2 . Les activités ainsi mesurées sont ramenées au nombre de cellules déterminé dans chaque puit dont sont issus les échantillons analysés (dosage de protéines).

Les résultats obtenus lors de ce test sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30 : Pourcentage d'inhibition des MMPs

Molécule testée	Concentration	A431			HuH7		
		Pro MMP9	MMP9	Pro MMP2	Pro MMP9	MMP9	Pro MMP2
177	12.5 μM	30%	33%	21%	52%	100%	41%
179	12.5 μM	100%	100%	66%	0%	0%	0%
181	3 μM	85%	100%	40%	n.d.	n.d.	n.d.
180	15 μM	72%	100%	12%	n.d.	n.d.	n.d.

Ces résultats montrent que selon la nature des cellules l'effet est très différent voir même opposé, comme nous pouvons le constater pour le composé **179** qui inhibent totalement l'expression des MMP9 et de leur proenzyme Pro-MMP9 dans le cas des cellules A431, alors que ce composé n'a aucune action dans le cas des cellules HuH7.

De plus, comme pour les autres tests, dans le cas des cellules A431, les NBPs (**179**, **181**, **180**) possèdent une meilleure activité que le BP (**177**). Dans le cas des cellules HuH7, nous ne possédons pas toutes les données mais cet effet semble inverse.

III-Conclusion

Ces résultats biologiques montrent que parmi la première famille de composés BPs préparée selon la méthodologie précédemment décrite, certains présentent une activité anti-cancéreuse significative, les trois composés les plus actifs sont représentés dans le schéma ci-dessous.

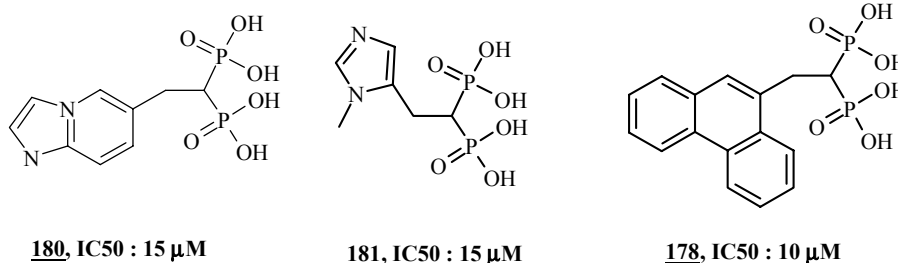


Schéma 164 : Composés possédant une activité anti-cancéreuse significative (cellules A431)

Cette action anti-cancéreuse est proche des meilleurs composés BP décrit dans la littérature. Elle s'explique probablement par plusieurs effets dont une action cytotoxique directe mais aussi une activité anti-migratoire et anti-invasive.

Cette première étude a également mis en évidence deux sous-familles de composés BP : ceux possédant un hétérocycle azoté et ceux ayant une partie polyaromatique hydrophobe. Ces deux sous familles présentent des IC₅₀ voisines. Cependant nous avons pu constater que leur activité sur l'inhibition de la migration et l'invasion des cellules, ainsi que sur l'expression de MMP est différente, en faveur des NBPs dans le cas des cellules A431. Cela peut montrer que les cibles de ces deux familles de composés pourraient être différentes.

Le chapitre suivant traite de la synthèse et de l'évaluation biologique de BPs de seconde génération présentant dans leur structure un hétérocycle azoté et une partie hydrophobe.

Chapitre 4 : Synthèse de bisphosphonates de deuxième génération

Au vu des résultats biologiques, nous avons choisi de suivre deux orientations complémentaires pour la conception d'une seconde génération de bisphosphonates.

Tout d'abord, nous avons gardé l'hypothèse que la FPPS est notre cible principale. Afin d'augmenter l'inhibition de la FPPS, nous avons tenté d'agir non plus sur un seul des sites catalytiques de l'enzyme mais sur les deux.

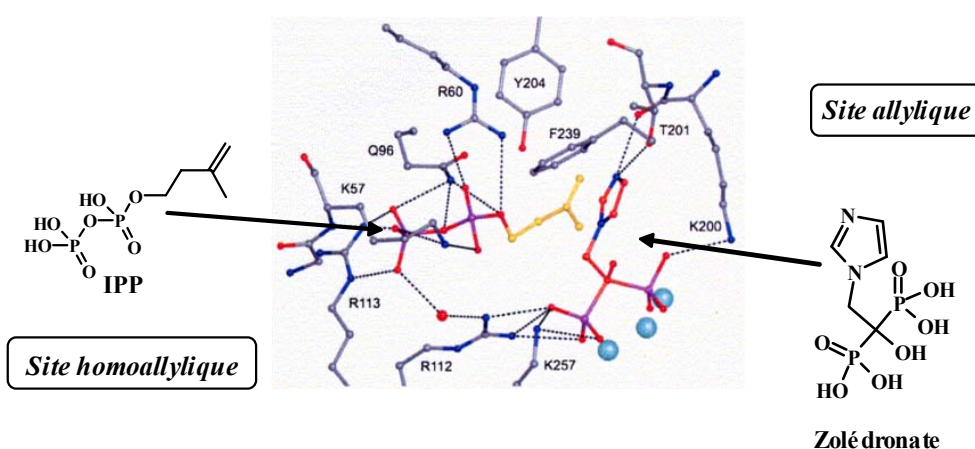


Figure 24 : Structure RX du complexe FPPS, IPP et Zolédrone¹⁸⁰

Partant de l'hypothèse que la chaîne latérale des BPs actifs, hétéroaromatiques et polyaromatiques, devait interagir avec deux sites différents, nous avons orienté les synthèses vers des BPs possédant dans leur structure à la fois un hétérocycle azoté et une chaîne hydrophobe.

Pour cela, deux possibilités s'offraient à nous, la première est de fonctionnaliser la double liaison présente sur nos bisphosphonates après l'étape d' α -P-addition, afin d'ajouter un second groupement qui pourrait occuper le second site de l'enzyme. La seconde consiste à utiliser de nouveaux H-phosphinates porteurs de groupements alkyl ou aryl pouvant occuper ce deuxième site.



Schéma 165 : Structures générales des composés cibles

Nous avons également essayé de développer des bisphosphonates variants par le mode d'ancrage de la fonction bisphosphonate, en nous inspirant des méthodes d'insertions que nous avons décrit dans la deuxième partie de ce manuscrit.

I- Fonctionnalisation de la double liaison

L'un des avantages de notre réaction d' α -P-addition est la présence d'une double liaison activée par les deux groupements phosphonates. Celle-ci peut donc, a priori, être facilement fonctionnalisable.

1) Formation d'aziridine

Dans un premier temps nous avons souhaité préparer des aziridines à partir de nos BPs insaturés.

Cette réaction consiste à faire réagir la double liaison du BP (**94**) avec le diphenyl sulfimide¹⁸¹ afin d'obtenir l'azacyclopropane **185** avec un rendement de 65%.

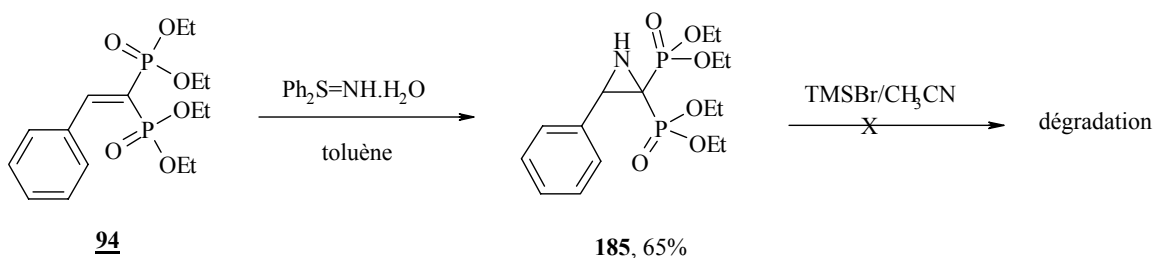


Schéma 166 : Préparation du composé **185**

Malheureusement, l'étape de déprotection des bisphosphonates entraîne la dégradation du produit. Pour éviter ce problème, la modification de la nature du groupement protecteur de BP peut être envisagé, mais faute de temps nous n'avons pu réaliser d'autres essais.

2) Addition en 1,4 de réactif de Grignard

L'addition en 1,4 de réactif de Grignard sur des esters α,β -insaturés est bien connue¹⁸². En revanche, peu de données sont accessibles en ce qui concerne l'addition 1,4 sur des doubles liaisons de BPs. Nous avons donc appliqué des conditions classiques que sont l'addition de l'organomagnésien à basse température (-78°C) sur nos composés. Les produits obtenus peuvent ensuite être déprotégés par réaction avec le TMSBr suivi d'une hydrolyse (Schéma 167).

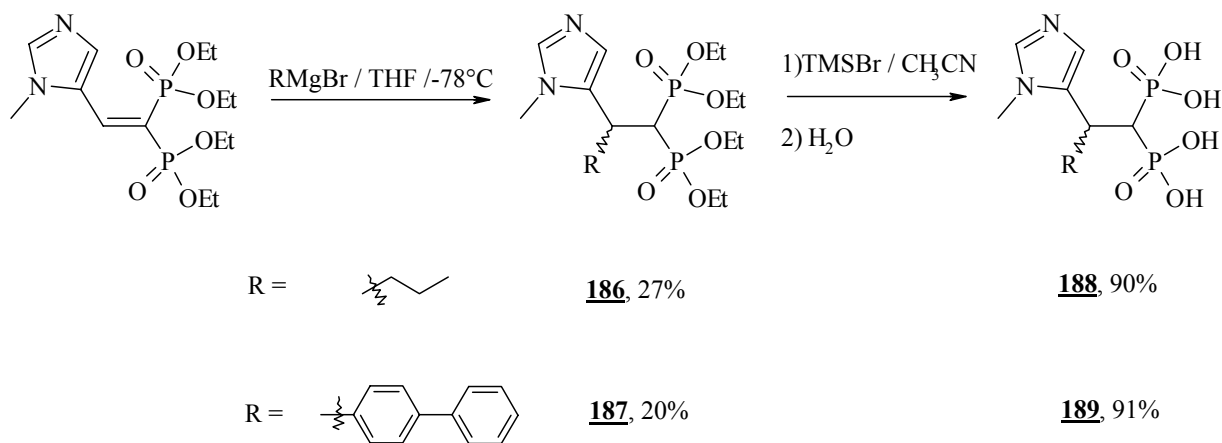


Schéma 167 : Addition d'un organomagnésien sur la double liaison

L'addition du magnésien, qu'il soit encombré ou non, se fait avec un rendement très modeste. Augmenter le nombre d'équivalent de magnésien, ou chauffer la réaction ne permet pas d'améliorer les rendements. Après réaction, on retrouve pour tous les différents essais une faible proportion de produit de départ et de nombreux produits secondaires dont nous n'avons pu déterminer la nature.

D'autres essais pourraient être envisagés, toujours en nous inspirant des réactions réalisées sur les alkylidène malonates. D'autres composés ont été décrits pour s'additionner sur ce type d'accepteur de Michael, on peut citer les organocuprates¹⁸³ ou les organomanganeux¹⁸⁴. Faute de temps nous n'avons pu explorer totalement ces réactions.

II- α -P-addition avec des H-phosphinates hydrophobes

Le groupement pouvant occuper le second site catalytique de la FPPS, peut être ajouté à nos structures par le biais du pronucléophile, c'est à dire en faisant réagir un H-phosphinate judicieusement choisi.

La préparation de H-phosphinate a été bien décrite ces dernières années par l'équipe de J.L. Montchamp^{185,186}. La première étape de cette synthèse correspond à la préparation du butylphosphinite. Ce dernier est synthétisé par réaction entre l'acide hypophosphorique et le tétrabutoxysilane. La solution obtenue est ensuite directement alkylé en présence de butyllithium et d'un dérivé halogéné.

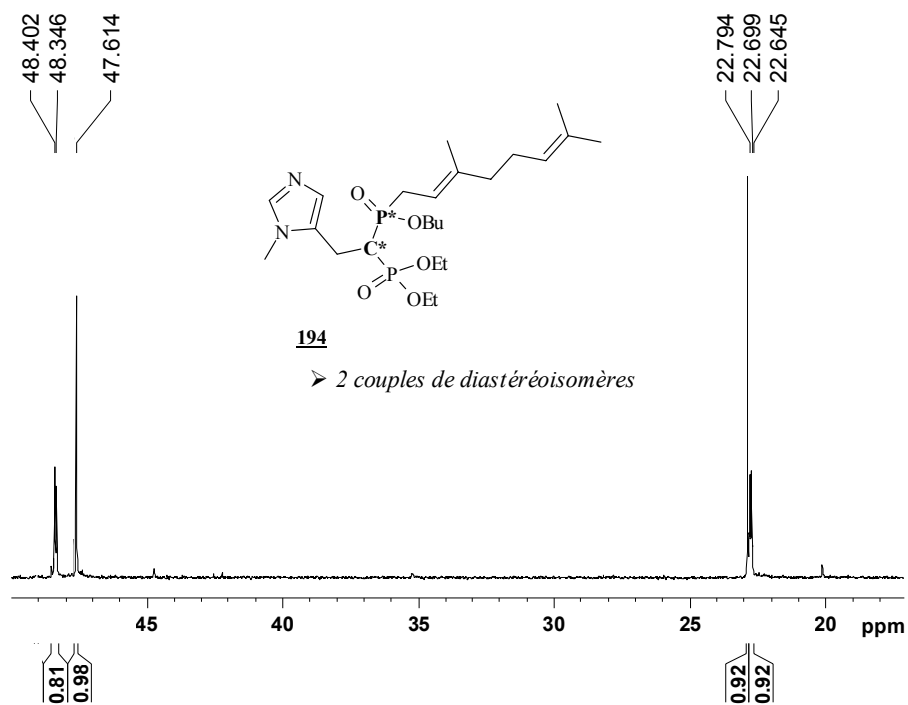


Schéma 170 : RMN ^{31}P du composé **194**

La déprotection de l'ester phosphonique rompt l'asymétrie du phosphore tel que le confirme la RMN ^{31}P .

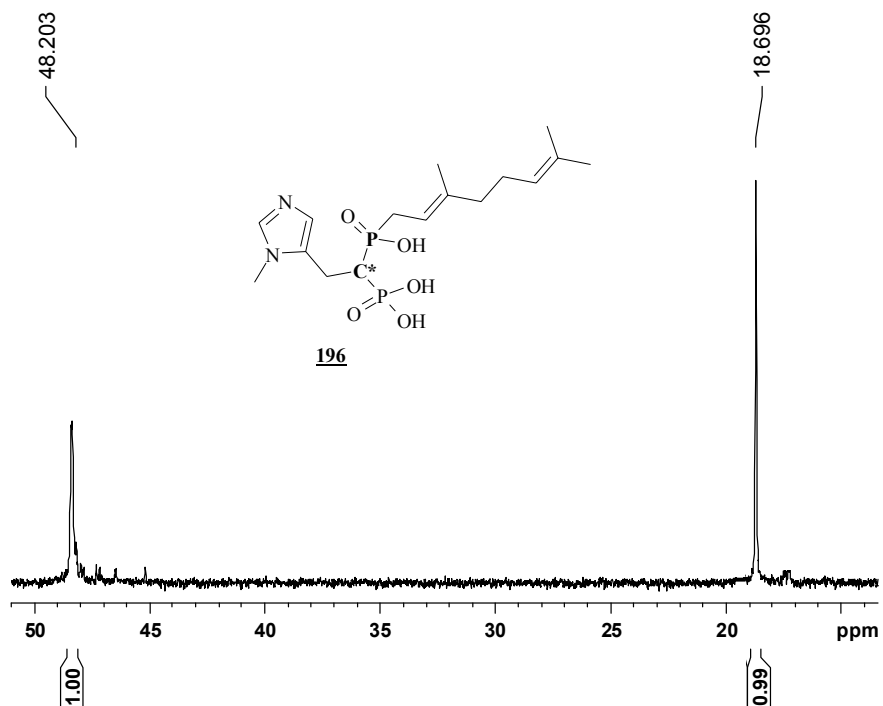


Schéma 171 : RMN du ^{31}P du composé **196**

III-Réaction d'insertion

Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse de ligands de l'uranium, nous avons développé de nouvelles conditions d'insertion d'alcool et d'amine sur un diazo porteur de la fonction bisphosphonate. Nous avons étendu ces réactions à la préparation d'analogues de certains de nos bisphosphonates présentant une activité anti-tumorale de manière à voir si le mode d'ancrage de la structure BP aurait une influence sur l'activité biologique.

1) Insertion d'amine

Les amino-bisphosphonates sont des composés déjà décrit comme ayant une activité anti-cancéreuse potentielle et anti-parasitaire. Les voies de synthèse utilisées ont été décrites précédemment. Nous avons préparé les homologues de **174** et **177** par réaction d'insertion de l'aniline ou du 4-amino-biphényle sur le diazo **2** en présence de rhodium trifluoroacétamide, suivi de l'étape de déprotection.

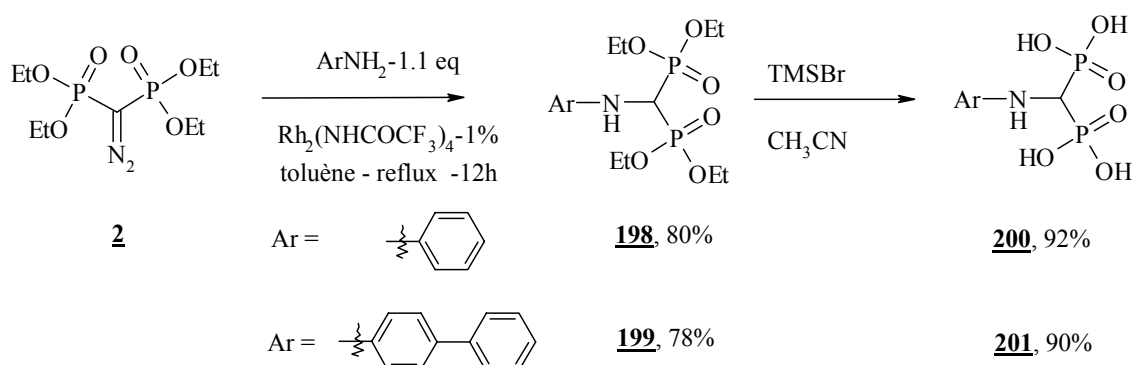


Schéma 172 : Préparation d'aminobisphosphonate par insertion d'amine sur un diazo porteur de la fonction bisphosphonates

Les deux composés ont été obtenus avec de bons rendements. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir être réalisée en parallèle, ce qui pourrait nous permettre de préparer facilement une banque d'aminobisphosphonate qui pourrait ensuite être criblée.

Nous avons également essayé de réaliser cette réaction d'insertion à partir de l'imidazole et de la purine, afin d'obtenir des homologues du zolédronate (Schéma 173)

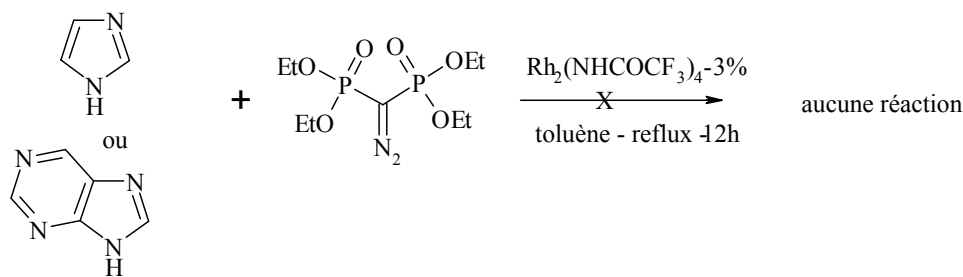


Schéma 173 : réaction d'insertion avec l'imidazole et la purine

Aucune réaction ne s'est produite, la RMN du ^{31}P du brut montre uniquement le signal du diazo de départ.

Au vu de ces résultats qui tendent à montrer que l'insertion du diazo dans la liaison NH d'un motif imidazole ne se réalise pas, nous avons voulu faire réagir le diazo **2** avec l'adénine sans protéger le motif imidazole.

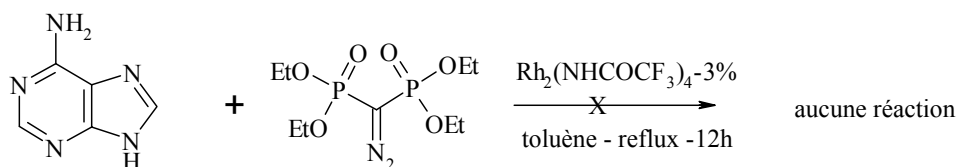


Schéma 174 : Réaction d'insertion avec l'adénine

La réaction d'insertion ne s'est pas non plus réalisée dans le cas de l'adénine, malgré la présence de l'amine aromatique. La faible solubilité de l'adénine dans le toluène (même à reflux) est sûrement la meilleure explication pour cet échec. D'autres essais devront être réalisés en variant la nature du solvant, afin d'augmenter la solubilité de l'adénine dans le milieu réactionnel.

2) Insertion d'alcool

Nous avons également préparé des bisphosphonates par insertion d'alcool sur le diazo **2** en présence de triflate de cuivre (Schéma 175). L'activité biologique de ce type de composé n'a pas été décrite à notre connaissance dans la littérature.

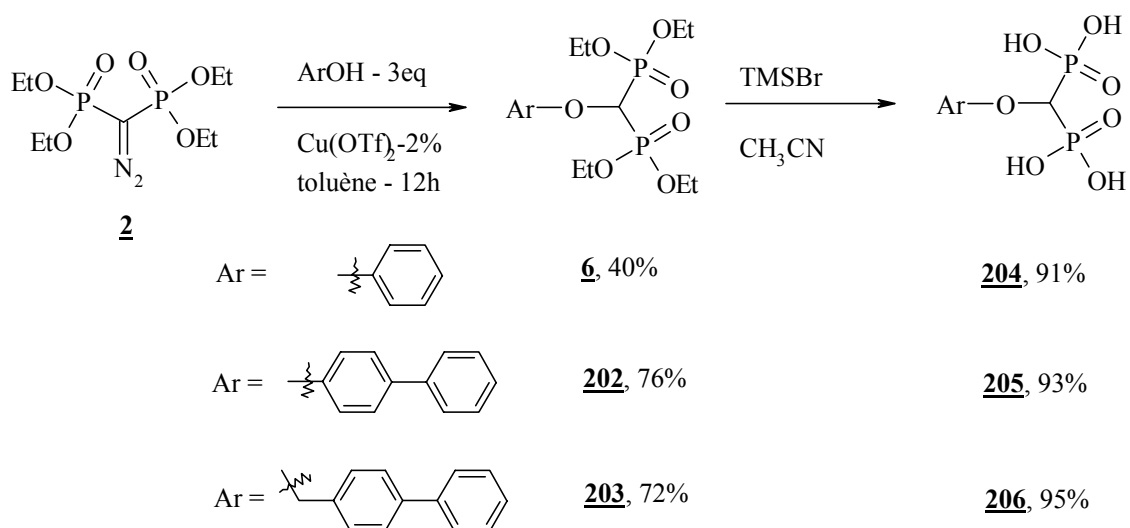


Schéma 175 : Préparation de BPs par insertion d'alcool sur un diazo-bisphosphonate

Les composés voulus ont été obtenus avec de bons rendements. Nous avons alors souhaité préparer par insertion un composé portant le groupement imidazole et biphenyle. Pour cela nous avons d'abord préparé l'alcool secondaire **207**, par réaction entre le 5-méthyl-imidazol carboxaldéhyde et le biphenylmagnésien, ce qui nous a permis d'obtenir l'alcool voulu par précipitation avec un rendement de 54%. Différents essais d'insertion de cet alcool ont ensuite été réalisés, en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ ou le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ dans différentes proportions mais nous n'avons jamais réussi à former le produit souhaité.

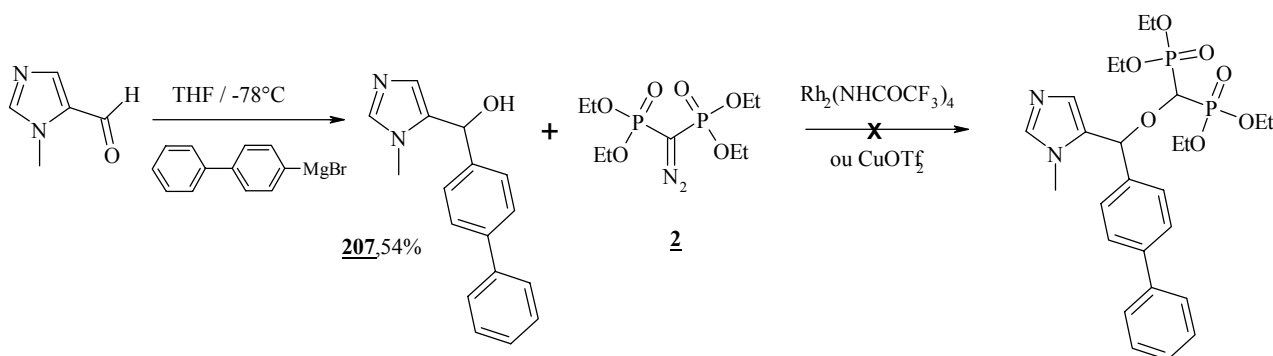


Schéma 176 : Réaction d'insertion avec un alcool secondaire

L'activité anti-cancéreuse des différents bisphosphonates composant notre seconde génération de BP a ensuite été évaluée.

Chapitre 5 : Tests cellulaires des BPs de seconde génération

Cette seconde génération de BPs peut se diviser en deux catégories.

La première est constituée d'analogues de l'imidazole **181** possédant en plus de l'hétérocycle azoté, une chaîne hydrophobe pouvant potentiellement interagir avec le second site enzymatique de la FPPS.

La seconde catégorie de composé est constituée d'analogues du biphenyl **177** variant par le mode d'ancrage du motif bisphosphonate.

Les résultats des tests cellulaires réalisés sur ces composés sont présentés dans ce chapitre.

I- Analogues du composé **181**

Pour concevoir ces composés nous sommes donc parti de l'hypothèse que la FPPS était notre cible principale. Afin d'amplifier l'activité de l'un de nos meilleurs composés, l'imidazole **181**, nous avons ajouté une chaîne hydrophobe soit en α de l'hétérocycle azoté, soit au niveau du motif bisphosphonate. L'objectif étant d'occuper le second site enzymatique de la FPPS et par conséquent d'augmenter significativement l'inhibition de cette enzyme.

Les résultats des tests biologiques réalisés sur les deux lignées cellulaires A431 (carcinome épidermoïde vulvaire) et HuH7 (hépatocarcinome) sont rassemblés dans le Tableau 31.

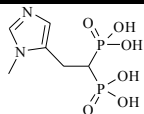
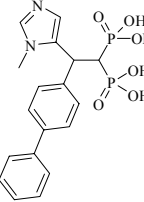
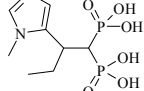
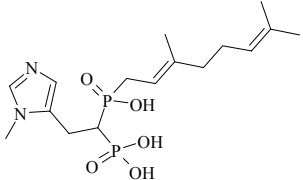
Molécule testée	IC ₅₀ (A431)	IC ₅₀ (HuH7)
 181	15 μ M	10 μ M
 189	5 μ M	30 μ M
 188	>1mM	>1mM
 196	>1mM	>1mM

Tableau 31

Tout d'abord, nous pouvons constater que l'ajout du groupement hydrophobe au niveau des fonctions bisphosphonates comme dans le cas du composé **196** diminue fortement l'activité du BP. Cela peut s'expliquer comme dans le cas du composé **182** (1^{ère} série de BPs) par la modification de la pince formé par les deux fonctions bisphosphonates qui diminue la capacité du composé à complexer le Mg²⁺ de la FPPS (en partant toujours de l'hypothèse où la FPPS est la principale cible de nos BPs).

En ce qui concerne les composés **189** et **188** les conclusions sont plus complexes. Dans le cas du composé **188**, la présence du groupement éthyle n'augmente pas l'activité du composé mais bien au contraire cela inhibe totalement son activité (IC₅₀>1mM). Alors que pour le composé **189** la présence du motif biphenyl entraîne une augmentation de l'activité au niveau des cellules A431. Cette augmentation ne semble toutefois pas suffisante pour être le résultat d'une vraie occupation du second site enzymatique de la FPPS, cela peut être du à une distance entre les deux hétérocycles trop faible, ou à un manque de flexibilité. Dans le cas des cellules HuH7, ce composé **189** possèdent une activité légèrement inférieure à celle du composé de référence **181**, mais reste convenable. De nouveaux composés devront être préparés puis testés avant que l'on puisse conclure sur la validité de la conception des BPs basée sur l'occupation des deux sites de l'enzyme.

II- Analogues du composé **177**

Cette seconde catégorie de composé fait varier à la fois la longueur et le mode d'ancrage du motif bisphosphonate porté par la même structure, le groupement biphenyle.

Les résultats des tests biologiques réalisés sur les deux lignées cellulaires A431 (carcinome épidermoïde vulvaire) et HuH7 (hépatocarcinome) sont rassemblés dans le Tableau 32.

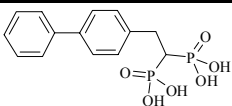
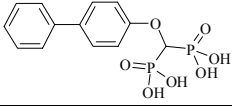
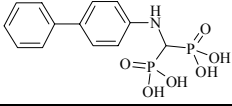
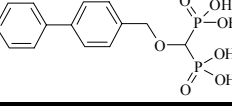
Molécule testée	IC ₅₀ (A431)	IC ₅₀ (HuH7)
 177	50μM	70μM
 205	125μM	nd
 201	>1 mM	nd
 206	10μM	60μM

Tableau 32

En comparant les activités des composés **205** et **201** avec celles du composé **177**, nous pouvons constater que l'ancrage du motif bisphosphonate au niveau d'un oxygène, et encore bien plus au niveau d'un azote, diminue l'activité anti-proliférative de ces composés.

Nous pouvons également remarquer en comparant les composés **205** et **206**, que la distance entre le motif bisphosphonate et le biphenyle est très importante puisque l'IC₅₀ de ces composés passe de 125µM à 10µM en augmentant cette distance que d'un CH₂.

Conclusion de la partie 3

La nouvelle voie d'accès aux BPs que nous avons mis au point, dont l'étape clé est l' α -P-addition, nous a permis de préparer des composés possédant une grande variabilité structurale. Ces composés peuvent posséder un groupement aromatique, poly-aromatique ou hétéroaromatique, ils peuvent être saturés, insaturés ou fonctionnalisés au niveau de la double liaison (Schéma 177).

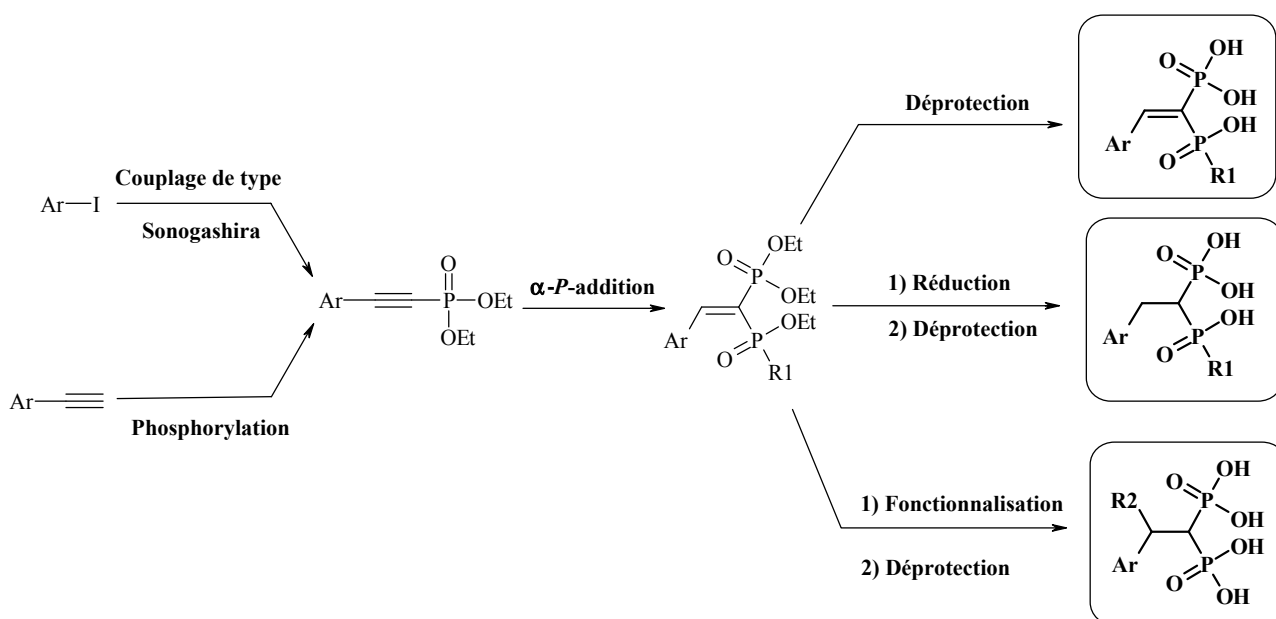


Schéma 177 : Schéma global de la nouvelle voie d'accès aux BPs

L'activité anti-cancéreuse des BPs ainsi préparés a ensuite pu être évaluée, et à mis en évidence quatre composés possédant une activité équivalente à celle de meilleurs BPs décrits dans la littérature, avec des IC_{50} comprise entre 5 et $15\mu M$ (Schéma 178).

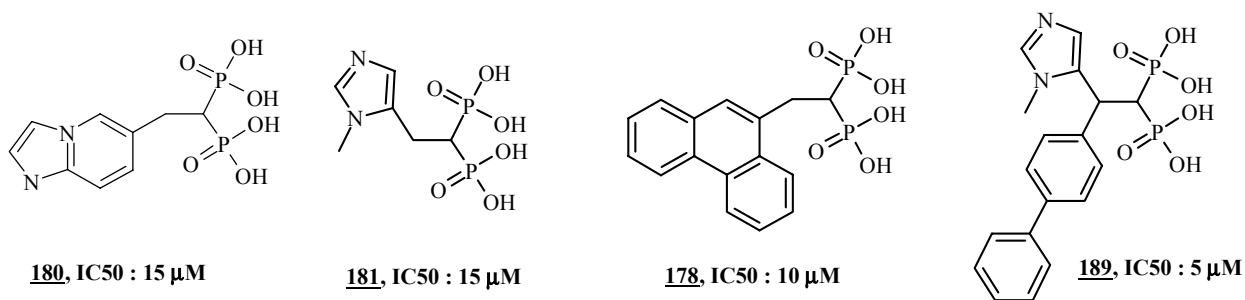


Schéma 178 : BPs possédant les meilleures IC_{50} (cellules A431)

De l'ensemble de ces données, nous pouvons essayer d'en déduire quelques informations de relation entre la structure des composés et leur activité (Schéma 179), même si cela peut être délicats car tous les composés n'ont peut être pas la même cible.

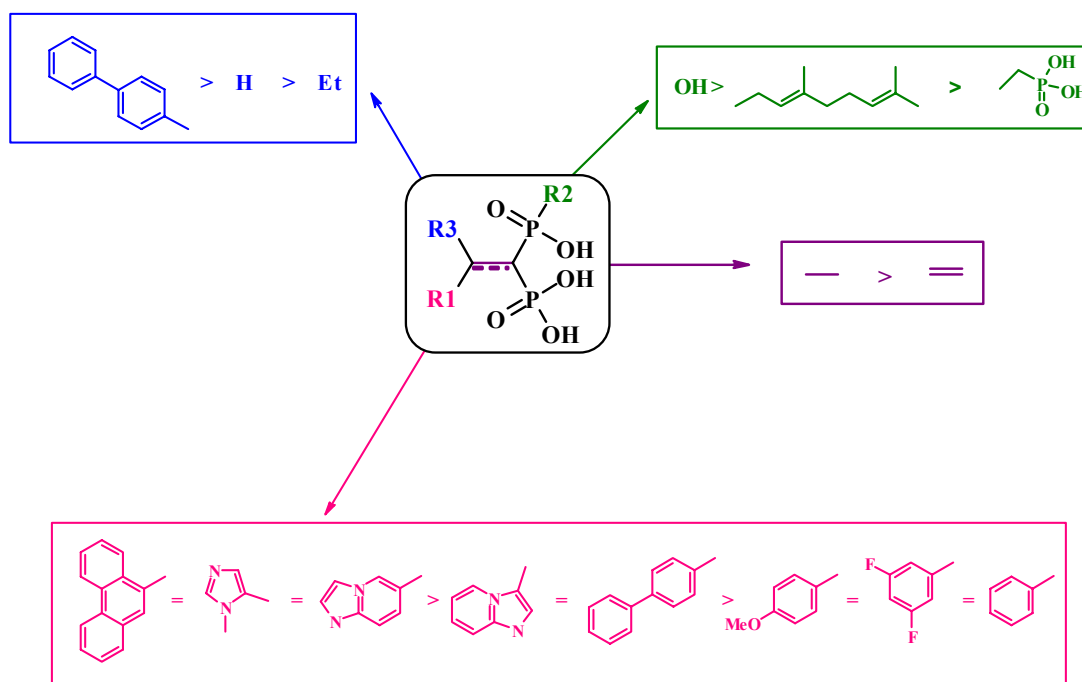


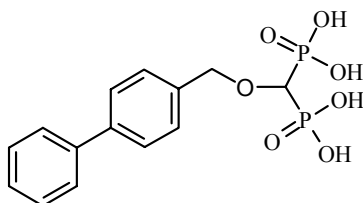
Schéma 179 : Relation structure-activité

Nous pouvons tout d'abord déduire de ces travaux que la présence de l'insaturation est dans tous les cas néfaste à l'activité du composé, entraînant des IC_{50} supérieures à $200\mu M$. La modification du motif acide bisphosphonique diminue également l'activité.

En ce qui concerne la nature du groupement aromatique, nous retrouvons pour le même niveau d'activité à la fois des hétéroaromatiques et des polyaromatiques. Ces différents composés n'ont peut être pas la même cible, il n'est donc pas possible de favoriser les synthèses vers l'une des famille plutôt que vers l'autre.

Cependant dans le cas des hétéroaromatiques, l'ajout du groupement biphenyle au niveau de la double liaison permet également d'augmenter sensiblement l'activité du composé. Le phénomène ne semble pas être le résultat d'une amélioration de la pénétrabilité intra-cellulaire en raison d'une augmentation de l'hydrophobicité. En effet le composé **188**, de polarité comparable ($\log P$ très proche) à celle de **189**, ne possède lui aucune activité. Ces composés portant à la fois un hétérocycle azoté et un groupement polyaromatique semblent les plus prometteurs. D'autres composé sont en projet de synthèse notamment comportant un résidu géranyl ou encore de type anthracène.

Lors de cette étude, nous avons également utilisé la réaction d'insertion mise au point précédemment sur des alcools et des amines aromatiques. Cela nous a permis de mettre en avant l'activité d'une autre famille de BPs, les alcoxybisphosphonates, qui à notre connaissance n'ont jamais été testé pour cette activité anti-cancéreuse. L'un de ces composés, **206**, possède une IC₅₀ de 10µM (pour les cellules A431), c'est à dire équivalente à celle des composés présentés précédemment (Schéma 180).



206, IC₅₀ : 10 µM

Schéma 180 : Structure et IC₅₀ (cellules A431) du composé **206**

Les quatre composés préparés par la réaction d'insertion et évalués biologiquement, peuvent également nous apporter quelques informations structurales (Schéma 181).

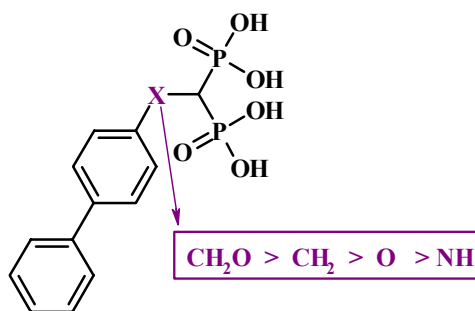


Schéma 181 : Relation structure -activité

En comparant le mode d'ancrage du motif bisphosphonate, pour un espacement donné, ces résultats tendent à montrer que la chaîne carbonée permet d'obtenir une meilleure activité.

Dans le cas des alcoxybisphosphonates, en allongeant l'espacement entre le motif bisphosphonate et l'aromatique d'un CH₂ l'activité est augmentée d'un facteur 10. La préparation de l'homologue carboné et azoté serait intéressante afin de voir l'influence du mode d'ancrage est la même (en faveur de la chaîne carbonée) pour cet espacement.

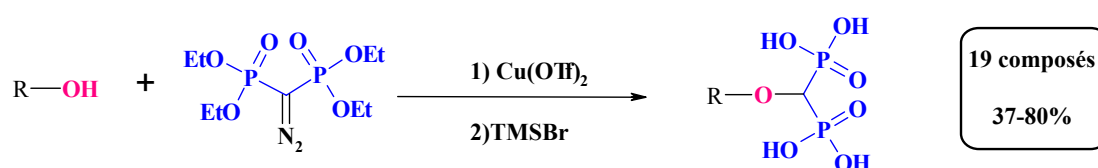
Conclusion générale

Bilan méthodologique :

Au cours de cette thèse, nous avons développé deux nouvelles voies d'accès aux bisphosphonates :

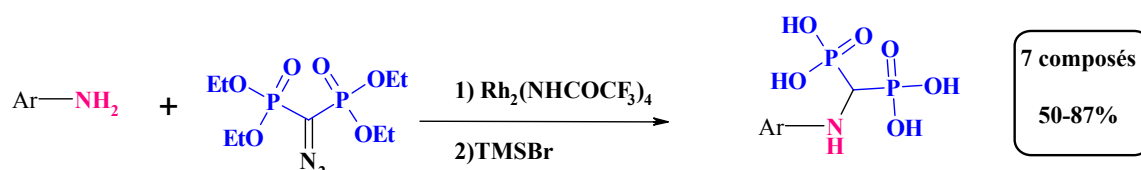
→ Réaction d'insertion:

Nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès au alcoxy et aryloxybisphosphonate par cette réaction d'insertion entre le diazo **2** et un alcool ou un phénol en présence de triflate de cuivre¹⁸⁷.



Cette réaction s'applique à différents alcools, qu'ils soient primaires, aromatiques ou hétéroaromatiques. Elle est également compatible avec des groupements fonctionnels tels que les aldéhydes ou les alcènes. Nous avons par cette voie de synthèse réussi à fonctionnaliser un alcool lourd comme le PEG2000.

Nous avons également pu préparer par ce type de réaction des amino-méthylènebisphosphonates par réaction entre des amines aromatiques et le diazo **2** en présence cette fois-ci de rhodium trifluoroacétamide.



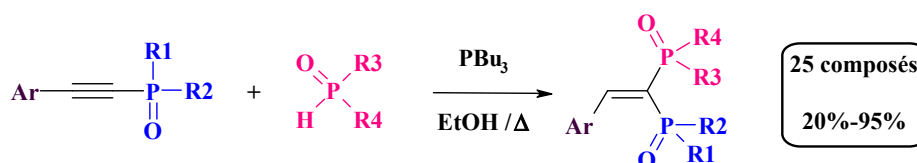
Dans ce cas, la réaction s'applique aux amines aromatiques enrichies ou appauvries électroniquement, ainsi qu'aux amines aromatiques secondaires, mais ne s'applique pas aux amines aliphatiques.

Ces deux réactions d'insertion présentent l'avantage d'être simple et efficace, et peuvent par conséquent être appliquées en synthèse parallèle. Cela est également facilité par une séparation

entre les produits de départ (alcool ou amine) et le produit final rendue simple par la forte différence de polarité entre ces produits. Cette méthode peut donc permettre de préparer des chimiothèques très diversifiées de ces différentes familles de bisphosphonates.

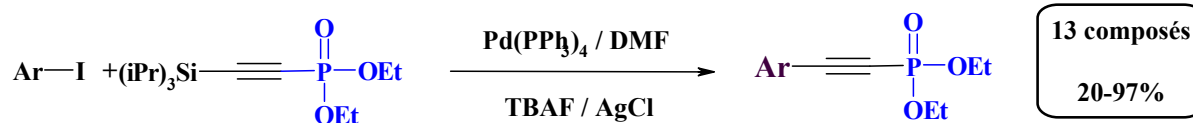
→ **Réaction d' α -P-addition :**

L'autre voie de synthèse que nous avons développée est basée sur la réaction d' α -P-addition¹⁸⁸.



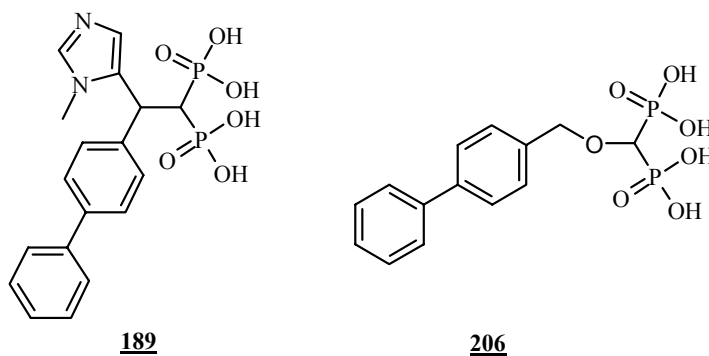
Cette réaction est très modulable, puisque l'on peut faire varier la nature du groupement électroattracteur, du pro-nucléophile et de l'aromatique. De plus, la double liaison obtenue en fin de réaction peut être fonctionnalisée, permettant ainsi d'ajouter un nouveau point de variabilité. Nous avons également montré que cette voie de synthèse pouvait permettre de préparer des produits marqués au deutérium ou au tritium.

Afin d'accéder facilement à de nombreux aryl-alkynyl-phosphonates aromatiques ou hétéroaromatiques, servant de substrats de départ aux réactions d' α -P-addition, nous avons également mis au point une variante de la réaction de Sonogashira¹⁸⁹.



Bilan et perspectives sur l'activité anti-cancéreuse des BPs

Grâce à ces deux nouvelles voies de synthèse, nous avons pu obtenir 30 composés dont 5 possèdent une activité anti-cancéreuse intéressante. Deux de ces composés possèdent une structure originale qui diffère de façon importante des composés décrits dans la littérature : **189** et **206**.



Le composé **189** porte à la fois un groupement hétéroaromatique et un polyaromatique. Il possède une IC_{50} de $5\mu\text{M}$ pour les cellules A431 (et de $30\mu\text{M}$ pour les cellules HuH7), mais il faut noter que ce composé possède un carbone asymétrique, et que l'évaluation biologique a été réalisée sur le mélange racémique. Or, les deux énantiomères n'ont probablement pas la même activité. Deux orientations s'offrent alors : la séparation des deux énantiomères et la synthèse asymétrique. Un premier essai de séparation par HPLC a été réalisé sur le produit **187** (précurseur protégé de **189**), montrant que cette séparation était réalisable.

Le second composé **206** a été obtenu par la réaction d'insertion. La bonne activité de ce composé et la facilité d'application de cette réaction d'insertion en synthèse parallèle, nous incitent à vouloir préparer une chimiothèque de cette famille de composés. De plus, cette chimiothèque pourrait être très diversifiée puisque pléthore d'alcools primaires sont commerciaux, ainsi que de nombreux aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques qui peuvent être facilement réduits afin d'obtenir l'alcool correspondant.

Pourraient être ajouté à cette famille d'alcoxybisphosphonates, des aminométhylène bisphosphonates obtenus par une réaction d'insertion avec des amines secondaires (Schéma 182). Ces amines secondaires pourraient être facilement obtenues par amination réductrice entre un aldéhyde (aromatique ou hétéroaromatique) et une amine aromatique et par conséquent rejoindre la structure de type **189**.

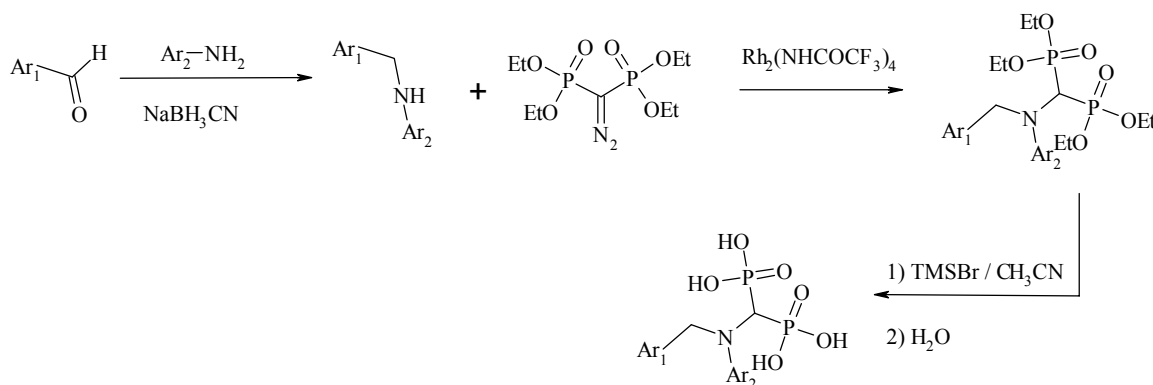


Schéma 182 : Réaction d'insertion à partir d'une amine aromatique secondaire obtenue par amination réductrice

Les différentes chimiothèques ainsi préparées pourraient par la suite être testées pour différentes applications tels que l'activité anti-tumorale ou anti-parasitaire.

Afin d'obtenir des composés encore plus actifs, il apparaît tout de même nécessaire d'orienter le projet vers la préparation de pro-drogues des acides bisphosphoniques. L'inconvénient principal des pro-drogues, réside dans leur préparation difficile, principalement en raison de purifications délicates^{190,191}. Pour cela la réaction d'insertion peut être très avantageuse, car le diazo « pro-drogue » peut être préparé à partir du méthylène bisphosphonate de diméthyle dont la protection sous forme d'ester pivaloyloxyméthyle (POM) a déjà été décrite¹⁹⁰ (Schéma 183).

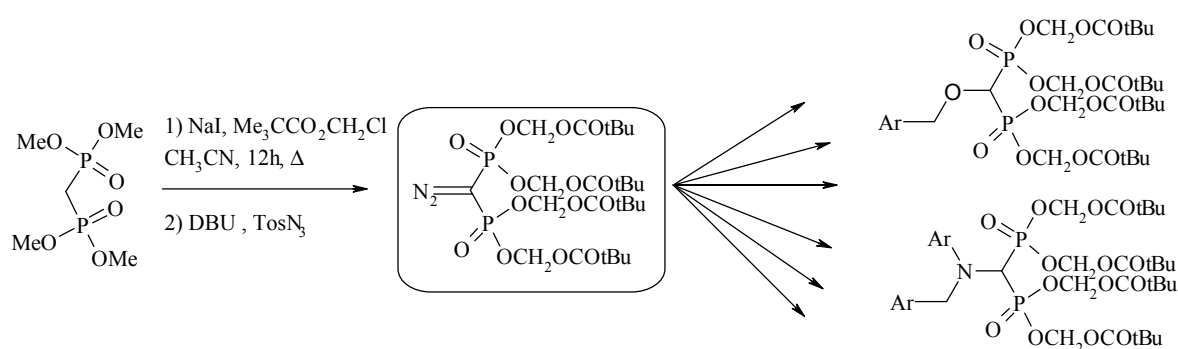


Schéma 183 : Préparation de pro-drogues par réaction d'insertion

Bilan et perspectives sur la décorporation de l'uranium

La stratégie qui avait été abordée depuis le début du projet « décorporation des actinides », était de préparer des complexants puissants de UO_2^{2+} , ces ligands devaient former des ligands 1:1 avec le métal et être potentiellement excrétables.

Très rapidement le projet s'était réorienté vers la synthèse de bisphosphonates suite aux premiers tests de criblage. Cependant, après avoir préparé et testé de nombreux ligands bisphosphoniques, il est apparu que la plupart des composés les plus affins vis à vis de l'uranyle (les tripodes) engendraient une accumulation hépatique de l'uranium.

Afin de remédier à ce problème, nous avons tenté de modifier le mode d'ancrage du motif bisphosphonate, grâce à la mise au point de la réaction d'insertion. Malgré le fait que les composés préparés avec ce mode d'ancrage possèdent des propriétés de complexation plus faibles que celles obtenues précédemment, nous avons sélectionné deux composés suffisamment affins pour être

testés *in vivo* (Schéma 184). Leur évaluation biologique est en cours, et nous devrions savoir sous peu si ce mode d'ancrage permet d'éviter une rétention hépatique.

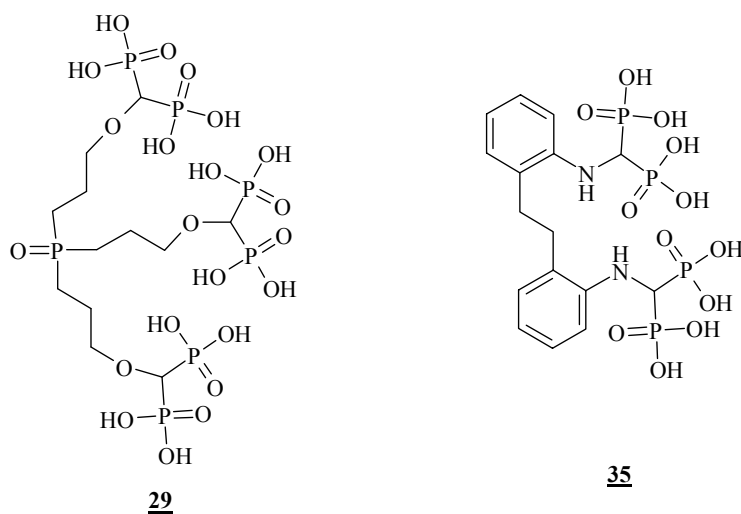


Schéma 184 : ligands en cours d'évaluation biologique

La stratégie que nous avons suivie, consistant à administrer un ligand puissant du métal toxique, est celle adoptée par la grande majorité des équipes impliquées dans le domaine. Cependant, les travaux décrits dans ce manuscrit témoignent des difficultés de cette approche essentiellement liées aux problèmes de pharmacocinétique, de biodistribution du candidat décorporant et de son complexe.

De nouvelles stratégies, plus originales, ont récemment été exploitées. Nous pouvons citer les travaux consistant à utiliser des nanoparticules d'oxyde de fer portant une fonction bisphosphonate¹⁹². Le principe de ce concept réside dans la complexation de l'uranyle par le motif bisphosphonate, puis la décorporation de l'ensemble grâce aux propriétés magnétiques de la nanoparticule. Des essais *in vitro* ont été réalisés montrant que l'uranium complexé à ces nanoparticules pouvait être extrait du sang par la simple utilisation d'un aimant. Ce principe pourrait être applicable à une vraie décorporation grâce au développement de systèmes de filtration magnétique extracorporelle décrit pour la décorporation du césium¹⁹³.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 1 Fleisch H., Russell RGG., Straumann F., *Nature* **1966**, 212, 901-903.
- 2 Francis MD., Russell RGG., Fleisch H., *Science* **1969**, 165, 1264-1266.
- 3 Fleisch H., Russell RGG., Francis MD., *Science* **1969**, 165, 1262-1264.
- 4 Kieczkowski G.R., Jobson R.B., Mellilo D.G., Reinhold D.F., Grenda V.J. et al., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8310-8312.
- 5 Thomae G., brevet DE 1002355, **1954**.
- 6 McConnell R.L. and Coover H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4450-4452.
- 7 Nicholson D.A. and Vauhgn H., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3843-3845.
- 8 Lecouvey M., Mallard I., Bailly T., Burgada R. and Leroux Y., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8475-8478.
- 9 Guenin E., Degache E., liquier J. and Lecouvey M., *Eur.J.Org.Chem.*, **2004**, 2983-2987.
- 10 Migianu E., Guenin E. and Lecouvey M., *Synlett* , **2005**, 3, 425-428.
- 11 Migianu E., Mallard I., Bouchemal N. and Lecouvey M., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 4511-4513.
- 12 Li C. and Yuan C, *Tetrahedron letters*, **1993**, 34, 9, 1515-1516.
- 13 Teulade M.P et Savignac P., *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 4, 405-408.
- 14 Teulade M.P et Savignac P, *J.Organomet.Chem.*, **1986**, 304, 283-300.
- 15 Ollivier R. et Sturtz G, *Eur.J.Med.Chem.*, **1986**, 21, 2, 103-110.
- 16 Wilson J.R., *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1*.**1986**, 1065-1068.
- 17 Cornforth J. and Wilson J.R.H., *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1*, **1994**, 1897-1900.
- 18 Kosolapoff G.L., *J. Am.Chem.Soc.*, **1953**, 75, 1500-1501.
- 19 Hays H.R. and Logan T.J., *J.Org.Chem.*, **1966**, 31, 3391-3394.
- 20 Lehnert W., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 301-305.
- 21 Inoue S., Okauchi T. and Minami T., *Synthesis* **2003**, 13, 1971-1976.
- 22 Lolli M., Lazzarato L., Di Stilo A., Fruttero R. and Gasco A., *J.Organomet.Chem.*, **2002**, 650, 77-83.
- 23 Sturtz G. and Gurevenou J., *Synthesis*, **1991**, 661-662.
- 24 *J.Organomet.Chem.*, **1988**, 346, 341.
- 25 Page P., McKenzie M. and Gallagher J., *J.Org.Chem.*, **2001**, 66, 3704-3708.
- 26 Wincler W., Pieper T. Keppler B.K., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1996**, 112, 137-142.
- 27 Bailly T., Burgada R., Prangé T., and Lecouvey M., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 189-192.
- 28 Wang L., Yang Z., Gao J., Xu K., Gu H., Zhang B., Zhang X. and Xu B., *J.Am.Chem.Soc.*, **2006**, 128, 13358-13359.
- 29 Chaleix V. and Lecouvey M, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 703-706.
- 30 Inoue S., Okauchi T. and Minami T., *Synthesis* **2003**, 13, 1971-1976.
- 31 Okauchi T., Yano T., Fukamachi T., Ichikawa J. and Minami T., *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 5337-5340.
- 32 Wu M., Chen R. and Huang Y, *Synth. Comm.*, **2004**, 34, 8, 1393-1398.
- 33 Yokomatsu T., Yoshida Y., Nakabayashi N. and Shibuya S., *J.Org.Chem*, **1994**, 59, 7562-7564.
- 34 Gouault-Bironneau S., Deprèle S., Sutor A. and Montchamp J.L., *Org. Lett.* **2005**, 7, 5909-5912.
- 35 H. Métivier *L'uranium de l'environnement à l'Homme* **2001**, 7-33 et 187-213, EDP sciences Les Ulis (France).
- 36 J. J. Lenhart, S. E. Cabaniss, P. MacCarthy, B. D. Honeyman, *Radiochim. Acta* **2000**, 88, 345-353.
- 37 C. Madic, *Radiat. Prot. Dosim.* **1989**, 26, 15-22.
- 38 S. E. Frost, J. M. Takala, *Radiat. Prot. Dosim.* **1994**, 53, 249-254.

- 39 D. R. Fisher, M. J. Swint, R. L. Kathren, *Washington, DC:U.S. Nuclear Regulatory Commission; Report NUREG/CR-5566, 1990.*
- 40 D. R. Fisher, J. K. Briant, *Radiat. Prot. Dosim.* **1994**, *53*, 263-267.
- 41 P. Bérard, B. Quesne, B. Auriol, J. Chalabreysse, *Radiat. Prot. Dosim.* **1994**, *53*, 269-272.
- 42 J.G.H. Preez, *Radiat. Prot. Dosim.* **1989**, *26*, 7-13.
- 43 C. Madic, *Radiat. Prot. Dosim.* **1989**, *26*, 15-22.
- 44 ICPR Publication 68, *Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers* Ann. ICPR 24(2); **1995**.
- 45 ICPR Publication 66, *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*, Ann. ICPR 24(1-3); **1994**.
- 46 A.F. Edison, *Helth Phys.* **1994**, *67*, 1-14
- 47 G.N.Stradling, D.M. Taylor, M.-H. Hengé-Napoli; R. Wood, T.J. Silk, *Radiat. Prot. Dosim.* **2000**, *87(1)*, 41-50.
- 48 R.W.Leggett, J.D. Harrison, *Helth Phys.* **1995**, *68(4)*, 484-498.
- 49 ICPR publication 89, *Basic Physiological and Anatomical Data for use in Radiological Protection : Reference values* Ann. ICPR 22 ; **2003**.
- 50 R.Wood, C.Sharp, P.Gourmelon, B. Le Guen, G.N. Stradling, D.M. Taylor, M.-H. Henge Napoli, *Radiat. Prot. Dosim.* **2000**, *87(1)*, 51-57 .
- 51 J.L. Domingo, A. Ortega, J.M. Llobet, J. Corbella, J.L. Paternain, *Res. Commun, Path. Pharmacol.* **1989**, *64*, 161-164.
- 52 A. Durakovic, *Croat. Med. J.* **1999**, *40(1)*, 49-66
- 53 B. M. De Rey, H.E. Lanfranchi, R.L. Cabrini *Environ.Res.* **1983**, *30(2)*, 480-491.
- 54 S.Chevari, D. Likhner, *Med.Radiol.* **1968**, *13*, 53-57.
- 55 S. Scapolan, E. Ansoborlo, C. Moulin, C. Madic, *Radiat. Prot. Dosim.* **1998** , *79*, N° 1-4, 505-508.
- 56 CIPR publication 70, Ann. ICPR 25 ; **1995**.
- 57 M. P. Finkel, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1953**, *83*, 494-498.
- 58 a) A.C. Miller, K. Brooks, M.Stewart, B. Anderson, L. Shi, D. McClain, N. Page, *J. Envirom. Radioactiv.* **2003**, *64*, 247-259. b) A.C. Miller, S. Mog, L. McKinney, L. Luo, J. Allen, J. Xu, N. Page, *Carcinogenesis* **2001**, *22*, 115-125.
- 59 R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *114*, 8138-8146.
- 60 W. de B. MacNider, *J. Exp. Med.*, **1916**, *23*, 171-187.
- 61 H.C. Hodge *Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements*, **1973**, 165-196 New York: Springer-Verlag
- 62 H.C. Hodge, W. Neuman, *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* **1949**, 788 and 976-980. 1st edMcGraw-Hill New York.
- 63 P.W. Durbin, B. Kulgren, J. Xu, K.N. Raymond, *Radiat. Prot. Dosim.* **1998**, *79*, 433-443
- 64 A.E.V. Gorden, J. Xu, K.N. Raymond, P.W. Durbin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4207-4282
- 65 G.N. Stradling, *J. Alloys Compd.* **1998**, *271-273*, 72-77.
- 66 Hengé-Napoli MH., Ansoborlo E., Houpert P., Mirto H., Paquet F., Burgada R., Hodgson S. and Stradling GN., Progress and trends in *in vivo* chelation of uranium, *Radiat. Prot. Dosim*, **1998**, *79*, 449-452.
- 67 R. Dagirmanjian, E.A. Maynard, H.C. Hodge, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1956**, *117*, 20-28.
- 68 J.L. Domingo, A. Ortega, J.M. Llobet, J. Corbella, *Fund. Appl. Toxicol* **1990**, *14*, 88-95.
- 69 H.C. Hodge, E.A. Maynard, W.E. Downs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1951**, *101*, 17-18.
- 70 M.H Hengé-Napoli, E. Ansoborlo, V. Chazel, P. Houpert, F. Paquet, P. Gourmelon *Int. J. Radiat. Biol.* **1999**, *75*, 1473-1477.
- 71 M.A. Basinger, R.L. Forti, L.T. Burka, M.M. Jones, W.M. Mitchell, J.E. Johnson, S.J. Gibbs, *J. Toxicol. Environ. Health* **1983**, *11*, 237-246.
- 72 J.L. Domingo, A. Ortega, M. Gomes, J.L. Paternain, J. Corbella *Pharmacology and Toxicology* **1989**, *64*, 247-251.

- ⁷³ P.W. Durbin, B. Kullgren, J. Xu, K.N. Raymond, *Health Phys.* **1997**, 72(6), 865-879.
- ⁷⁴ P.W. Durbin, B. Kullgren, S.N. Ebbe, J. Xu, K.N. Raymond, *Health Phys.* **2000**, 78(5), 511-521.
- ⁷⁵ J. Xu, K.N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 308-315.
- ⁷⁶ C. Clavaguera-Sarrio, V. Brenner, S. Hoyau, C. J. Marsden, P. Millie, J.-P. Dognon, *J. Phys. Chem. B.* **2003**, 07(13), 3051-3060.
- ⁷⁷ Meunier S., Siaugue J-M, Sawicki M., Calbour F., D ezard S., Taran F. and Mioskowski C., *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 201-204.
- ⁷⁸ B.M. Trost, G.R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7595-7596
- ⁷⁹ Sawicki M., Siaugue J-M., Jacopin C., Moulin C., Bailly T., Burgada R., Meunier S., Baret P., Pierre J-L., and Taran F., *Chem.Eur.J.*, **2005**, 11, 3689-3697.
- ⁸⁰ D.S. Marlin, M.M. Olmstead, P.K. Mascharak *J. Mol. Struct.* **2000**, 554, 211-223.
- ⁸¹ I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J.M. L eger, *Chem. Commun.* **2002**, 578-579.
- ⁸² F.L. Weitzl, K. Raymond, *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2728-2731.
- ⁸³ K. Niikura, E. V. Anslyn *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2769-75.
- ⁸⁴ B.M. O'Leary, T. Szabo, N. Sevenstrup, C. A. Schalley, A. Luetzen, M. Schaefer, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(47), 11519-11533.
- ⁸⁵ Burgada R., Bailly T., Lecouvey M., *C.R. Chimie*, **2004**, 7, 35-39.
- ⁸⁶ Burgada R., Bailly T., Prang e T., and Lecouvey M., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2315-2319.
- ⁸⁷ M. Carriere, L. Avoscan, R. Collins, F. Carrot, H. Khodja, E. Ansoborlo, B. Gouget, *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17(3), 446-452
- ⁸⁸ Ye T. and McKerverey M.A., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091-1160.
- ⁸⁹ Cox G.G., Miller D.J., Moody C.J. and Sie E-R, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10, 3195-3212.
- ⁹⁰ Dennis A.M., Korp J.D., Bernal I., Howard R.A. and Bear J.L. *Inorg.Chem.*, **1983**, 22, 1522-1529.
- ⁹¹ Wong F.M., Wang J. and Hengge A.C., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1663.
- ⁹² Nowlan D.T., Gregg T.M., Davies H.M.L., singleton D.A., *J.Am.Chem.Soc.*, **2003**, 125, 15902.
- ⁹³ Haigh D., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3177.
- ⁹⁴ Wood H.B., Buser H.P., Ganem B.J., *J.Org.Chem*, **1992**, 57, 178.
- ⁹⁵ Ferris L., Haigh D. and Moody C.J., *J.Chem.Soc, Perkin Trans. I*, **1996**, 24, 2885-2888.
- ⁹⁶ Galardou E., Le Maux P. and Simonneaux G., *J.Chem.Soc.,Perkin Trans. I*, **1997**, 2455-2456.
- ⁹⁷ Ferris L., Haigh D. and Moody C., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I*, **1996**, 2885-2888.
- ⁹⁸ (a) Miah, S.; Moody, C. J.; Richards, I. C.; Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 2405-2412. (b) Davies, J. R. ; Kane, P. D. ; Moody, C. J. ; Slawin, A. M. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5840-5841. (c) Ramtohul, Y. K.; James, M. N. G.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3169-3178.
- ⁹⁹ Jung, J-C.; Avery, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7969-7972.
- ¹⁰⁰ Teulade M-P, Savignac P., *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 312, 283-295.
- ¹⁰¹ Han L., Choi N. and Tanaka M., *Organometallics*, **1996**, 15, 3259-3261
- ¹⁰² Niu M., Fu H., Jiang Y. and Zhao Y., *Chem. Commun.*, **2007**, 272-274.
- ¹⁰³ Stowell M.H., Witte J.F. and McClard R.W., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4, 411-414.
- ¹⁰⁴ Brown D.G., Velthuisen E.J., Commerford J.R., Brisbois R.G. and Hoye T.R., *J.Org.Chem.*, **1996**, 61, 2540-2541.
- ¹⁰⁵ Pudovik A.N. and Konovalova I.V., *Synthesis*, **1979**, 81-96.
- ¹⁰⁶ Bisseret P. and Eustache J., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8451-8453.
- ¹⁰⁷ D.A. Casteel, S.P. Peri, *Synthesis* **1991**, (9), 691-3
- ¹⁰⁸ Consiglio G.A., Failla S. and Finocchiaro P., *Mend.Comm.*, **2003**, 4, 1-3.
- ¹⁰⁹ Cannon J.G. and Koble D.L., *J.Med.Chem.*, **1980**, 23, 750-754.
- ¹¹⁰ Rogers M.J., *Cancer* **2000**, 88, 2961-2978.
- ¹¹¹ Frith J.C., Monkkonen J., Auriola S., Monkkonen H., Rogers M.J., *Arthritis Rheum* **2001** 44, 2201-2210.

- ¹¹² Rogers M., Frith J., Luckman S., Coxon F., Benford., Mönkkönen J., Auriola S., Chilton K. and Russell R, *Bone*, **1999**, 24, 73s-79s.
- ¹¹³ Hosfield D., Zhang Y., Dougan D., Broun A., Tari L., Swanson R. and Finn J., *J Biol Chem.* **2003**,
- ¹¹⁴ Van Beek E.R., Cohen L.H., Leroy I.M., Ebelino F.H., Löwik C.W.G.M and Papapoulos S.E., *Bone*, **2003**, 805-811.
- ¹¹⁵ Murakami H., Takahashi N., Tanaka S., Nakamura I., Udagawa N., Nakajo S., Nakaya K., Abe M., Yuda Y., Konno F., Barbier A. and Suda T., *Bone*, **1997**, 20, 5, 399-404.
- ¹¹⁶ Coxon FP., Heldrich MH., Larijani B., Muzylak M., Dunford JE., Marshall D., McKinnon AD., Nesbitt SA., Horton MA., Seabra MC., Ebetino FH., and Rogers MJ., *J. Biol. Chem*, 276, 51, 48213-48222.
- ¹¹⁷ Ling Y., Sahota G., Odeh Sarah., Chan J.M.W, Araujo F.G., Moreno S.N.J. and Oldfield E., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3130-3140.
- ¹¹⁸ Gosh S., Chan J.M.W, Lea C.R., Meints G.A., Lewis J.C., Tovian Z.S., Flessner R.M., Loftus T.C., Bruchhaus I., Kendrick H., Croft S.L., Kemp R.G., Kobayashi S., Nozaki T. and Oldfield E., *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 175-187.
- ¹¹⁹ Szajnman S., Montalvetti A., Wang Y., Docampo R., and Rodriguez J. *Bioorg. Med. Med. Lett.* **2003**, 13, 3231-3235.
- ¹²⁰ Montalvetti A. Bailey B., Martin M., Severin GW., Oldfield E. and Docampo R. *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 33930-33937.
- ¹²¹ Ghosh S., Chan J., Lea C., Meints G., Lewis J., Tovian Z., Flessner R., Loftus T., Bruchhaus I., Kendrick H., Croft S., Kemp R., Kobayashi S., Nosaki T. and Oldfield E. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 175-187.
- ¹²² Glenn M., Chang S-Y., Horney C., rivas K., Yokoyama K., Pusateri E., Fletcher S., Cummings C., Buckner F., Pendyala P., Chakrabarti D., Sebti S., Gelb M., Van Voorhis W. and Hamilton A., *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 5710-5727.
- ¹²³ Guise T. and MUNDY G. *Endocrine Rev.* **1998**, 19, 18-54.
- ¹²⁴ Ducy P., Schinke T., and Karsenty G., *Science*, **2000**, 289, 1501-1504.
- ¹²⁵ Guise TA., and Mundy GR; Cancer and bone, *Endocrine Rev.*, **1998**, 19, 18-54.
- ¹²⁶ Shevrin DH, Gorny KI, Rosol TJ and Kukreja SC, *Prostate*, **1991**, 19, 149-154.
- ¹²⁷ Pollard M. and Luckert PH, *J.Natl.Cancer Inst.*, **1985**, 75, 949-954.
- ¹²⁸ Wingen F., EichmannT., Manegold C., and Krmpien B., *J.Cancer Res Clin. Oncol*, **1986**, 111, 35-41..
- ¹²⁹ Stearns ME. and Wang M., **1996**, 16, 116-131.
- ¹³⁰ Nemoto R., Nishijima Y., Uchida K., Koiso K, *Br. J. Cancer*, **1993**, 67, 893-897.
- ¹³¹ Hall DG., and Stoica G., *J Bone Miner Res*, **1994**, 9, 221-230.
- ¹³² Yoneda T., Sasaki A., Dunstan C., Williams PJ., Bauss F., De Clerck YA and Mundy GR., *J Clin Invest*, **1997**, 99, 2509-2517.
- ¹³³ Sasaki A., Kitamura K., Alcade RE, et al, *J. Cancer*, **1998**, 77, 279-285.
- ¹³⁴ Croucher P., De Raeve H., Perry M. et al, *Bone*, **2002**, 30, (3suppl), 39S.
- ¹³⁵ Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Magnetto S., Ebnito F.H., Colombel M., Delmas P., Delaisse J.M. and Clezardin P., *Cancer Res.* **2000**, 60, 2949-2954.
- ¹³⁶ Denoyelle C, Hong L., Vannier JP, Soria J., Soria C., *Br J Cancer*, **2003**, 88, 1631-1640.
- ¹³⁷ Shipman CM., Croucher PI., Russell RGG., Helfrich MH., Rogers MJ., *Cancer res.*, **1998**, 58, 5294-5297.
- ¹³⁸ Hamma-Kourbali Y., Di Bnedtto M., Ledoux D., Oudar O., Leroux Y., Lecouvey M. and Kraemer M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, 310, 816-823.
- ¹³⁹ Folkman J., *Semin. Onc.* **2002**, 29, 15-18.
- ¹⁴⁰ Kunzmann V., Bauer M., Wilhelm M., *N.Engl.J.Med*, **1999**, 340, 737-738.
- ¹⁴¹ Das H., Wang L., Kamath A. and Bukowski J.F., *Blood*, **2001**, 98, 5, 1616-1618.

- ¹⁴² Märten A., Von Lilienfeld-Toal, Büchler M.W., and Schmidt J., *J. Immunother.*, **2007**, 30, 4, 370-377.
- ¹⁴³ Green J., *Cancer*, **2003**, 97, 840-847.
- ¹⁴⁴ Tanaka Y., Morita CT., Tanaka Y., Nieves E., Brenner MB., Bloom BR, *Nature*, **1995**, 375, 155.
- ¹⁴⁵ Kato Y., Tanaka Y., Miyagawa F, et al, *J immunol.*, **2001**, 167, 5092-5098.
- ¹⁴⁶ Brubaker K.D., Brown L.G., Vessella R.L. and Corey E., *Cancer*, **2006**, 6, 15-23.
- ¹⁴⁷ Jagdev SP., Coleman RE., Shipman CM., Rostami A. and Croucher PI., *Br..J. Cancer*, **2001**, 84, 1126-1134.
- ¹⁴⁸ Stearns ME., Wang M., *invasion Metastasis*, **1996**, 16, 116-131.
- ¹⁴⁹ Zhang Y., Leon A., Song Y., Studer Y., Haase C., Koscielski L. And Oldfield E., *J.Med.Chem.*, **2006**, 49, 5804-5814.
- ¹⁵⁰ Guenin E., Ledoux D., Oudar O., Lecouvey M, and Kraemer M., *Anticancer Res.*, **2005**, 25, 1139-1146.
- ¹⁵¹ Golobov Y.G. and Kashukin L.F. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8, 1353-1406.
- ¹⁵² Dembinkski R., *Eur. J. Org. Chem*, **2004**, 13, 2763-2772.
- ¹⁵³ Miura M., *Angew.Chem.Int.Ed*, **2004**, 43,2201-2203.
- ¹⁵⁴ Rauhut M.and Currier H., US Patent 3,074,999, **1963**.
- ¹⁵⁵ a) Baylis A.B. and Hillman M.E.D, German Patent 2,155,113, **1972**. b) Rafel S., Leahy J.W., *J.Org.Chem*, **1997**, 62, 1521-1522.
- ¹⁵⁶ Evans P.A., Roseman J.D., Garber L.T, *J.Org.Chem.*, **1996**, 61,4880-4881.
- ¹⁵⁷ a) Ma D., Lin Y., Lu X. and Yu Y., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1045. b) Lu X., Zhag Z., Xu Z., *Acc.Chem.Resi*, **2001**, 34, 535-544.
- ¹⁵⁸ Trost B.M., Schmidt T.A.,*J.Am.Chem.Soc*, **1988**, 110, 2301.
- ¹⁵⁹ Inanaga J., Baba Y., Hanamoto T., *Chem.Letters*, **1993**, 241-244.
- ¹⁶⁰ Ma D., Lu X. and Yu Y., *J.Org.Chem.*, **1989**, 54, 1105-1109.
- ¹⁶¹ Guo C., Lu X., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1*, **1993**, 1921-1923.
- ¹⁶² Trost B.M., Kazmaier U., *J.Am.Chem.Soc.*, **1992**, 114, 7933-7935.
- ¹⁶³ a)Trost B.M., Li C.J, *J.Am.Chem.Soc.*, **1994**, 116, 3167-3168. b) Alvarez-Ibarra C., Csaky A.G., de la Oliva C.G., *J.Org.Chem.*, **2000**, 65, 3544-3547.
- ¹⁶⁴ Trost B.M., Dake G.R. *J.Org.Chem.*, **1997**, 62,5670-5671.
- ¹⁶⁵ Trost B.M., Li C.J, *J.Am.Chem.Soc.*, **1994**, 116, 3167-3168.
- ¹⁶⁶ Trost B.M., Dake G.R. *J.Am.Chem.Soc.*, **1997**, 119, 7595-7596.
- ¹⁶⁷ Meunier S., Siaugue J-M., Sawicki M., Calbour F., Dézard S., Taran F. and Mioskowski C., *J.Comb.Chem.*, **2003**, 5, 201-204.
- ¹⁶⁸ Hanédanian M., Loreau O., Sawicki M. and Taran F., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2287-2294.
- ¹⁶⁹ Gabillet S., Lecerclé D., Loreau O., Dézard S., Gomis J-M. and Taran F., *Synthesis*, **2007**, 4, 515-522.
- ¹⁷⁰ Iorga B., Eymery F., Carmichael D., and Savignac P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3103-3115.
- ¹⁷¹ Chattha M.S. and Aguiar A.M., *J.Org.Chem*, **1971**, 36,18,2719-2720.
- ¹⁷² Dizière R. and Savignac P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 11, 1783-1786.
- ¹⁷³ Dutremez, S.G.; Guerin, C.; Henner, B.J.L. ; Tomberli, V. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, 160, 251-269.
- ¹⁷⁴ Halbes U. and Pale P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2039-2042.
- ¹⁷⁵ Dillinger S., Bertus P. and Pale P., *Org. Lett.* **2001**, 3, 1661-1664.
- ¹⁷⁶ Kang S.K., Yoon S.K., and Kim Y.M, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 17, 2697-2699.
- ¹⁷⁷ Negishi E., Qian M., Zeng F., Anastasia L., and Babinski D., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 10, 1597-1600.
- ¹⁷⁸ Klapars A. and Buchwald S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14844-14845.
- ¹⁷⁹ IJsselstijn M.and Cintrat J.C., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3837-3842.
- ¹⁸⁰ Rondeau J.M., Bitsch F., Bourgier E., Geiser M., Hemmig R., Kroemer M., Lehmann S., Ramage P., Rieffel S., Strauss A., Green J., and Jahnke W., *ChemMedChem*, **2006**, 1, 267-273

-
- ¹⁸¹ Furukawa N., Yoshimura T., Ohtsu M., Akasaka T. and Oae S., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 73-80.
- ¹⁸² Newman M.S., and Flanagan H.R., **1957**, 23, 796-797.
- ¹⁸³ Klement I., Rottländer M., Tucker C.E., Majid T.N. and Knochel P., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 21, 7201-7220.
- ¹⁸⁴ Cahiez G. and Alami M., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 13, 4163-4176.
- ¹⁸⁵ Deprèle S. and Montchamp J.L., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 154-155.
- ¹⁸⁶ Abrunhosa-Thomas I., Ribière P., Adcock A. and Montchamp J.L., *Synthesis*, **2006**, 2, 325-331.
- ¹⁸⁷ Lecerclé D., Taran F., *Synlett*, **2007**, 12, 1863-1868.
- ¹⁸⁸ Lecerclé D., Sawicki M., and Taran F.; *Org. Lett.*, **2006**, 8(19), 4283-4285
- ¹⁸⁹ Lecerclé D., Mothes C. and Taran F.; *Synthetic Comm.*, **2007**, 37, 1-11.
- ¹⁹⁰ Vepsäläinen J.J., *Tetrahedron Lett*, **1999**, 40, 8491-8493.
- ¹⁹¹ Vepsäläinen J.J., Bisphosphonate prodrugs, *Curr. Med. Chem.*, **2002**, 9, 1201-1208.
- ¹⁹² Wang L., Yang Z., Gao J., Xu K., Gu H., Zhang B., Zhang X. and Xu B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13358-13359.
- ¹⁹³ Chen H., Kaminski M., Liu X., Mertz C., Xie Y., Torno M. and Rosengart A., *Medical Hypotheses*, **2007**, 68, 1071-1079.

Partie expérimentale

Sommaire

Généralités.....	208
Partie 2 : Synthèse de ligands de l'uranium.....	209
I-Synthèse de gem-bisphosphonate : réaction d'insertion :.....	209
1)Insertion dans un liaison OH :.....	210
2)Insertion dans une liaison NH :.....	221
II- Préparation de ligands bidentate phosphonate/phosphinate.....	226
1)Connection du motif phosphonate/phosphinate par le carbone centrale.....	226
2)Connection du motif phosphonate/phosphinate par un atome de P.....	228
3)Synthèse de ligands mixtes mixtes phosphonate/énol.....	234
4)Ligands mixtes phosphonate/phéno.....	236
Partie 3 : Synthèse de gem-bisphosphonates pour des applications en tant qu'agents anti-cancéreux	251
<u>A) Bisphosphonate de première génération.....</u>	251
I. Préparation des 2-aryl-1-alkynyl-phosphonates :.....	251
1) Par phosphorylation.....	251
2) Par couplage de type Sonogashira.....	256
II. α -P-addition :.....	265
III. Réduction :.....	279
IV. Déprotection.....	283
<u>B) Bisphosphonate de deuxième génération</u>	288
I. Fonctionnalisation de la double liaison	288
II. α -P-addition avec des H-phosphinates hydrophobes.....	290
III. Réaction d'insertion.....	294
Evaluation des constantes de complexation conditionnelle	298

Généralités

I- Solvants et réactifs :

Les produits commerciaux sont utilisés sans purification. Les solvants suivants sont distillés sous atmosphère d'azote, en présence des agents dessinant précisés entre parenthèses : dichlorométhane (CaH₂), THF (Na, benzophénone), éther (Na, benzophénone) et acétonitrile (CaH₂). Le DMF anhydre utilisé est commercial (98,8 %, Aldrich).

II- Matériel :

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice MERCK 60 F₂₅₄ sur support en verre. Les produits sont révélés sous lampe UV, par l'acide phosphomolybdique à 5% dans l'éthanol ou par révélation à l'iode.

Les purifications par chromatographie sur gel de silice sont réalisées sous pression d'azote en utilisant le gel de silice MERCK (granulométrie 40-63 μ M). Le mélange éluant est précisé pour chaque purification.

Les spectres RMN du proton (400MHz), du carbone (100MHz) et du phosphore (160MHz) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 400MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage (J) en hertz (Hz). Les références utilisées sont le tétraméthylsilane (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) et H₃PO₄ ($\delta = 0,00$ ppm). Dans la description des spectres les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet), dd (doublet de doublets), dt (doublet de triplets), m (massif). La numérotation utilisée pour l'attribution des différents signaux correspond à celle indiquée sur la structure du produit, et ne suit pas forcément les règles de nomenclature.

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER System 2000 FT-IR. Des pastilles de NaCl sont utilisées pour les composés liquides et les huiles, tandis que les composés solides sont inclus dans des pastilles de KBr. Les nombres d'onde des bandes d'absorption sont exprimés en cm⁻¹ à leur intensité maximale. Le symbole ν correspond aux vibrations de valence, et δ aux vibrations de déformation.

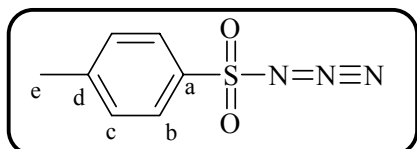
Les spectres de masse en mode electrospray ont eux été réalisés sur un spectromètre ESI/TOF MARINER (IES).

Les LC-MS ont été effectuées sur Waters HPLC 2525 avec C₁₈ column (Xterra, 5 μ m, 4.6 x 50 mm) élution par H₂O/CH₃CN/HCOOH (gradient de 95/05/0.1 à 0/100/0.1 - vitesse d'élution de 1 ml/min). La détection a été réalisé par un détecteur UV (254 nm) et DEDL PL-ELS 1000 (Polymer laboratories); les spectrométries de masses ont été enregistrées sur Waters Micromass ZQ en electrospray positif (ES+).

Partie 2 : Synthèse de ligands de l'uranium

I- Synthèse de gem-bisphosphonate : réaction d'insertion :

▪ 1 : Azoture de tosylo



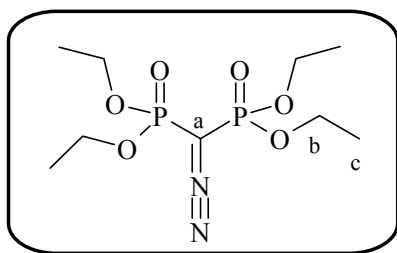
M = 197 g.mol⁻¹
Rdt = 96%
Huile jaune claire

L'azoture de sodium (7.15 g, 108.9 mmol) est mis en suspension dans 90 mL d'éthanol, puis est ajouté du chlorure de p-toluène sulfonyl (19 g, 99 mmol) en solution dans 80 mL d'acétone. Le mélange est agité une nuit à t.a., puis filtré. Le filtrat est évaporé, le résidu est ensuite repris dans 30 mL d'eau avant d'être extrait avec (3x40 mL) d'EtOAc. Les phases organiques sont réunies, puis lavées avec une solution NaCl_{aq}, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 2.44 (s, 3H_e) ; 7.38 (d, J=8Hz, 2H_c) ; 7.79 (d, J=8Hz, 2H_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 21.59 (C_e) ; 127.39 (C_b) ; 130.25 (C_c) ; 135.33 (C_a) ; 146.29 (C_d).

▪ 2 : Diazo-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 314 g.mol⁻¹
Rdt = 88%
Eluant = DCM/Acetone 1/1
Huile jaune claire / révélation I₂

Le méthylène bisphosphonate (7.6 mL, 30.6 mmol) est placé dans 40 mL de CH₃CN à 0°C, puis est ajouté doucement le DBU (6.4 mL, 42.8 mmol) toujours à 0°C. Après 15 mn d'agitation, est ajouté l'azoture de tosyl (8.47 g, 42.8 mmol) en solution dans 40 mL de CH₃CN. Le mélange est laissé revenir à t.a., puis agité 1 nuit à t.a. avant d'être évaporé. Le résidu est repris dans 40 mL d'un mélange DCM/H₂O, puis extrait avec (3x30 mL) de DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.06 (t, $J=7\text{Hz}$, 12H_c) ; 3.84-3.92 (m, 8H_b).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 15.7 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_c) ; 38.26 (t, $J=204\text{Hz}$, C_a) ; 62.94 (d, $J=5.5\text{Hz}$, C_b).

$^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 12.99 (s).

MS (ESI/TOF) m/z : 315 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

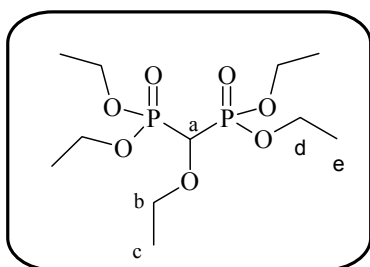
IR (NaCl) : ν 3497; 2986; 2117(N_2); 1261; 1164; 1021; 979 cm^{-1}

1) Insertion dans un liaison OH :

Procédure générale :

A une solution de diazo bisphosphonate **2** (100 mg, 0.318 mmol) et d'alcool (0.350 ou 0.954 mmol) dans 6 mL de toluène anhydre, est ajouté le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1.2mg, 0.003mmol). Le mélange est placé à reflux 12h, puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

▪ **3** : Ethoxy-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



$M = 332 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Eluant = DCM/Acétone 1/1

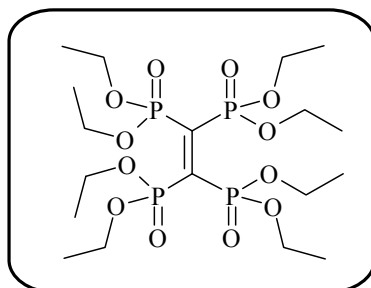
Huile jaune claire / révélation I_2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.14 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H_c) ; 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_e); 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_b); 3.72 (qd, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_b); 3.87 (t, $J=18\text{Hz}$, 1H_a), 4.12-4.19 (m, 8H_d).

$^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 16.21 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 333 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **4** Produit d'homocouplage

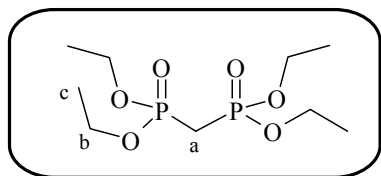


$M = 572 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : -0.67 (d, $J= 34\text{Hz}$, 2P) ; 18.01 (d, $J=34\text{Hz}$, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 573 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **5** : Méthylène bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



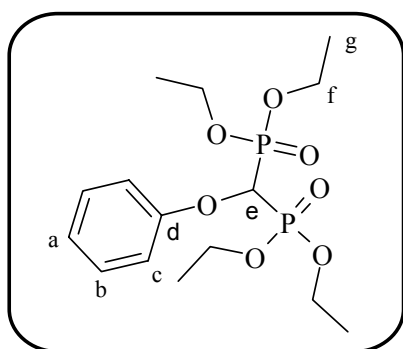
M = 288 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.34 (t, J=7Hz, 12H_c) ; 2.44 (t, J=21Hz, 2H_a) ; 4.19 (m, 8H_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 19.58 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 289 (100%, [M+1]⁺).

▪ **6** : Phenoxy-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 380 g.mol⁻¹

Rdt = 33 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.29 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 1.32 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 4.18-4.30 (m, 8H_f) ; 4.89 (t, J=17.8Hz, 1H_e) ; 7.02 (t, J=7.6Hz, 1H_a) ; 7.09 (d, J=7.6Hz, 2H_c) ; 7.29 (t, J=7.6Hz, 2H_b).

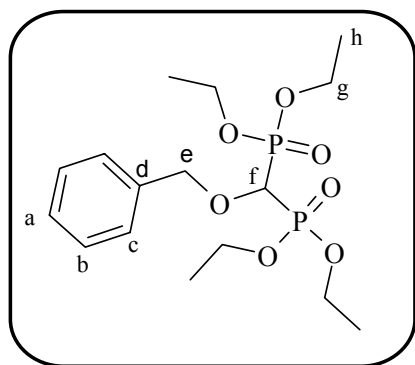
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.26 (d, J=2.9Hz, C_g) ; 16.29 (d, J=2.9Hz, C_g) ; 16.36 (d, J=2.9Hz, C_g) ; 16.39 (d, J=2.9Hz, C_g) ; 63.50 (d, J=3.2Hz, C_f) ; 63.53 (d, J=3.2Hz, C_f) ; 63.87 (d, J=3.2Hz, C_f) ; 63.90 (d, J=3.2Hz, C_f) ; 72.35 (t, J=157Hz, C_e) ; 116.23 (C_c) ; 122.64 (C_a) ; 129.45 (C_b) ; 158.71 (t, J=4.5Hz, C_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 14.51 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 381 (100%, [M+1]⁺).

IR (NaCl) : ν 3504, 2984, 1255, 1027, 976 cm⁻¹

▪ **7** : Benzyloxy-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 394 g.mol⁻¹

Rdt = 73 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.29 (t, J=7.2Hz, 6H_h) ; 1.31 (t, J=7.2Hz, 6H_h); 4.04 (t, J=17.8Hz, 1H_f); 4.08-4.20 (m, 8H_g); 4.80 (s, 2H_e); 7.26-7.38 (m, 5H_{a,b,c}) .

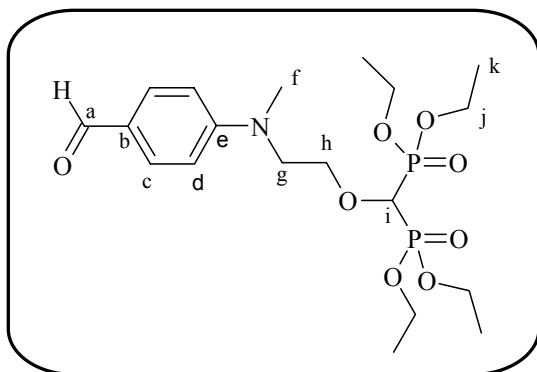
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.32-16.41 (m, C_h); 63.16 (d, J=3Hz, C_g); 63.19 (d, J=3Hz, C_g); 63.31(d, J=3Hz, C_g); 63.34 (d, J=3Hz, C_g); 71.50 (t, J=157Hz, C_f); 75.58 (t, J=5Hz, C_e); 128.16 (C_a); 128.26 (C_c); 128.67 (C_b); 136.34 (C_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.09 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) *m/z* : 395 (100%, [M+1]⁺).

IR (NaCl) : ν 3501, 2984, 1256, 1026, 975 cm⁻¹

▪ **8** : [2-[(4-formyl-phenyl)-methyl-amino]-ethoxy]-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 465 g.mol⁻¹

Rdt = 47 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.23 (t, J=7.2Hz, 6H_k) ; 1.26 (t, J=7.2Hz, 6H_k); 3.08 (s, 3H_f); 3.65 (t, J=5.4Hz, 2H_h); 3.89 (t, J=18Hz, 1H_i); 3.95 (t, J=5.4Hz, 2H_g); 4.06-4.18 (m, 8H_j); 6.69 (d, J=8.8Hz, 2H_d); 7.67 (d, J=8.8Hz, 2H_c); 9.68 (s, 1H_a).

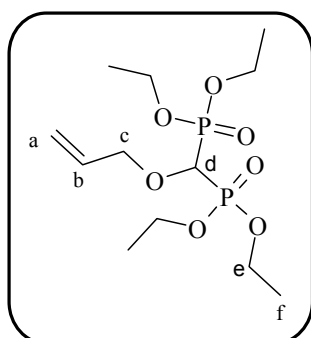
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.30-16.35 (m, C_k); 39.03 (C_f); 51.68 (C_g); 63.18-63.32 (m, C_j); 71.97(t, J=4.5Hz, C_h); 73.53 (t, J=157Hz, C_i); 110.93 (C_d); 125.21 (C_b); 131.90 (C_e); 153.36 (C_e); 190.09 (C_a).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 15.72 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) *m/z* : 466 (100%, [M+1]⁺).

IR (NaCl) : ν 3480, 2984, 1665, 1597, 1557, 1529, 1386, 1249, 1170, 1028, 975 cm⁻¹

▪ **9** : Allyloxy-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 344 g.mol⁻¹

Rdt = 81 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.30 (t, J=6.8Hz, 12H_f); 4.06-4.25 (m, 2H_c, 1H_d, 8H_e); 5.19-5.3 (m, 2H_a); 5.79-5.88 (m, 1H_b).

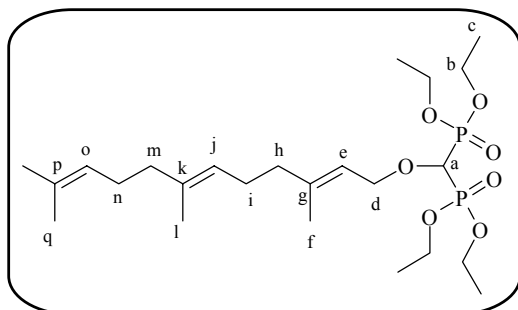
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.24-16.31 (C_f); 63.29 (d, J=3Hz, C_e); 63.32 (d, J=3Hz, C_e); 63.52 (d, J=3Hz, C_e); 63.55 (d, J=3Hz, C_e); 70.87 (t, J=157Hz, C_d); 74.72 (t, J=4.7Hz, C_c); 119.19 (C_a); 133.13 (C_b).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 16.29 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 345 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

IR (NaCl) : ν 3483; 2986; 1258; 1163; 1030; 978 cm^{-1}

▪ **10** : Farnesyloxy--méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



$M = 508 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 37 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I_2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 12H_c) ; 1.56 (s, 6H_q); 1.64 (s, $6\text{H}_{f,l}$); 1.91-1.95 (m, 2H_n); 1.99-2.10 (m, $6\text{H}_{h,i,m}$); 3.99 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 1H_a); 4.16-4.26 (m, 8H_b); 4.30 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_d); 5.03-5.08 (m, $2\text{H}_{j,o}$); 5.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H_e).

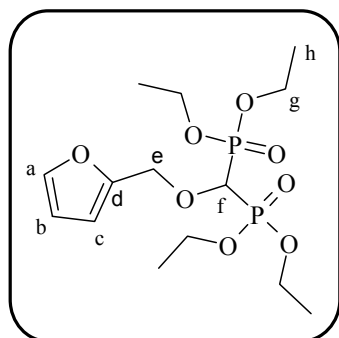
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 15.86 (C_q); 16.33-16.41 (m, C_o); 17.56 ($\text{C}_{f,l}$); 25.58 (C_n); 26.21 (C_m); 26.60 (C_i); 39.58 (C_h); 63.06 (d, $J=6\text{Hz}$, C_b); 63.09 (d, $J=6\text{Hz}$, C_b); 63.28 (d, $J=6\text{Hz}$, C_b); 63.31 (d, $J=6\text{Hz}$, C_b); 69.90 (t, $J=4.7\text{Hz}$, C_d); 70.62 (t, $J=157\text{Hz}$, C_a); 119.28 (C_e); 123.54 (C_j); 124.17 (C_o); 131.19 (C_p); 135.33 (C_k); 142.83 (C_g).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 16.52 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 509 $[\text{M}+1]^+$.

IR (NaCl) : ν 2981, 2930, 1257, 1023, 973 cm^{-1}

▪ **11** : (furan-2-ylméthoxy)-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



$M = 384 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 39 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I_2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_h) ; 1.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_h); 4.10 (t, $J=17.2\text{Hz}$, 1H_f); 4.10-4.24 (m, 8H_g); 4.77 (s, 2H_e); 6.34 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H_c); 6.40 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H_b); 7.41 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H_a).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 16.30-16.41 (m, C_h); 63.17 (d, $J=3\text{Hz}$, C_g); 63.20 (d, $J=3\text{Hz}$, C_g); 63.42 (d, $J=3\text{Hz}$, C_g); 63.46 (d, $J=3\text{Hz}$, C_g); 66.11 (t, $J=5.2\text{Hz}$, C_e); 70.15 (t, $J=157\text{Hz}$, C_f); 110.35 (C_c); 111.47 (C_b); 143.37 (C_a); 149.92 (C_d).

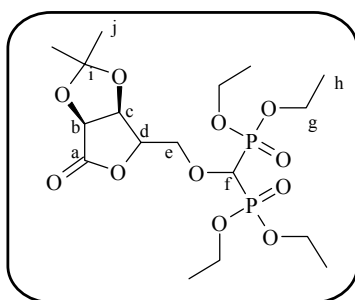
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 15.93 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 385 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

IR (NaCl) : ν 3490, 2985, 1253, 1024, 975 cm^{-1}

HRMS : $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{NaP}_2$ calculé : 407.1001 m/z . trouvé : 407.1014 m/z

▪ **12** : (2,2-diméthyl-6-oxo-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-ylméthoxy)-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 474 g.mol⁻¹

Rdt = 58 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.27-1.34 (m, 12H_b, 3H_j) ; 1.41 (s, 3H_j) ; 3.85 (dd, J=18Hz, J=16Hz, 1H_f) ; 3.96-4.03 (m, 2H_e) ; 4.06-4.22 (m, 8H_g) ; 4.59 (s, 1H_b) ; 4.77 (d, J=5.6Hz, 1H_g) ; 4.80 (d, J=5.6Hz, 1H_c).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.66-16.78 (m, C_h) ; 23.91 (C_j) ; 27.06 (C_j) ; 63.67 (d, J=6.6Hz, C_g) ; 63.79 (d, J=6.6Hz, C_g) ; 64.02 (d, J=6.6Hz, C_g) ; 73.50 (dd, J=3.7Hz, J=5.7Hz, C_e) ; 73.89 (t, J=157Hz, C_f) ; 75.80 (C_e) ; 78.39 (C_d) ; 80.82 (C_b) ; 113.48 (C_i) ; 174.38 (C_a).

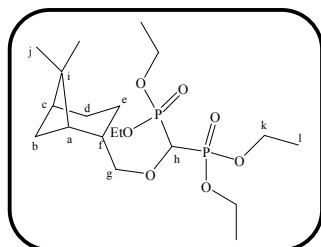
³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 14.41(d, J=28Hz, 1P) ; 15.89 (d, J=28Hz, 1P).

MS (ESI/TOF) m/z : 475 [M+1]⁺.

IR (NaCl) : ν 3483 ; 2987 ; 1787 ; 1386 ; 1257 ; 1176 ; 1039 ; 974 cm⁻¹.

HRMS : C₁₇H₃₂O₁₁NaP₂ calculé : 497.1318 m/z . trouvé : 497.1326 m/z

▪ **13** : (6,6-diméthyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ylméthoxy)-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 440 g.mol⁻¹

Rdt = 66 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 0.79 (s, 3H_j) ; 1.15 (s, 3H_j) ; 1.23-1.29 (m, 2H) ; 1.31 (t, J=7.2Hz, 6H_l) ; 1.32 (t, J=7.2Hz, 6H_l) ; 1.58 (m, J=8Hz, 1H) ; 1.67-1.76 (m, 2H) ; 1.80-1.82 (m, 1H) ; 1.86-1.88 (m, 1H) ; 1.96-1.99 (m, 1H) ; 2.28 (qt, J=7.6Hz, 1H) ; 3.51 (d, J=7.2Hz, 2H_g) ; 3.85 (t, J=17.8Hz, 1H_h) ; 4.10-4.21 (m, 8H_k).

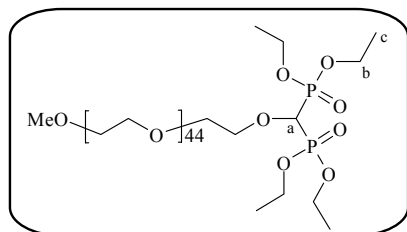
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.30-16.41 (m, C_l) ; 18.08 ; 20.04 ; 23.44 ; 23.96 ; 26.52 ; 35.97 ; 38.97 ; 40.74 ; 42.22 ; 62.97-63.17 (m, C_k) ; 73.47 (t, J=157Hz, C_h) ; 79.15 (t, J=4.3Hz, C_g).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.21 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 441 [M+1]⁺.

IR (NaCl) : ν 3470 ; 2983 ; 2912 ; 2239 ; 1252 ; 1164 ; 1027 ; 976 cm⁻¹.

▪ **14** : PEG-fonctionnalisé



Rdt = 27 %

Eluant = DCM/MeOH 8/2

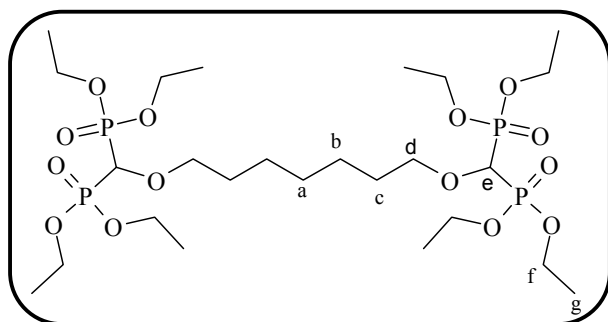
Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.33 (t, J=7.2Hz, 12H_c) ; 3.55 (s, 3H, OMe); 3.56-3.72 (m, 176H); 3.79 (t, J=4.8Hz, 2H); 3.91 (t, J=4.8Hz, 2H); 4.08 (t, J=17.6Hz, 1H_a); 4.18-4.26 (m, 8H_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.4-16.44 (m, C_c); 58.96; 63.23 (d, J=3Hz, C_b); 63.26 (d, J=3Hz, C_b); 63.33 (d, J=3Hz, C_b); 63.36 (d, J=3Hz, C_b); 70.31-70.62 (m); 71.84; 73.43 (t, J=157Hz, C_a).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 15.99 (s, 2P).

▪ **15** : [{7-[Bis-(diéthoxy-phosphoryl)-méthoxy]-heptyloxy}-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 704 g.mol⁻¹

Rdt = 86 %

Eluant = Acétone/MeOH 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

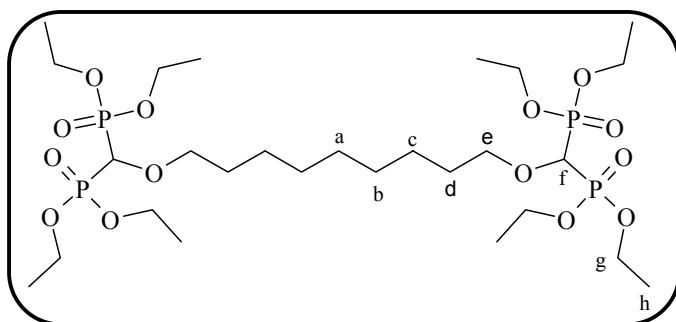
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.29-1.33 (m, 2H_a, 4H_b); 1.31 (t, J=6.8Hz, 12H_g); 1.54-1.56 (m, 4H_c); 3.70 (t, J=6.6Hz, 4H_d); 3.86 (t, J=17.6Hz, 1H_e); 4.11-4.21 (m, 16H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.25-16.37 (m, C_g); 25.73 (C_c); 29.40 (C_a); 29.63 (C_b); 63.1 (d, J=3Hz, C_f); 63.16 (d, J=3Hz, C_f); 63.24 (d, J=3Hz, C_f); 63.27 (d, J=3Hz, C_f); 73.31 (t, J=157Hz, C_d); 75.19 (t, J=5Hz, C_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.19 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 705 (100%, [M+1]⁺).

▪ **16** : [{9-[Bis-(diéthoxy-phosphoryl)-méthoxy]-nonyloxy}-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 732 g.mol⁻¹

Rdt = 71%

Eluant = Acétone/MeOH 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

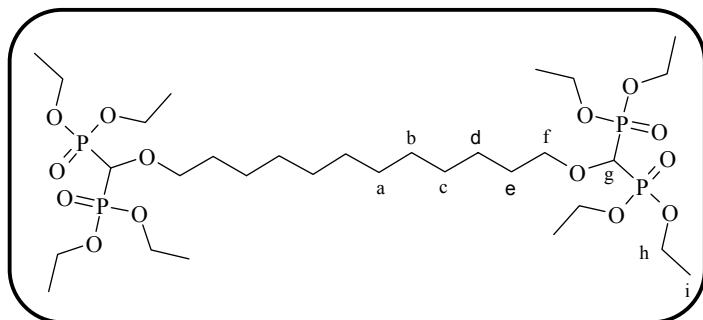
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.23-1.25 (m, 2H_a, 4H_b); 1.30-1.35 (m, 4H_c); 1.32 (t, J=6.8Hz, 24H_h); 1.53-1.61 (m, 4H_d); 3.71 (t, J=6.6Hz, 4H_e); 3.88 (t, J=17.6Hz, 2H_f); 4.15-4.24 (m, 16H_g).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.29-16.40 (m, C_h); 25.75 (C_c); 29.41 (C_a); 29.63 ; 29.70; 63.14 (d, J=3Hz, C_g); 63.17 (d, J=3Hz, C_g); 63.24 (d, J=3Hz, C_g); 63.27 (d, J=3Hz, C_g); 73.36 (t, J=157Hz, C_f); 75.19 (t, J=5Hz, C_e).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.21(s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 755 (100%, [M+23]⁺).

▪ **17** : [{12-[Bis-(diethoxy-phosphoryl)-methoxy]-dodecyloxy}-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 774 g.mol⁻¹

Rdt = 50 %

Eluant = Acétone/MeOH 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

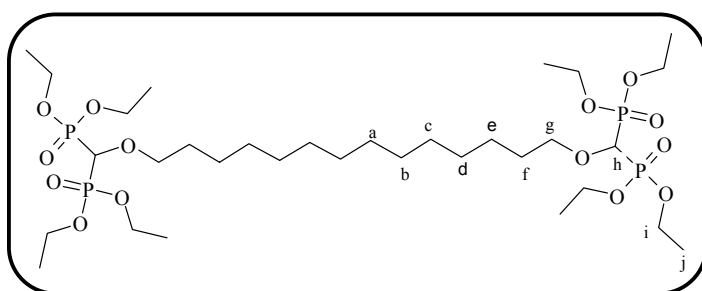
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.19-1.25 (m, 12H_{a,b,c}); 1.30-1.35 (m, 4H_d); 1.32 (t, J=6.8Hz, 24H_i); 1.53-1.60 (m, 4H_e); 3.70 (t, J=6.6Hz, 4H_f); 3.87 (t, J=17.6Hz, 2H_g); 4.12-4.29 (m, 16H_h).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.26-16.40 (m, C_i); 25.74; 29.28; 29.48; 29.49; 29.62; 63.12 (d, J=3Hz, C_h); 63.15 (d, J=3Hz, C_h); 63.23 (d, J=3Hz, C_h); 63.27 (d, J=3Hz, C_h); 73.35 (t, J=157Hz, C_g); 75.19 (t, J=5Hz, C_f).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.20(s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 797(100%, [M+23]⁺).

▪ **18** : [{14-[Bis-(diethoxy-phosphoryl)-methoxy]-tetradecyloxy}-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 802 g.mol⁻¹

Rdt = 65 %

Eluant = Acétone/MeOH 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

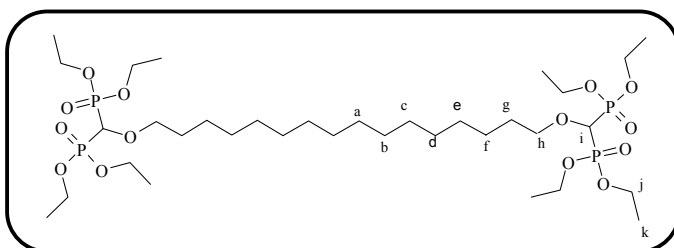
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.19-1.25 (m, 16H_{a,b,c,d}); 1.30-1.35 (m, 4H_e); 1.34 (t, J=6.8Hz, 24H_j); 1.54-1.61 (m, 4H_f); 3.73 (t, J=6.6Hz, 4H_g); 3.90 (t, J=17.6Hz, 2H_h); 4.18-4.29 (m, 16H_i).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.35-16.44 (m, C_j); 25.77; 29.32; 29.51; 29.54; 29.59; 29.64; 63.12 (d, J=3Hz, C_i); 63.15 (d, J=3Hz, C_i); 63.23 (d, J=3Hz, C_i); 63.27 (d, J=3Hz, C_i); 73.39 (t, J=157Hz, C_h); 75.23 (t, J=5Hz, C_g).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.24 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 825 (100%, [M+23]⁺).

▪ **19** : [{16-[Bis-(diethoxy-phosphoryl)-methoxy]-hexadecyloxy}-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 830 g.mol⁻¹

Rdt = 68 %

Eluant = Acétone/MeOH 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

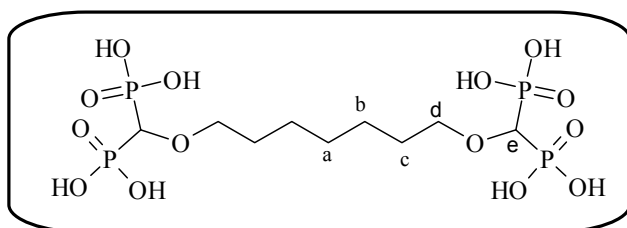
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.19-1.28 (m, 20H_{a,b,c,d,e}); 1.30-1.35 (m, 4H_f); 1.34 (t, J=6.8Hz, 24H_k); 1.54-1.62 (m, 4H_g); 3.73 (t, J=6.6Hz, 4H_h); 3.90 (t, J=17.6Hz, 2H_i); 4.18-4.29 (m, 16H_j).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.35-16.44 (m, C_k); 25.76; 29.31; 29.51; 29.54; 29.60; 29.64; 63.13 (d, J=3Hz, C_j); 63.16 (d, J=3Hz, C_j); 63.25 (d, J=3Hz, C_j); 63.28 (d, J=3Hz, C_j); 73.38 (t, J=157Hz, C_i); 75.22 (t, J=5Hz, C_h).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.24 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 853 (100%, [M+23]⁺).

▪ **20** : Acide [7-(Bisphosphono-méthoxy)-heptyloxy]-méthylène-1,1-bisphosphonique



M = 480 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %

Solide blanc

A une solution de DL396 (109 mg, 0.155 mmol) dans 15mL de CH₃CN, est additionné le Me₃SiBr (0.240mL, 1.86 mmol) sous argon. La solution est agitée 3 heures à reflux. Puis 2mL d'eau est additionnée, et la solution est agitée 15mn, avant d'être évaporée.

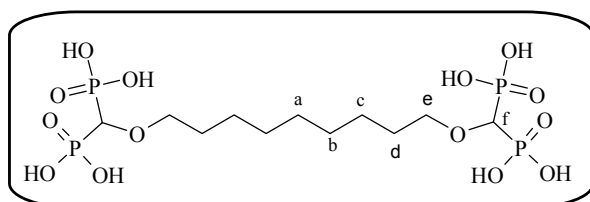
¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 1.37-1.40 (m, 2H_a, 4H_b); 1.61-1.65 (m, 4H_c); 3.76 (t, J=6.6Hz, 4H_d); 3.87 (t, J=17.6Hz, 1H_e).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 25.60 (C_c); 29.32 (C_a); 29.55 (C_b); 73.33 (t, J=153Hz, C_d); 75.19 (C_d).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 15.65(s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 481 (100%, [M+1]⁺).

▪ **21** : Acide [9-(Bisphosphono-méthoxy)-nonyloxy]-méthylène-1,1-bisphosphonique



M = 508 g.mol⁻¹

Rdt = 95 %

Solide blanc

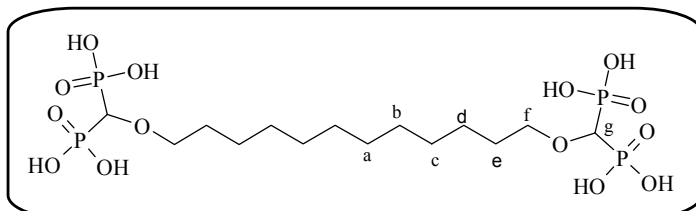
¹H NMR (400 MHz, D₂O) (δ ppm) : 1.12-1.21 (m, 10H_{a,b,c}); 1.42-1.47 (m, 4H_d); 3.61 (t, J=6.6Hz, 4H_e); 3.76 (t, J=17.6Hz, 1H_f).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) (δ ppm) : 25.75 (C_c); 29.37 (C_a); 29.61 ; 29.66; 73.35 (t, $J=153\text{Hz}$, C_f); 75.24 (t C_e).

^{31}P NMR (160 MHz, D_2O) (δ ppm) : 15.39(s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 509 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **22** : Acide [12-(Bisphosphono-methoxy)-dodecyloxy]-méthylène-1,1-bisphosphonique



$M = 550 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 93 %

Solide blanc

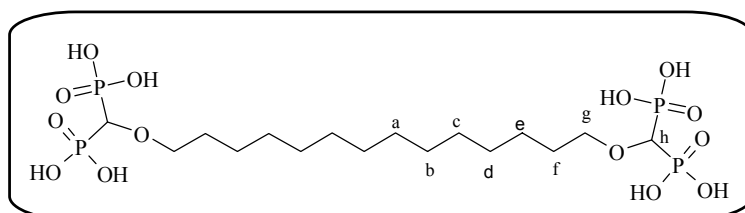
^1H NMR (400 MHz, D_2O) (δ ppm) : 1.19-1.25 (m, 16 $\text{H}_{\text{a,b,c,d}}$); 1.53-1.60 (m, 4 H_e); 3.70 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 4 H_f); 3.87 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 2 H_g).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) (δ ppm) : 25.74 (C_a); 29.32; 29.53; 29.55; 29.61; 73.30 (t, $J=153\text{Hz}$, C_g); 75.19 (C_f).

^{31}P NMR (160 MHz, D_2O) (δ ppm) : 15.89 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 573 (100%, $[\text{M}+23]^+$).

▪ **23** : Acide [14-(Bisphosphono-méthoxy)-tetradecyloxy]-méthylène-1,1-bisphosphonique



$M = 578 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 90 %

Solide blanc

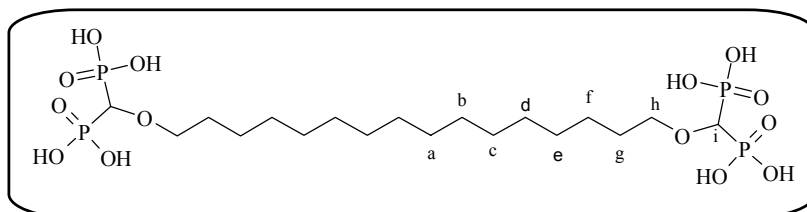
^1H NMR (400 MHz, D_2O) (δ ppm) : 1.20-1.24 (m, 16 $\text{H}_{\text{a,b,c,d}}$); 1.30-1.37 (m, 4 H_e); 1.53-1.61 (m, 4 H_f); 3.68 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 4 H_g); 3.87 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 2 H_h).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) (δ ppm) : 25.77; 29.33; 29.49; 29.55; 29.62; 29.66; 73.37 (t, $J=153\text{Hz}$, C_h); 75.19 (C_g).

^{31}P NMR (160 MHz, D_2O) (δ ppm): 15.88 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 601 (100%, $[\text{M}+23]^+$).

▪ **24** : Acide [16-(Biphosphono-méthoxy)-hexadecyloxy]-méthylène-1,1-bisphosphonique



$M = 606 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 95 %

Solide blanc

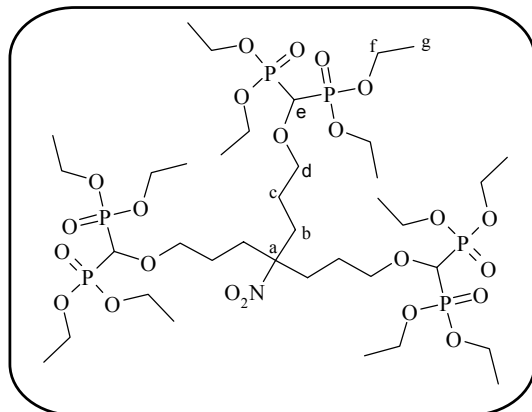
^1H NMR (400 MHz, D_2O) (δ ppm) : 1.19-1.25 (m, 20 $\text{H}_{\text{a,b,c,d,e}}$); 1.29-1.35 (m, 4 H_f); 1.52-1.63 (m, 4 H_g); 3.69 (t, $J=6\text{Hz}$, 4 H_h); 3.91 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 2 H_i).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) (δ ppm) : 25.7; 29.35; 29.51; 29.55; 29.62; 29.66; 73.31 (t, $J=153\text{Hz}$, C_i); 75.21 (C_h).

^{31}P NMR (160 MHz, D_2O) (δ ppm) : 15.86 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 607 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **25** : Ligand tripodal protégé



$M = 1093 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 82 %

Eluant = Acétone/DCM 8/2

Huile jaune claire / révélation I_2

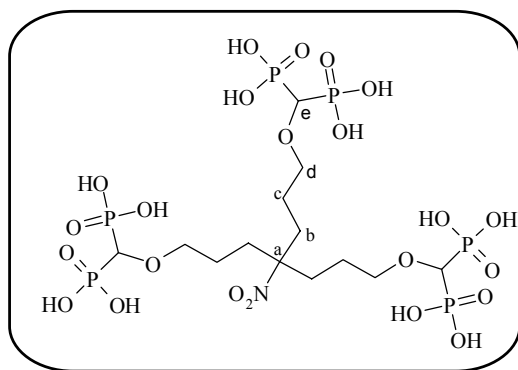
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.24 (t, $J=6\text{Hz}$, 36H_g); 1.36-1.45 (m, 6H_b); 1.88-1.93 (m, 6H_c); 3.64 (t, $J=6\text{Hz}$, 6H_d); 3.78 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 3H_e); 4.09-4.14 (m, 24H_f).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 16.26-16.32 (m, C_g); 24.04 (C_b); 31.92 (C_c); 63.10-63.16 (m, C_f); 73.43 (t, $J=157\text{Hz}$, C_e); 74.11 (t, $J=4.7\text{Hz}$, C_d); 93.62 (C_a).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 15.85 (s, 6P).

MS (ESI/TOF) m/z : 1094 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **27** : Ligand tripodal déprotégé



$M = 757 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 90 %

Solide blanc

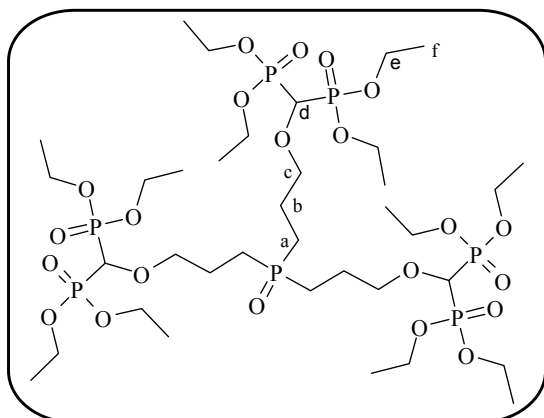
^1H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 1.52-1.60 (m, 6H_b); 2.03-2.11 (m, 6H_c); 3.77 (t, $J=6\text{Hz}$, 6H_d); 3.97 (t, $J=17.6\text{Hz}$, 3H_e).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm) : 23.66 (C_b); 31.91 (C_c); 73.48 (t, $J=153\text{Hz}$, C_e); 73.87 (C_d); 92.25 (C_a).

^{31}P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm) : 15.20 (s, 6P).

MS (ESI/TOF) m/z : 758 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **28** : Oxyde de tri[3-[bis-(diéthoxy-phosphoryl)-méthoxy]-propyl] de phosphine



M = 1082 g.mol⁻¹

Rdt = 80 %

Eluant = Acétone/DCM 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.28 (t, J=7.2Hz, 36H_f); 1.68-1.76 (m, 6H_b); 1.78-1.84 (m, 6H_a); 3.75 (t, J=5.6Hz, 6H_c); 3.84 (t, J=17.6Hz, 3H_d); 4.14-4.17 (m, 24H_e).

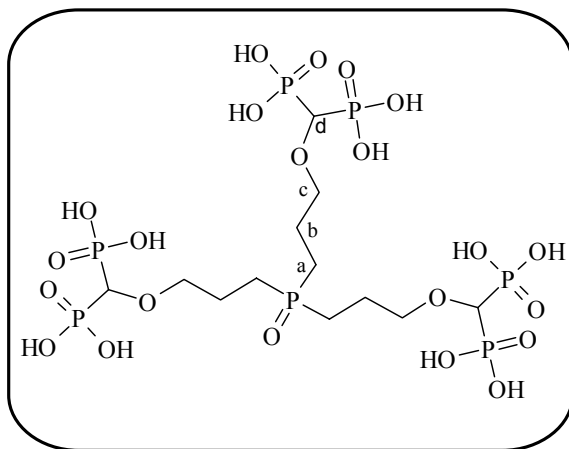
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.24-16.40 (m, C_f); 22.06 (d, J=3Hz, C_b); 24.67 (d, J=66.5Hz, C_a); 63.15-63.17 (m, C_e); 73.36 (t, J=157.3Hz, C_d); 74.65-75.06 (m, C_c).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 15.92 (s, 6P); 47.82 (s, 1P).

MS (ESI/TOF) m/z: 1105 (100%, [M+23]⁺).

IR (NaCl) : ν 3424; 2991; 1644; 1232; 1028 cm⁻¹

▪ **29** : Oxyde de tri[3-[bisphosphono-méthoxy]-propyl] de phosphine



M = 746 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %

Solide blanc

¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 1.88-1.96 (m, 6H_b); 2.05-2.17 (m, 6H_a); 3.72-3.92 (m, 6H_c, 3H_d).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm) : 21.51 (C_b); 22.99 (d, J=65Hz, C_a); 73.36 (t, J=157.3Hz, C_d); 73.6-74.01 (m, C_c).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 15.31 (s, 6P); 63.69 (s, 1P).

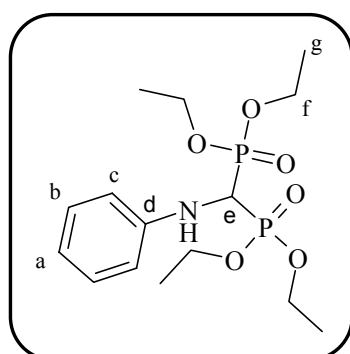
MS (ESI/TOF) m/z: 747 (100%, [M+1]⁺).

2) Insertion dans une liaison NH :

Procédure générale :

A une solution de diazo bisphosphonate **2** (100 mg, 0.318 mmol) et d'amine (0.350 mmol) dans 6 mL de toluène anhydre, est ajouté le $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$ (2 mg, 0.003 mmol). Le mélange est placé à reflux 12h, puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

▪ **30** : Phénylamino-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 379g.mol⁻¹
Rdt = 80 %
Eluant = Acétone/DCM 6/4
Huile jaune claire

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.22 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 1.27 (t, J=7.2Hz, 6H_g); 3.79 (s, NH); 4.05-4.23 (m, 9H_{f,e}); 6.68 (d, J=8Hz, 2H_c); 6.75 (t, J=7.2Hz, 1H_a); 7.16 (t, J=8Hz, 2H_b).

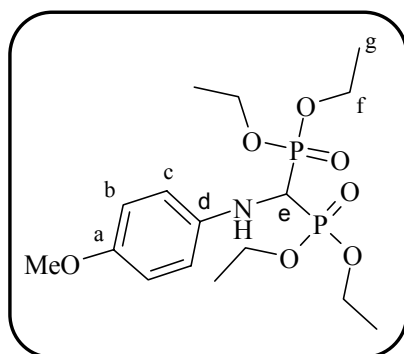
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.23-16.31(m,C_g); 50.37 (t, J=147.3Hz, C_e); 63.21 (C_f); 63.65 (C_f); 113.70 (C_c); 118.94 (C_a); 129.14 (C_b); 146.12 (C_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 17.7 (s, 2P).

IR (NaCl) : ν 3292; 2983; 1604; 1257; 1235; 1024; 981 cm⁻¹

MS (ESI/TOF) m/z: 380 (100%, [M+1]⁺).

▪ **31** : (4-méthoxy-phényl)amino-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 409 g.mol⁻¹
Rdt = 87 %
Eluant = Acétone/DCM 6/4
Huile jaune claire

¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ ppm) : 1.11 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 1.17 (t, J=7.2Hz, 6H_g); 3.62 (s, 3H); 3.94-4.09 (m, 8H_f); 4.39 (dt, ²JH-P=22.8Hz; ³JNH-H=10.8Hz, 1H); 5.24 (dt, ³JNH-P=3Hz; ³JNH-H=10.8Hz, NH); 6.68 (d, J=8.8Hz, 2H); 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.24-16.38 (m,C_g); 51.72 (t, J=147Hz, C_e); 55.59 (OMe); 63.15 (d, J=3.5Hz,C_f); 63.18 (d, J=3.5Hz, C_f); 63.62 (d, J=3.5Hz, C_f); 63.65 (d, J=3.5Hz, C_f); 114.64 (C_c); 115.28 (C_b); 140.37 (C_d); 153.06 (C_a).

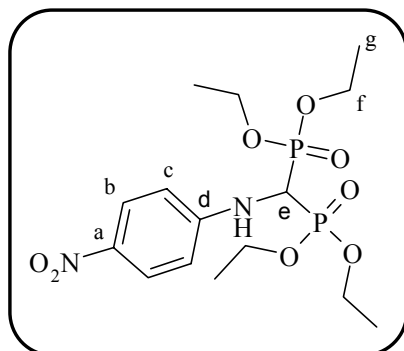
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 17.99 (s, 2P).

IR (NaCl) : ν 3491; 2984; 1514; 1243; 1026; 974 cm^{-1}

MS (ESI/TOF) m/z : 432 (100%, $[\text{M}+23]^+$).

HRMS : $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{NaP}_2$ calculé : 432.1317 m/z . trouvé : 432.1331 m/z

▪ **32** : (4-nitro-phényl)amino-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



$M = 424 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 76 %

Eluant = Acétone/DCM 6/4

Huile jaune claire

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_g) ; 1.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_g); 4.08-4.31(m, $9\text{H}_{f,e}$); 4.99-5.02 (m, NH); 6.68(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 8.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H).

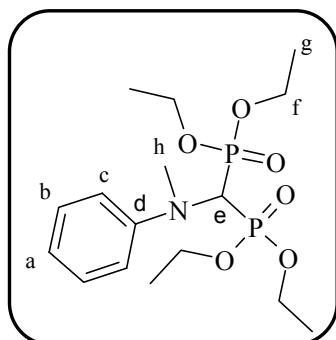
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 16.28-16.39(m, C_g); 49.39 (t, $J=147.2\text{Hz}$, C_e); 63.65 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 63.68 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 63.83 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 63.86 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 112.16(C_c); 126.04(C_b); 139.34 (C_a); 151.34(t, $J=4\text{Hz}$, C_d).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 16.38 (s, 2P).

IR (NaCl) : ν 3269; 2982; 1597; 1476; 1315; 1287; 1235; 1022; 960 cm^{-1}

MS (ESI/TOF) m/z : 425 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **33** : Méthyl-phénylamino-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



$M = 393 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 66 %

Eluant = Acétone/DCM 6/4

Huile jaune claire

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_g) ; 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_g); 3.17(s, 3H_h); 4.06-4.21 (m, 8H_f); 4.61 (t, $J=25.6\text{Hz}$, 1H_e); 6.79 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H_a); 6.85 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H_c); 7.23 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H_b).

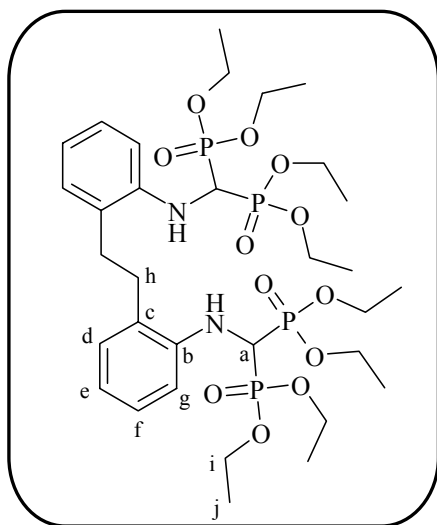
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 16.23-16.37 (m, C_g); 35.82 (C_h) ; 56.84 (t, $J=146\text{Hz}$, C_e); 62.89 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 62.92 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 63.14 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 63.16 (d, $J=3.5\text{Hz}$, C_f); 113.73 (C_c); 118.35 (C_a); 129.03 (C_b); 149.72 (C_d).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 17.83 (s, 2P).

IR (NaCl) : ν 3490; 2984; 1599 ; 1504; 1257; 1024; 974 cm^{-1}

MS (ESI/TOF) m/z : 394 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **34** : [{2-[2-(2-[(Bis-(diéthoxy-phosphoryl)-méthyl)-amino]-phényl)-éthyl]-phénylamino}-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 784 g.mol⁻¹
 Rdt = 52 %
 Eluant = Acétone/DCM 8/2
 Huile jaune claire

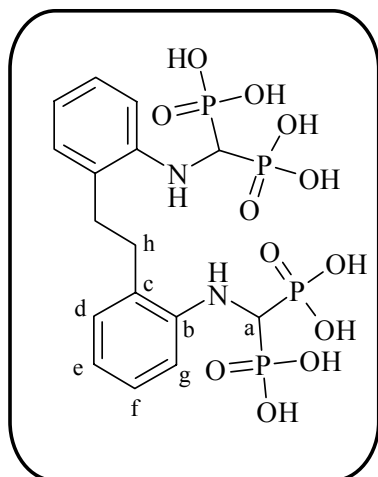
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.19 (t, J=7.2Hz, 12H_j) ; 1.21 (t, J=7.2Hz, 12H_i); 2.76 (s, 4H_h); 4.07-4.23 (m, 18H_{i,a}); 6.65 (t, J=7.2Hz, 2H_e); 6.68 (d, J=7.2Hz, 2H_g) ; 7.01 (d, J=7.2Hz, 2H_d); 7.08 (t, J=7.2Hz, 2H_e).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.20 (d, J=3Hz, C_j); 16.23 (d, J=3Hz, C_j); 16.29 (d, J=3Hz, C_j); 16.32 (d, J=3Hz, C_j); 30.64 (C_h); 50.34 (t, J=147.1Hz, C_a); 63.14 (d, J=3.5Hz, C_i); 63.18 (d, J=3.5Hz, C_i); 63.61 (d, J=3.5Hz, C_i); 63.63 (d, J=3.5Hz, C_i) ; 111.53 (C_e); 118.73 (C_g); 126.19 (C_e); 127.30 (C_f); 129.65 (C_d); 143.53 (t, J=3.9Hz, C_b)

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.90 (s, 4P).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 785 (100%, [M+1]⁺).

▪ **35** : Acide [{2-[2-(2-[(Bisphosphono)-méthyl)-amino]-phényl)-éthyl]-phénylamino}-méthylène-1,1-bisphosphonique



M = 560 g.mol⁻¹
 Rdt = 96 %
 Solide blanc

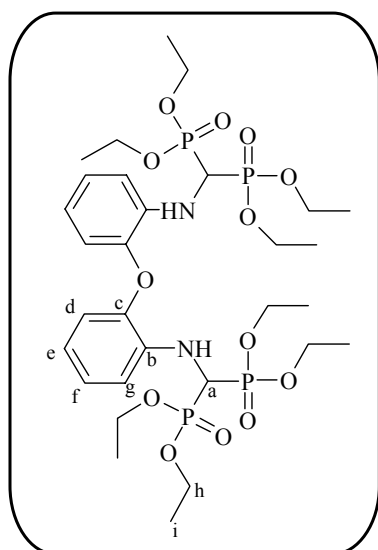
¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 2.93 (s, 4H_h); 4.33 (t, J=21.6Hz, 2H_a); 6.74(t, J=7.2Hz, 2H_e); 6.85 (d, J=7.2Hz, 2H_g); 7.12 (t, J=7.2Hz, 2H_f); 7.19 (d, J=7.2Hz, 2H_d).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 30.3 (C_h); 50.57 (t, J=144Hz, C_a); 111.49 (C_e); 118.98 (C_g); 126.86 (C_e); 128.91 (C_f); 129.03 (C_d); 143.66 (C_b).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 16.77 (s, 4P).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 561 (100%, [M+1]⁺).

▪ **36** : [[2-(2-{[Bis-(diéthoxy-phosphoryl)-méthyl]-amino}-phénoxy)-phénylamino]-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 772 g.mol⁻¹
 Rdt = 50 %
 Eluant = Acétone/DCM 8/2
 Huile jaune claire

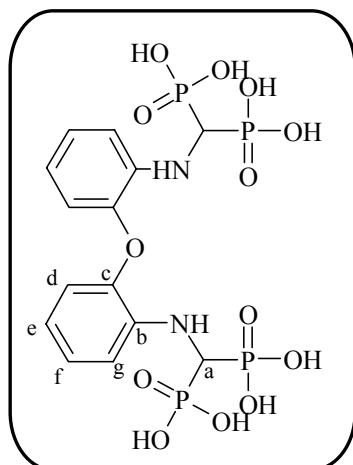
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.23 (t, J=7.2Hz, 12H_i) ; 1.25 (t, J=7.2Hz, 12H_i); 4.09-4.29 (m, 18H_{h,a}); 6.62 (t, J=7.2Hz, 2H_e); 6.67 (d, J=7.2Hz, 2H_g); 6.89 (d, J=7.2Hz, 2H_d); 6.98 (t, J=7.2Hz, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.24 (d, J=3Hz, C_i); 16.27 (d, J=3Hz, C_i); 16.31 (d, J=3Hz, C_i); 16.33 (d, J=3Hz, C_i); 50.19 (t, J=147.4Hz, C_a); 63.19 (d, J=3.5Hz, C_h); 63.22 (d, J=3.5Hz, C_h); 63.67 (d, J=3.5Hz, C_h); 63.70 (d, J=3.5Hz, C_h) ; 112.22 (C_g); 118.23(C_e); 118.46 (C_d); 124.25 (C_f); 138.10 (t, J=4.3Hz, C_b); 144.86 (C_c).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.39 (s, 4P).

MS (ESI/TOF) m/z: 773 (100%, [M+1]⁺).

▪ **37** : Acide [[2-(2-{[Bisphosphono-méthyl]-amino}-phénoxy)-phénylamino]-méthylène-1,1-bisphosphonique



M = 548 g.mol⁻¹
 Rdt = 96 %

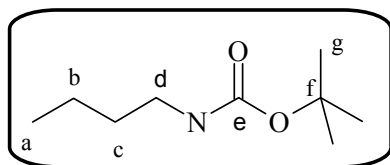
¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 4.31 (t, J=21.6Hz, 2H_a) ; 6.74 (t, J=7.2Hz, 2H_e); 6.86 (d, J=7.2Hz, 2H_g); 6.99-7.08 (m, 4H_{d,f}).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 50.68 (t, J=144Hz, C_a); 112.86 (C_g); 116.99 (C_e); 117.99 (C_d); 126.09 (C_f); 137.83 (C_b); 143.85 (C_c).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 16.20 (s, 4P).

MS (ESI/TOF) m/z: 549 (100%, [M+1]⁺).

▪ **38** : tert-butyl carbamate de butyle



M = 173 g.mol⁻¹

Rdt = 85 %

Huile jaune claire / révélation I₂

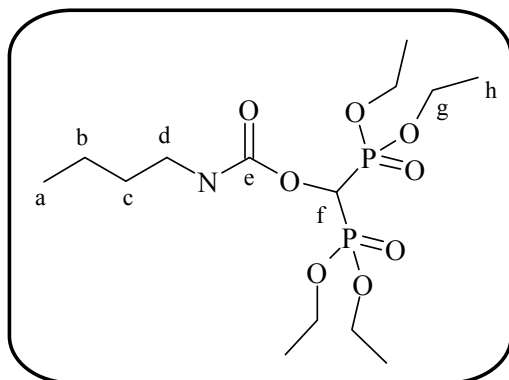
La butylamine (2mL , 2.1 mmols) et Boc₂O (6.8 g, 3.2 mmols) sont mis en solution dans 10 mL de CH₃CN anhydre. La TEA (290 μL, 2.1 mmols) y est ajouté, puis le mélange est agité 1 nuit à t.a. sous Ar, à l'abri de la lumière. Le mélange est concentré, puis extrait au DCM. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 0.83 (t, J=7.2Hz, 3H_a) ; 1.18-1.30 (m, 2H_b) ; 1.33-1.4 (m, 2H_c) ; 1.36 (s, 9H_g) ; 3.09 (t, J=6.8Hz, 2H_d) ; 4.54 (s, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.23-16.31 (m, C_g) ; 50.37 (t, J=147.3Hz, C_e) ; 63.21 (C_f) ; 63.65 (C_f) ; 113.70 (C_c) ; 118.94 (C_a) ; 129.14 (C_b) ; 146.12 (C_d).

MS (ESI/TOF) m/z: 174 (100%, [M+1]⁺).

▪ **39** : Butylcarbamoyloxy-méthylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M = 403 g.mol⁻¹

Rdt = 66 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H_a) ; 1.27-1.35 (m, 14H_{h,b}) ; 1.42-1.54(m, 2H_c) ; 3.20 (qd, J=7Hz, 2H_d) ; 4.15-4.28 (m, 8H) ; 5.09 (t, J=5.2Hz, NH) ; 5.60 (t, J=18Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 13.54 (C_a) ; 16.18-16.32 (m, C_h) ; 19.66 (C_b) ; 41.19 (C_c) ; 63.52-63.64 (m, C_g) ; 63.52 (t, J= 157.7Hz, C_f) ; 154.21 (t, J=5Hz, C_e).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 14.39 (s, 2P).

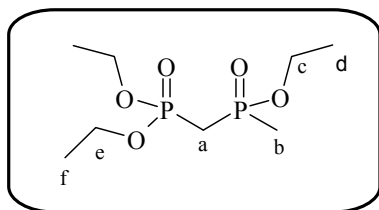
IR (NaCl) : ν 3283 ; 2983 ; 1738 ; 1540 ; 1254 ; 1028 ; 979 cm⁻¹

MS (ESI/TOF) m/z: 426 (100%, [M+23]⁺).

II- Préparation de ligands bidentate phosphonate/phosphinate

1) .Connection du motif phosphonate/phosphinate par le carbone centrale

▪ **40** : (Ethoxy-méthyl-phosphinoylméthyl)-phosphonate de diéthyle



$$M = 258 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{Rdt} = 69 \%$$

Huile jaune claire

Le méthylphosphonate de diéthyle (7.3mL, 50 mmols) est placé dans 20 mL de THF à -78°C sous Ar, puis y est ajouté le *n*-Buli (22 mL, 55 mmols solution à 2.5M). La solution est laissée remonter à t.a. sur 3 h, puis laissé agiter 2 heures à t.a.. De HCl (3N, 20 mL) est ensuite ajouté (dégagement gazeux). Le mélange est ensuite extrait avec du DCM, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.04 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H_d); 1.05 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_f); 1.39 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 3H_b); 2.15 (ddd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=17.2\text{Hz}$, $J=20\text{Hz}$, 2H_a); 3.74-3.93 (m, $6\text{H}_{c,e}$).

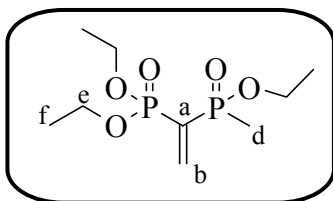
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 15.30 (d, $J=100\text{Hz}$, C_b); 15.94 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_f); 16.09 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_d); 28.33 (dd, $J=81.2\text{Hz}$, $J=134\text{Hz}$, C_a); 60.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_c); 62.01 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_e); 62.15 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_e).

$^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 19.89 (s, 1P); 44.52 (s, 1P).

IR (NaCl) : ν 3439; 2987; 2934; 2911; 1650; 1224; 1029; 974 cm^{-1} .

MS (ESI/TOF) m/z : 259 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **41** : 2-(éthoxy-méthyl-phosphinoylméthyl)- éthylidène-phosphonate de diéthyle



$$M = 270 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{Rdt} = 52 \%$$

Eluant = Acétone/cyclohexane 1/1

Huile jaune claire / révélation I_2

Le paraformaldehyde (0.05 M) et la diéthylamine (0.01 M) sont solubilisés à chaud dans 30 mL de MeOH anhydre. Le composé **40** est additionné à température ambiante et le mélange est agité sous argon. Les solvants sont alors évaporés et le milieu est coévaporé plusieurs fois avec du toluène. Le résidu est alors solubilisé dans 125 mL de toluène anhydre et une quantité catalytique de p-TSA (10mg) est ajoutée. Le mélange est porté au reflux dans un appareil Dean Stark contenant du tamis

moléculaire 4 Å pendant 24h. Les solvants sont évaporés et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

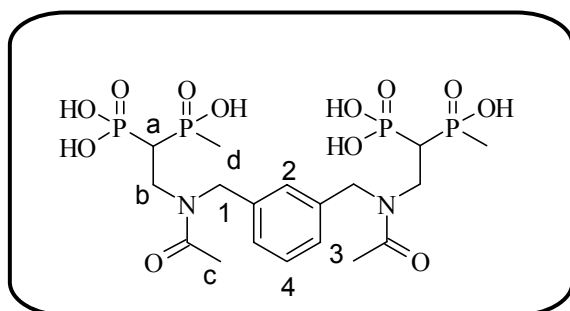
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (δ ppm) = 1.32 (td, $J=7.3\text{Hz}$ et $J=2.4\text{Hz}$, 6H; H_g), 1.66 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 3H; H_d), 3.63 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H; H_e), 4.12 (m, 4H; H_f), 6.98 (m, 2H; H_b)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 15.98 (d $^1J(\text{C}_g,\text{P})=4.9$ Hz C_g), 36.48 (d $^1J(\text{C}_d,\text{P})=139.1$; C_d), 50.94 (d $^1J(\text{C}_e,\text{P})=3.1\text{Hz}$; C_e), 62.41 (d $^1J(\text{C}_f,\text{P})=4.9$ Hz; C_f), 134.01 (dd $^1J(\text{C}_g,\text{P})=146.8$ Hz et dd $^1J(\text{C}_g,\text{P})=100.1$ Hz; C_a), 148.75 (C_b)

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 14.06 (s, 1P); 40.08 (s, 1P)

MS (ESI/TOF) m/z : 293 (100%, $[\text{M}+23]^+$)

▪ **42** : Ligand phosphonate-phosphoninate déprotégé



$M = 592 \text{ g.mol}^{-1}$
Rdt = 47 %

Le composé **41** dans 0.5 mL de DMF anhydre (60mg, 0.2 mmole) est ajouté à la solution de la diamine (0.025 mmole) dans 2ml de DMF anhydre. La solution est agitée 36h à température ambiante. La réaction est alors quenchée par l'anhydride acétique (40 μL , 0.43 mmole). Après 15 min le milieu réactionnel est évaporé puis filtré sur silice en éluant à l'acétone (élution du composé **41**) puis (méthanol : acétone 3 :7). Le ligand protégé (0.25mmole) est solubilisé dans 10mL d'acétonitrile anhydre puis le TMSBr (6 mmole 790 μL) est ajouté. Le mélange est porté à reflux pendant 2h puis de l'eau (6 mmole, 110 μL) est ajoutée. Le milieu réactionnel est évaporé, puis coévaporé plusieurs fois avec du méthanol. Le résidu obtenu est solubilisé dans minimum de méthanol et le ligand est précipité à l'ether, décanté et séché sous vide.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) (δ ppm) 1.78 (m, 3H, H_d) 1.70 (d $^2J(\text{H}_d, \text{P})=14.6\text{Hz}$, 3H ; H_d), 2.13 ,2.28 et 2.48 (3s, 6H, H_c), 3.12 (m, 2H, H_a) , 3.68 (m, 2H ; H_b), 3.86 (m, 1H ; H_b), 4.11 (m, 1H ; H_b), 4.46 (m, 1H ; H_1), 4.91 (m, 3H ; H_1), 7.38 (s, 1H ; H_2), 7.49 (m, 2H, H_3), 7.64 (m, 1H, H_4)

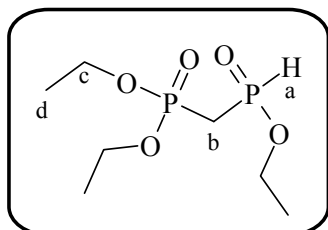
^{31}P NMR (75.45 MHz, D_2O) (δ ppm): 17.42 et 18.13 , 48.58 et 49.38.

MS (ESI/TOF) m/z : 593 (100%, $[\text{M}+1]^+$),

2) Connection du motif phosphonate/phosphinate par un atome de P

a) Par réaction de Michael

▪ **43** : Ethoxyphosphinoylméthyl-phosphonate de diéthyle



$$M = 244 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{Rdt} = 76 \%$$

$$\text{Eluant} = \text{DCM/EtOH } 98/2$$

$$\text{Huile incolore / révélation } \text{I}_2$$

A une solution de méthylphosphonate de diéthyle (20.5 mmols, 3mL) dans 80 ml de THF anhydre est ajouté goutte à goutte sous argon une solution de n-BuLi (22.5 mmols, 9 mL d'une solution à 2.5M) à -78°C . Le mélange est agité pendant 2h à -78°C et du diethylchlorophosphite (61.5 mmols, 8.9 mL) est additionné rapidement à -78°C . Après 2h la solution est lentement ramenée à t.a. puis est agité pendant 1 nuit. Après ce temps, la solution est refroidie à -78°C , puis est additionné doucement la solution d'HCl dans l'Et₂O (15 mL d'une solution à 2M). La solution est évaporée.

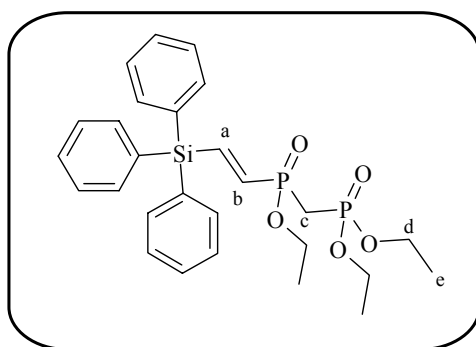
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.21-1.29 (m, 9H_d) ; 2.76-2.99 (m, 2H_b) ; 4.11-4.23 (m, 6H_c) ; 7.39(d, J=608Hz, 1H_a).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 15.99 (d, J=6.5Hz, C_d) ; 16.04 (d, J=6.5Hz, C_d) ; 26.81 (dd, J=84Hz, J=134Hz, C_b) ; 63.45 (d, J=6.5Hz, C_c) ; 63.62 (d, J=6.5Hz, C_c) ; 64.29 (d, J=6.5Hz, C_c).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 20 (d, J=10Hz) ; 31.4 (d, J=10Hz).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 245 (100%, [M+1]⁺),

▪ **44** : [Ethoxy-(2-triphénylsilanyl-vinyl)-phosphinoylméthyl]-phosphonate de diéthyle



$$M = 528 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{Rdt} = 20 \%$$

$$\text{Eluant} = \text{Acétone/Cylohexane } 6/4$$

$$\text{Huile jaune claire / révélation } \text{I}_2$$

Dans un pillulier sont placés l'hydrogéo-phosphonite **43** (118 mg, 0.483mmol), le triphénylsilyle acétylène (137 mg, 0.483 mmol) et le Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol) dans 0.8 mL de toluène anhydre. Le mélange est placé à 40°C, sous argon, pendant 20h, avant d'être évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

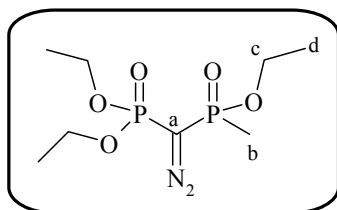
^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1,19 (t, J=7Hz, 3H_e); 1,23(t, J=7Hz, 3H_e); 1,31(t, J=7Hz,3H_e); 2,48 (td, J=5Hz, J=20Hz, 2H_c); 3,99-4,15(m, 6H_d); 6.58(dd, J=20Hz, J=32.5Hz, 1H); 7,38(t, J=7Hz, 6H); 7.44 (t, J=7Hz, 3H); 7.51(d, J=7Hz, 6H); 7.79 (dd, J=20.5Hz, J=31.5Hz, 1H).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) : δ 19.74(d, J=7Hz) ; 29.78(d, J=7Hz)

MS : m/z 529 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

b) Par réaction d'insertion

▪ **45** : diazo 2-(méthoxy-méthyl-phosphinoylméthyl)-méthylène-phosphonate de diéthyle



M = 284 g.mol⁻¹

Rdt = 43 %

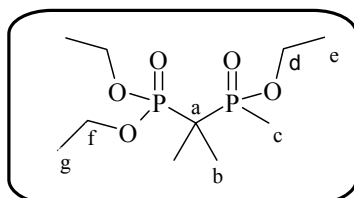
Huile jaune claire

^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.28-1.36 (m, 9H_d) ; 1.70 (d, J=16.4Hz, 3H_b) ; 3.98-4.05 (m, 2H_c) ; 4.12-4.18 (m, 4H_c).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) : δ 13.72 (d, J=34Hz, 1P) ; 38.22 (d, J=34Hz, 1P).

MS : m/z 285 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **46** : [1-(Ethoxy-méthyl-phosphinoyl)-1-méthyl-éthyl]-phosphonate de diéthyle



M = 286 g.mol⁻¹

Rdt = 38 %

Huile jaune claire

40 (2.1 g, 8 mmols) et NaH (687 mg, 24 mmols) sont placés dans 60 mL de THF anhydre, la solution est agitée 1h sous Ar. Puis l'iodomethane (2.5 mL, 40 mmols) est ajouté toujours à t.a., le mélange est agité 1 nuit à t.a. La solution est extraite avec du DCM et une solution d'ammoniaque (28%). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.25(t, J=7.2Hz, 3H_e); 1.26(t, J=7.2Hz, 6H_g); 1.33(t, J=25Hz, 3H_b); 1.35 (t, J=21Hz, 3H_b); 1.60(d, J=14.5Hz, 3H_c); 3.99-4.16 (m, 6H_{c,e}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 12.29 (d, J=93.5, C_c); 16.25(d, J=5.5Hz, C_e); 16.47(d, J=5.5Hz, C_e); 17.84-17.86(m, C_b); 18.21(dd, J=3.8Hz, J=4.3Hz, C_b); 37.57(dd, J=85Hz, J=136Hz, C_a); 60.99(, d, J=7Hz, C_d); 62.40(d, J=7Hz, C_d); 62.79(d, J=7Hz, C_d).

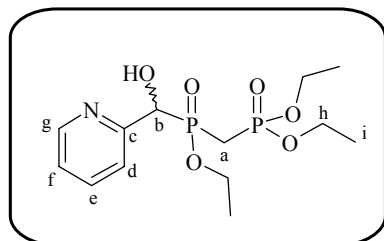
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 28.03(d, J=15.7Hz, 1P); 55.26 (d, J=15.7Hz, 1P) .

MS (ESI/TOF) m/z: 287 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

IR (NaCl) : ν 3465; 2982; 2934; 1651; 1468; 1392; 1304; 1231; 1028; 966 cm⁻¹

c) Par réaction de Pudovik :

▪ **48** : [Ethoxy-(hydroxy-pyridin-2-yl-méthyl)-phosphinoyl-méthyl]-phosphonate de diéthyle



M = 351 g.mol⁻¹
 Rdt = 25 %
 Eluant = Acétone/DCM 8/2
 Huile jaune claire

L'hydrogéo-phosphonite **43**, la pyridine-2-carboxaldéhyde et la TEA sont placés dans 10 mL de CH₂Cl₂ sous Ar. La solution est placée à reflux pendant 6h, avant d'être évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

→ 1 couple de diastéréoisomère

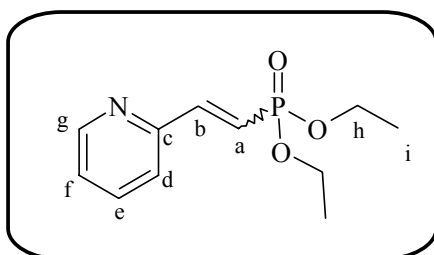
¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.26-1.32 (m, 9H_i) ; 2.52 (t, J=21.2Hz, 2H_a) ; 4.09-4.22 (m, 6H_h) ; 5.14-5.24 (m, H_b et OH) ; 7.19 (t, J=7.2Hz, 1H_f) ; 7.50 (d, J=7.2Hz, 1H_d) ; 7.69 (t, J=7.2Hz, 1H_e) ; 8.52 (d, J=7.2Hz, 1H_g).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) : δ 16.33 (d, J=6Hz, C_i) ; 25.53 (t, J=137Hz, C_a) ; 62.66 (d, J=6Hz, C_h) ; 63.02 (d, J=6Hz, C_h) ; 68.06 (d, J=5Hz, C_b) ; 121.46(C_f) ; 122.92 (C_d) ; 136.88(C_e) ; 149.24 (C_g). manque quaternaire C_c vers 160

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) : δ 19.17 (d, J=8Hz) ; 20.33 (d, J=8Hz)

MS : m/z 352 (100%, [M+1]⁺)

▪ **49** : (2-Pyridin-2-yl-vinyl)-phosphonate de diéthyle



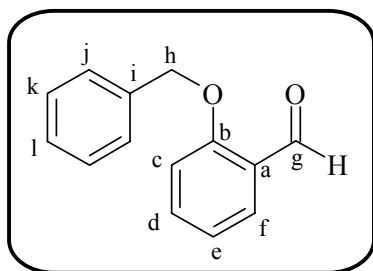
M = 241 g.mol⁻¹
 Rdt = 20 %
 Eluant = Acétone/DCM 8/2
 Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.33 (t, J=7.2Hz, 6H_i) ; 4.09-4.16 (m, 4H_h) ; 6.86 (dd, J=17.6Hz, J=19.6Hz, 1H) ; 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H_f) ; 7.35 (d, J=7.2Hz, 1H_d) ; 7.5 (dd, J=17.2Hz, J=21.6Hz, 1H) ; 7.69 (t, J=7.2Hz, 1H_e) ; 8.62 (d, J=7.2Hz, 1H_g).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) : δ 18.84 (s)

MS : m/z 242 (100%, [M+1]⁺)

▪ **52** : 2-Benzyloxy-benzaldehyde



M = 212 g.mol⁻¹

Rdt = 95 %

Eluant = Cyclohexane/Acétone 8/2

Huile jaune claire / révélation I₂

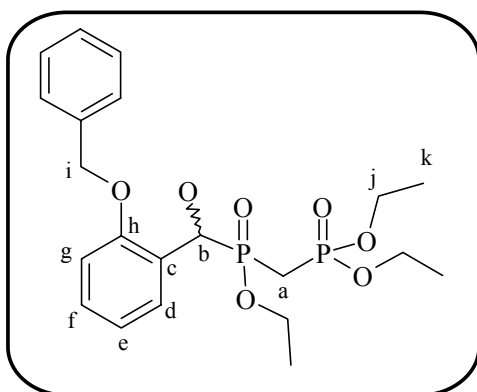
Le 2-hydroxy-benzaldéhyde (1 mL, 9.4 mmols) et KOH (680 mg, 10.3 mmols) sont placés dans 10mL de DMF et agité pendant 15 min à t.a.. La solution est refroidit à 0°C, le bromure de benzyle (1.23 mL, 10.3 mmols) est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité 1 nuit à t.a., le DMF est alors évaporé. Le résidu est alors dissout dans un mélange DCM/H₂O, puis extrait. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 5.08 (s, 2H_h); 6.97 (t, J=7Hz, 1H_e); 7.00(d, J=8Hz, 1H_c); 7.3-7.48 (m, 6H); 7.86(dd, J=2Hz, J=8Hz, 1H_f); 10.57(s, 1H_g).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) : δ 70.25(C_h); 113.07(C_c); 120.90 (C_e); 125.07(C_a); 127.27; 128.19; 128.23; 128.67; 135.92(C_d); 136.15(C_i); 160.97(C_b); 189.35(C_g).

MS : m/z 213 (100%, [M+1]⁺)

▪ **53** : {(2-Benzyloxy-phényl)-hydroxy-méthyl]-éthoxy-phosphinoylméthyl}-phosphonate de diéthyle



M = 456 g.mol⁻¹

Rdt = 19 %

Eluant = EtOAc

Huile jaune claire

Même mode opératoire que **48**

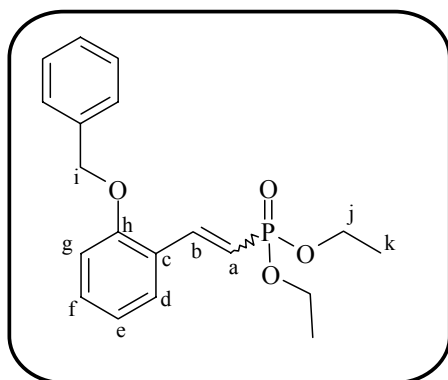
1. 2 couples de diastéréoisomères

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.05-1.32 (m, 9H_k) ; 2.28-2.59 (m, 2H_a) ; 3.75-4.15 (m, 6H_h) ; 5.01-5.11 (m, H_b et OH) ; 5.58-5.62 (m, 2H_i) ; 6.89-6.91 et 6.96-7.01 (m, 1H) ; 7.20-7.37 (m, 3H) ; 7.42-7.46 (m, 2H) ; 7.55 et 7.63 (d, J=8Hz, 1H).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) : δ 21.82 (d, J=6.5Hz) ; 41.10 (d, J=6.5Hz) et 20.33 (d, J=5Hz) ; 42.10 (d, J=5Hz).

MS : m/z 456 (100%, [M+1]⁺)

▪ **54** : [2-(2-Benzyloxy-phényl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



$M = 346 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 14 %

Eluant = EtOAc

Huile jaune claire / révélation I_2

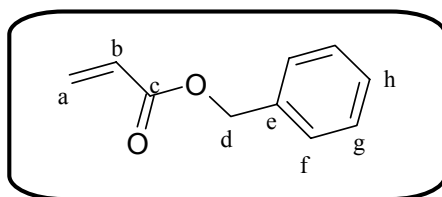
^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_k) ; 4.05-4.14 (m, 4H_j) ; 5.13 (s, 2H_i) ; 6.36 (dd, $J=18\text{Hz}$, $J=19.6\text{Hz}$, 1H) ; 6.89-6.98 (m, 2H) ; 7.26-7.42 (m, 6H) ; 7.53 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H_g).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) : δ 20.21 (s)

MS : m/z 347 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

d) Par couplage peptidique :

▪ **55** : Acrylonate de benzyle



$M = 162 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 84 %

Eluant = Cyclohexane/ EtOAc 9/1

Huile jaune claire

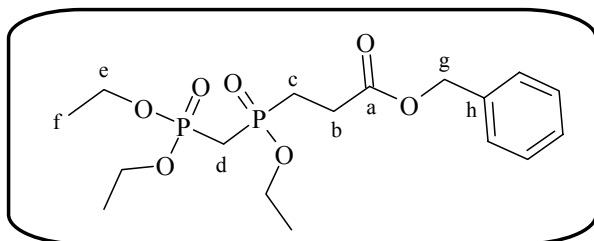
A une solution d'acide acrylique (0.5 mL, 7.3 mmol) dans 20 mL de CH_3CN , est ajoutée le DBU (1.64 mL, 10.95 mmol) puis le bromure de benzyle (2.17 mL, 18.25 mmol). Le mélange est agité une nuit à t.a., puis extrait avec (3x20 mL) d' Et_2O . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographique sur gel de silice.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 5.22 (s, 2H_d) ; 5.80 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H_a) ; 6.19 (dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$, 1H_b) ; 6.47 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H) ; 7.32-7.37 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 66.18 (C_a) ; 128.21 ; 128.31 ; 125.53 ; 130.94 ; 135.97 ; 165.76.

MS (ESI/TOF) m/z : 163 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **56** : 3-[(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-éthoxy-phosphinoyl]-propionate de benzyle



M = 406 g.mol⁻¹

Rdt = 60 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire / révélation I₂

A une solution d'hydrogéno-phosponite **43** (121 mg, 0.496 mmol) dans 8 mL de CH₂Cl₂ est ajouté de la triéthylamine (69 µL, 0.496 mmol). Le mélange est laissé agiter 5 min à t.a., puis est ajouté l'acide acrylique benzylé **55** en solution dans 2mL de CH₂Cl₂. La solution est placée à reflux 1 nuit, puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

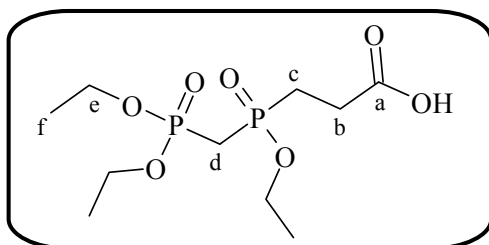
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.28-1.34 (m, 9H_f) ; 2.24-2.33 (m, 2H_b) ; 2.37-2.47 (m, 2H_d) ; 2.66-2.75(m, 2H_c) ; 4.05-4.19 (m, 6H_e) ; 5.12 (s, 2H_e) ; 7.30-7.37(m, 5H_{ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.16 (d, J=7.2Hz, C_f); 16.17 (d, J=7.2Hz, C_f); 16.33 (d, J=7.2Hz, C_f); 24.63 (d, J=101Hz, C_e); 26.58 (d, J=3.4Hz, C_b); 27.59 (dd, J=79.3Hz, J=134.8Hz, C_d); 61.11 (d, J=6.7Hz, C_e); 62.46 (d, J=6.8Hz, C_e); 62.53 (d, J=6.8Hz, C_e); 66.67 (C_g); 128.17; 128.19; 128.45; 135.50 (C_h); 171.78 (d, J=16.4Hz, C_a).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 19.74 (d, J=5Hz) ; 45,35 (d, J=5Hz).

MS (ESI/TOF) m/z: 407 (100%, [M+1]⁺).

▪ **57** : Acide 3-[(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-éthoxy-phosphinoyl]-propionique



M = 316 g.mol⁻¹

Rdt quantitatif

Huile incolore

56 (60 mg, 0.123 mmol) et le Pd/C (6 mg, 0.012 mmol) sont placés dans 3 mL de MeOH sous atmosphère d'H₂. Le mélange est laissé agiter 1 nuit à t.a., avant d'être remis sous atmosphère d'argon, filtré et évaporé.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.30-1.34 (m, 9H_f) ; 2.21-2.33 (m, 2H) ; 2.45-2.54 (m, 2H) ; 2.57-2.67(m, 2H) ; 4.09-4.18 (m, 6H_e).

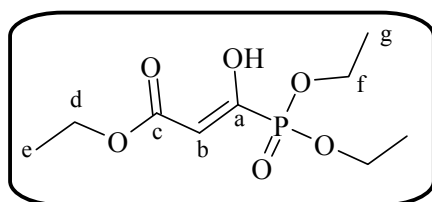
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.17-16.37 (m, C_f) ; 24.51 (d, J=101.1Hz, C_e) ; 26.41 (d, J=3Hz, C_b) ; 27.32 (dd, J=79.8Hz, J=135Hz, C_d) ; 173.72 (d, J=16Hz, C_a).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 19.86 (s) ; 47.48 (s).

MS (ESI/TOF) m/z: 317 (100%, [M+1]⁺).

3) Synthèse de ligands mixtes mixtes phosphonate/énol

▪ 60 : 3-(Diéthoxy-phosphoryl)-3-hydroxy-acrylonate d'éthyle



M = 252 g.mol⁻¹
Rdt quantitatif
Huile jaune-orange

La triéthylphosphite (4.4 mL, 25.7 mmols) et le 3-chloro-3-oxopropanoate d'éthyle (3mL, 23.4mmols) sont placés à 100°C pendant 4h. Le mélange est ensuite évaporé, puis mis à sécher 1 nuit sous vide.

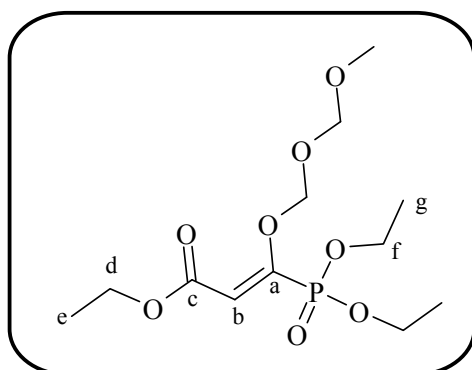
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H_e) ; 1.31 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 4.11-4.17 (m, 4H_f) ; 4.19 (qd, J=7.2Hz, 2H_d) ; 5.8 (d, J=10.4Hz, H_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 13.9 (C_e) ; 16.1(d, J=6Hz, C_g) ; 60.94 (C_d) ; 63.44 (d, J=5.7Hz, C_f) ; 101.39 (d, J=25Hz, C_b) ; 164.70 (d, J=215Hz, C_a) ; 170.97 (d, J=23Hz, C_c).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 5.4 (s).

MS (ESI/TOF) m/z: 253 (100%, [M+1]⁺).

▪ 61 : 3-(Diéthoxy-phosphoryl)-3-méthoxyméthoxyméthoxy-acrylonate d'éthyle



M = 326 g.mol⁻¹
Rdt = 80 %
Eluant = DCM/Acétone 1/1
Huile jaune claire

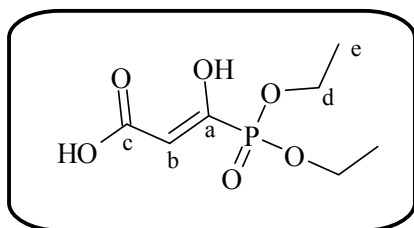
60 (844 mg, 3.35 mmols), MEMCl (0.574 mL, 5 mL) et K₂CO₃ (600 mg, 4.4 mmols) sont placés dans 10 mL de DMF. Le mélange est laissé agiter 1 nuit à t.a., puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.06 (t, J=7.2Hz, 3H_e) ; 1.14 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 3.13 (s, 3H) ; 3.33 (t, J=4.4Hz, 2H) ; 3.64 (t, J=4.5Hz, 2H) ; 3.9-4.1(m, 6H_{f,d}) ; 5.91 (d, J=12Hz, H_b).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 8.22 (s).

MS (ESI/TOF) m/z: 327 (100%, [M+1]⁺).

▪ **62** : Acide 3-(Diéthoxy-phosphoryl)-3-hydroxy-acrylique



M = 224 g.mol⁻¹
 Rdt = 56 %
 Eluant = DCM/Acétone 1/1
 Huile jaune claire

L'acide de Meldrum (2.17 g, 15 mmols) et P(OEt)₃ (2.84 mL, 16.5 mmols) sont chauffés à 100°C pendant 4h sous Ar, avant d'être évaporé (la solution devient rouge). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

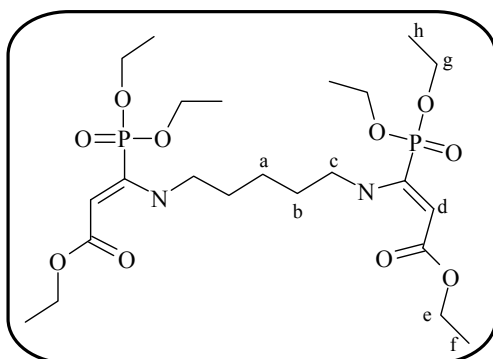
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.20-1.35 (m, 6H_e) ; 4.04-4.21(m, 4H_d) ; 5.82 (d, J=10.4Hz, H_b) ; 9.38 (s, OH) ; 11.62 (d, J=29Hz, COOH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.18 (d, J=6Hz, C_g) ; 63.66 (d, J=5.7Hz, C_f) ; 101.56 (d, J=25Hz, C_b) ; 164.48 (d, J=217Hz, C_a) ; 170.99 (d, J=23Hz, C_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 5.38 (s).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 223 (100%, [M-1]⁻).

▪ **63** : 3-(Diéthoxy-phosphoryl)-3-{5-[1-(diéthoxy-phosphoryl)-2-éthoxycarbonyl-vinylamino]-pentylamino}-acrylonate de diéthyle



M = 570 g.mol⁻¹
 Rdt quantitatif
 Eluant = DCM/Acétone 1/1
 Huile jaune claire

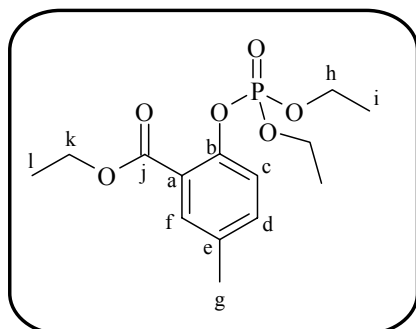
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.08-1.35 (m, 18H_{f,h}) ; 1.55-1.62 (m, 6H_{a,b}) ; 2.95-3.04 (m, 4H_c) ; 4.04-4.21(m, 12H_{e,g}) ; 6.85 (d, J=25Hz, H_d) ; 7.62 (d, J=25Hz, 1H_d).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.73 (s).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 571 (100%, [M-1]⁻).

4) Ligands mixtes phosphonate/phénol

▪ **64** : 2-(Diéthoxy-phosphoryloxy)-5-méthyl-benzoate d'éthyle



M = 316 g.mol⁻¹

Rdt : 94 %

Eluant : EtOAc/Hexane 1/1

Le 2-hydroxy-5-méthyl-benzoate d'éthyle (10 mmol, 1.80g) est solubilisé dans 20 mL de THF anhydre et est ajouté goutte à goutte à 0°C à une suspension de NaH (11 mmol, 264mg) dans 100 mL de THF anhydre sous argon. Le mélange est agité jusqu'à la fin du dégagement de H₂ (environ 30 min). Le chlorure de l'acide diéthyle phosphorique (11 mmol, 1.45 mL) en solution dans 20 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à 0°C pendant 5 h puis stocké au réfrigérateur à 5°C pendant la nuit. Un mélange d'eau et ether est ajouté, puis le pH est ajusté à 4.0 par addition de HCl 1M. La phase aqueuse est extraite deux fois par du dichlorométhane. La phase organique est séchée par MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

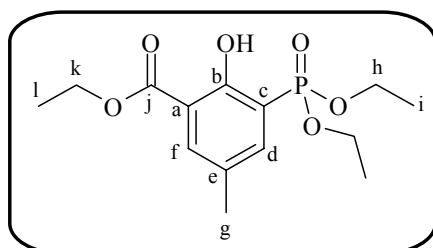
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.19 (t, J= 6.7 Hz, 6H_i), 1.25 (t, J= 7.3 Hz, 3H_l) 2.17 (s, 3H_g), 4.06-4.08 (m, 4H_h), 4.19 (q, J= 7.3 Hz, 2H_k), 7.12-7.17 (m, 2H ; H_{c,d}), 7.49 (s, 1H_f).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14.04 (C_l), 15.46 (d, J=6.8Hz, C_i); 20.24 (C_g); 60.89 (C_k); 64.51 (d, J=6Hz, C_h); 121.15 (d, J=2.5Hz, C_c); 122.97 (d, J=6Hz, C_a); 131.59 (C_f); 133.66 (d, J=1Hz, C_d); 147.21 (d, J=7Hz, C_b); 164.94 (C_j).

³¹P (160 MHz, CDCl₃) : -6.76 (s, 1P).

MS (ESI/TOF) m/z: 339 (100%, [M+23]⁺),

▪ **65** : 3-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-hydroxy-5-méthyl-benzoate d'éthyle



M = 316 g.mol⁻¹

Rdt : 48 %

Eluant : EtOAc/Hexane 10/2

Le 2-diéthyl phosphate-5-méthyl-benzoate de diéthyle **64** (3.3 mmol, 1.05g) dans 20 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte à -78°C à une solution de LDA (7.3 mmol, 3.77 mL de LDA 2M) dans 100mL de THF anhydre. La réaction est arrêtée après deux heures à -78°C par l'addition

de HCl 2M (7.6ml). Le milieu réactionnel est additionné à une solution saturée de NH₄Cl et extrait deux fois par du dichlorométhane. La phase organique est séchée par MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

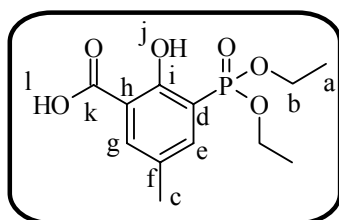
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.12 (t, J=7Hz, 6H_i) ; 1.19 (t, J=7Hz, 3H_l); 2,09 (s, 3H_g); 3.98-4.02 (m, 4H_h) ; 4.19 (qd, J=7Hz, 2H_k); 7.62 (s, 1H_f) ; 7.64 (d, J=15.2Hz, 1H_d); 11,26 (s, OH).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13,85 (C_l) , 16,06 (d, J=6Hz, C_h); 19,88 (C_g) ; 61,55 (C_k) ; 62 (d, J=5,4Hz, C_h); 112,61 (d, J=11,4Hz, C_a) ; 115,87 (d, J= 186,6Hz, C_c); 127,81 (d, J=14,6Hz, C_e); 134,42 (d, J=2,3Hz, C_f); 141,54 (d, J=7Hz, C_d); 160,85 (d, J=3,7Hz, C_b); 169,5 (d, J=3,5Hz, C_j).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 16,10 (s, 1P)

MS m/z : 317 (100%, [M+1]⁺)

▪ **66** : Acide 2-diéthyl phosphoryl-5-méthyl-benzoïque



M = 288 g.mol⁻¹

Rdt : 81 %

Le 2-hydroxy-5-méthyl-benzoate d'éthyle **65** (222 mg 0.7 mmol) est solubilisé dans 4 mL d'un mélange (MeOH:H₂O 1:1), puis est additionnée goutte à goutte 2mL de potasse à 1M dans le méthanol. Le mélange est laissé à t.a. pendant 1h puis chauffé pendant 6h à 60°C. Le méthanol est évaporé et la solution aqueuse est acidifiée jusqu'à pH=2 par de l'HCl à 2M. La phase aqueuse est extraite deux fois par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

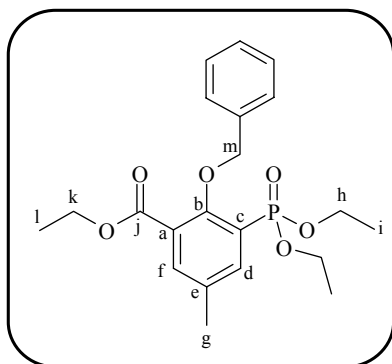
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.33 (t ³J(H_a, H_b)= 6.7 Hz, 6H; H_a), 2.29 (s, 3H ; H_c), 4.20 (m, 4H; H_b), 7.84 et 7.89 (2s, 2H ; H_{g,e}), 11.98 (s, 1H ; H_j)

¹³C NMR (121.5 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 15.98 (C_a), 19.96 (C_c), 62.82 (C_b), 114.28 (d ¹(C_d,P)=158.8Hz; C_d), 127.98 et 128.17 (C_{e,g}), 136.00 (C_f), 141.11 (C_h), 161.23 (C_i), 171 (C_k),

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.98

MS (ESI/TOF) m/z: 289 (100%, [M+1]⁺).

▪ **67** : 2-Benzyloxy-3-(diéthoxy-phosphoryl)-5-méthyl-benzoate d'éthyle



M = 406 g.mol⁻¹
Rdt = 99 %

Le 3-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-hydroxy-5-méthyl-benzoate d'éthyle **65** (6.65mmol,) et K₂CO₃ sont placés dans 100 mL d'acétone, puis y est ajouté le bromure de benzyle (7 mmole, 1.20g). Le mélange est porté à reflux pendant 12h. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est solubilisé dans un mélange EtOAc :H₂O. La phase organique est lavée par une solution saturée en K₂CO₃. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous vide.

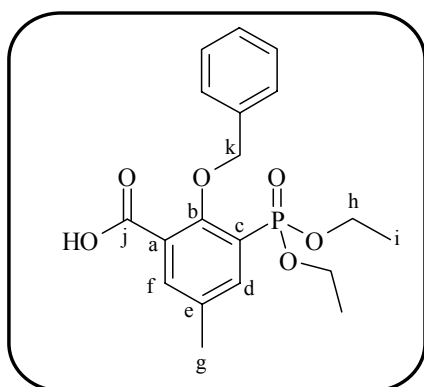
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1,06–1,12 (m, 9H_{i,l}) ; 2,18 (s, 3H_g) ; 3,88-3,99 (m, 4H_h) ; 4,11-4,16 (m, 2H_k) ; 4,99 (s, 2H_m) ; 7,09-7,11 (m, 1H_{Ar}) ; 7,16-7,2 (m, 2H_{Ar}) ; 7,45-7,47 (m, 2H_{Ar}) ; 7,66 (s, 1H_f) ; 7,67 (d, J=11,2Hz, 1H_d).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13,91 (C_i) ; 16,07 (d, J=6,4Hz, C_i) ; 20,27 (C_g) ; 61,05 (C_k) ; 62,06 (d, J=5,8Hz, C_h) ; 77,12 (C_m) ; 124,62 (d, J=188,2Hz, C_c) ; 125,72 (d, J=11,2Hz, C_a) ; 127,63 (C_{Ar}) ; 127,92 (d, J=5Hz, C_e) ; 133,31 (d, J=14,7Hz, C_d) ; 136,19 (C_{Ar}) ; 137,12 (C_{Ar}) ; 138,53 (d, J=7,1Hz, C_f) ; 158,43 (d, J=3,5Hz, C_b) ; 170,51 (C_j).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 15,66 (s, 1P)

MS m/z : 407 (100%, [M+1]⁺)

▪ **68** : Acide 2-Benzyloxy-3-(diéthoxy-phosphoryl)-5-méthyl-benzoïque



M = 378 g.mol⁻¹
Rdt = 83 %

Le 2-Benzyloxy-3-(diéthoxy-phosphoryl)-5-méthyl-benzoate d'éthyle **67** (1.13g, 2.78 mmol) est solubilisé dans 20mL d'un mélange MeOH:H₂O (1:1), puis on y ajoute goutte à goutte 10 mL d'une solution méthanolique de KOH à 1M. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. La solution est évaporée, le résidu est redissout dans 10mL d'eau, puis acidifié à pH=2 par une solution

de HCl 2M. . La phase aqueuse est extraite deux fois par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.25 (t, J=7Hz, 6H) ; 2.37 (s, 3H) ; 4.09-4.2 (m, 4 H) ; 5.17 (s, 2H) ; 7.27-7.32 (m, 3H) ; 7.60 (d, J=6.8Hz, 2H) ; 7.90 (d, J=14.8Hz, 1H) ; 7.99 (s, 1H) ; 11.49 (s, 1OH)

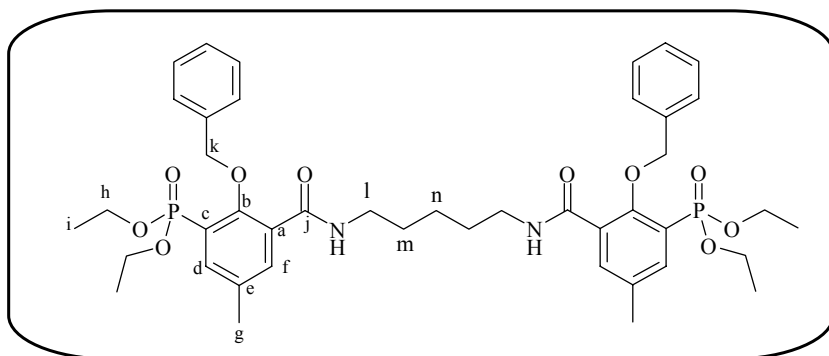
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.18 (d, J=6.5Hz), 20.50 ; 62.78 (d, J=10,8Hz) ; 77.86 ; 123.93 (d, J=190Hz) ; 125.03 (d, J=11.2Hz) ; 127.97 ; 128.15 ; 128.62 ; 133.97 (d, J=15Hz) ; 136.66 ; 137.44 (d, J=2Hz) ; 139.56 (d, J=7.2Hz) ; 158.84 (d, J=3.4Hz) ; 167.73 (d, J=3.3Hz).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.01 (s, 1P)

IR : 2983; 1717(C=O); 1578; 1444; 1378; 1232; 1189; 1114; 1050; 1023; 973.

MS (ESI/TOF) *m/z*: 379 (100%, [M+1]⁺),

▪ **70** : Ligand phosphonate/phénol protégé



M = 822 g.mol⁻¹

Rdt = 92 %

Eluant =

Acetone/cyclohexane 6/4

Le Acide 2-benzyloxy-3-(diethoxy-phosphoryl)-5-methyl-benzoïque **68** (69 mg, 0.182 mmol) et HATU (69 mg, 0.182 mmol) sont placés dans 2 mL de DMF. La triéthylamine (42 µL, 0.303 mmol) y est ensuite ajouté, puis la 1,5-diaminopentane (7 µL, 0.060 mmol) en solution dans 1 mL de DMF. Le mélange est agité à ta pendant 1 h. La solution est ensuite évaporée, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice

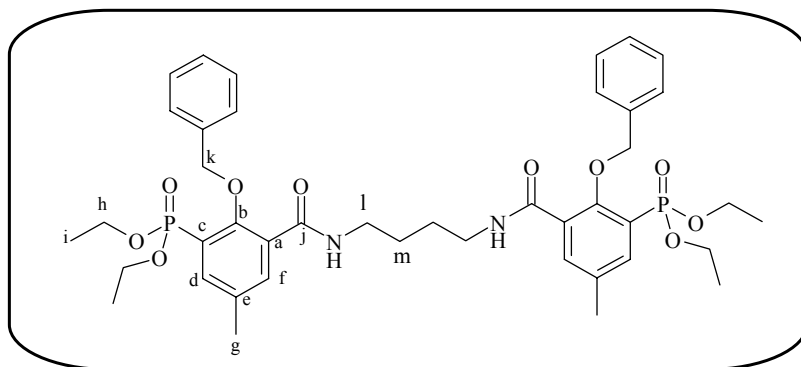
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.06-1.1 (m, 2H_n) ; 1.18-1.25 (m, 4H_m) ; 1.33 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 2.4 (s, 6H_g) ; 3.20 (qd, J=6.8Hz, 4H_l) ; 4.14-4.25 (m, 8H_n) ; 5.04 (s, 4H_j) ; 7.3-7.41 (m, 6H_{Ar}) ; 7.51 (d, J=7.2Hz, 4H_{Ar}) ; 7.76 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 8.02(s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.62 (d, J=6.5Hz, C_i) ; 20.64 (C_g) ; 27.85 (C_n) ; 30.68 (C_m) ; 40.92 (C_l) ; 64.01 (d, J=5.9Hz, C_h) ; 78.44 (C_j) ; 123.91 (d, J=190 Hz, C_c) ; 128.69 (C_{Ar}) ; 129.11 (C_{Ar}) ; 129.38 (C_{Ar}) ; 132.14 (d, J=10Hz, C_e) ; 135.68 (d, J=14.7Hz, C_d) ; 136.32 (C_f) ; 137.53 (d, J=7.6Hz, C_b) ; 138.25 (C_{Ar}) ; 157.48 (d, J=3.3Hz, C_a) ; 168.61 (C_k).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.08 (s, 1P)

MS (ESI/TOF) *m/z*: 845 (100%, [M+23]⁺),

▪ **69** : Ligand phosphonate/phénol protégé



M = 808 g.mol⁻¹

Rdt = 85 %

Eluant =

Acetone/cyclohexane 6/4

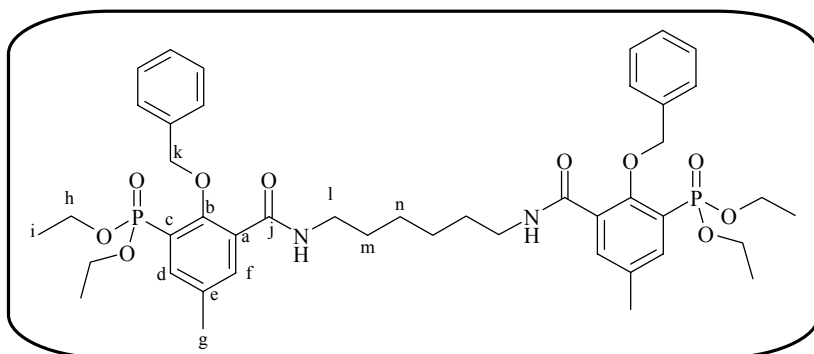
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.20-1.24 (m, 4H_m) ; 1.28 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 2.34 (s, 6H_g) ; 3.08-3.13 (m, 4H_l) ; 4.09-4.20 (m, 8H_h) ; 4.96 (s, 4H_k) ; 7.26-7.34 (m, 6H_{Ar}) ; 7.43 (d, J=7.2Hz, 4H_{Ar}) ; 7.67 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 7.95 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.61 (d, J=6.5Hz, C_i) ; 20.62 (C_g) ; 27.91 (C_m) ; 40.56 (C_l) ; 64.01 (d, J=5.9Hz, C_h) ; 78.43 (C_j) ; 123.86 (d, J=190 Hz, C_c) ; 128.72 (C_{Ar}) ; 129.11 (C_{Ar}) ; 129.37 (C_{Ar}) ; 132.04 (d, J=10Hz, C_e) ; 135.71 (d, J=14.7Hz, C_d) ; 136.31 (C_f) ; 137.55 (d, J=7.6Hz, C_b) ; 138.16 (C_{Ar}) ; 157.42 (d, J=3.3Hz, C_a) ; 168.59 (C_k).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 15.92 (s, 1P)

MS (ESI/TOF) *m/z*: 831 (100%, [M+23]⁺),

▪ **71** : Ligand phosphonate/phénol protégé



M = 836 g.mol⁻¹

Rdt = 87 %

Eluant = Acetone/cyclohexane 6/4

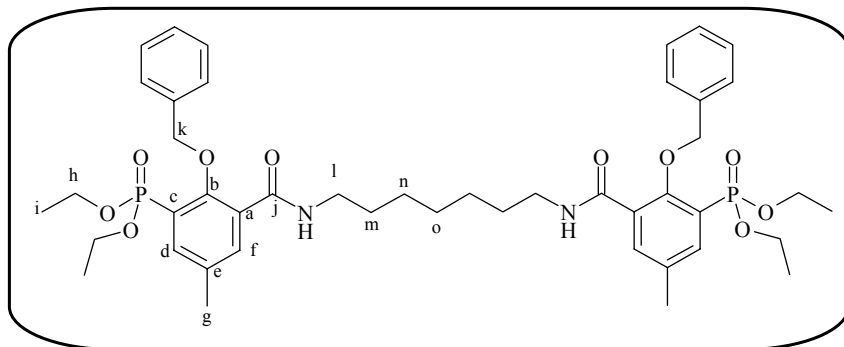
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.17-1.23 (m, 4H_n) ; 1.32 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 1.35-1.41 (m, 4H_m) ; 2.44 (s, 6H_g) ; 3.26 (t, J=7Hz, 4H_l) ; 3.34 (t, J=1Hz, NH) ; 4.11-4.21 (m, 8H_h) ; 4.89 (s, 4H_k) ; 7.33 (t, J=8Hz, 2H_{Ar}) ; 7.40 (t, J=8Hz, 4H_{Ar}) ; 7.55 (d, J=8Hz, 4H_{Ar}) ; 7.68 (s, 2H_f) ; 7.74 (d, J=14.8Hz, 2H_d).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.62 (d, J=6.5Hz, C_i) ; 20.64 (C_g) ; 27.95 (C_n) ; 30.68 (C_m) ; 40.92 (C_l) ; 64.01 (d, J=5.9Hz, C_h) ; 78.44 (C_j) ; 123.91 (d, J=190 Hz, C_c) ; 128.69 (C_{Ar}) ; 129.11 (C_{Ar}) ; 129.38 (C_{Ar}) ; 132.14 (d, J=10Hz, C_e) ; 135.68 (d, J=14.7Hz, C_d) ; 136.32 (C_f) ; 137.53 (d, J=7.6Hz, C_b) ; 138.25 (C_{Ar}) ; 157.48 (d, J=3.3Hz, C_a) ; 168.61 (C_k).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 13.6 (s, 1P)

MS (ESI/TOF) *m/z*: 859 (100%, [M+23]⁺),

▪ **72** : Ligand phosphonate/phénol protégé



M = 850 g.mol⁻¹

Rdt = 37 %

Eluant = Acetone/cyclohexane 6/4

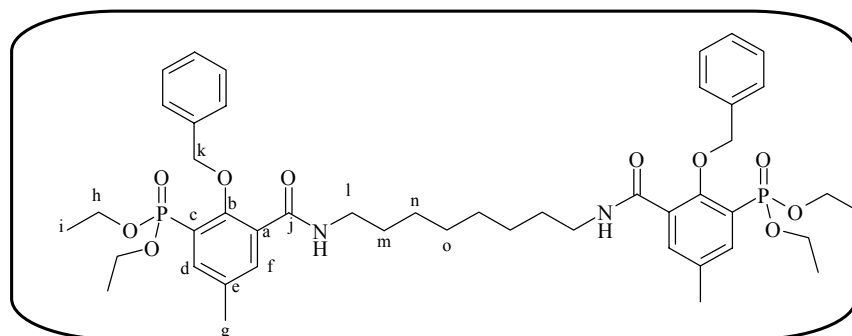
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.05-1.19 (m, 6H_{n,o}) ; 1.22-1.26 (m, 4H_m) ; 1.30 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 2.37 (s, 6H_g) ; 3.24 (dt, J=7Hz, J=7Hz, 4H_l) ; 4.11-4.21 (m, 8H_h) ; 5.03 (s, 4H_k) ; 7.29-7.39 (m, 6H_{Ar}) ; 7.42 (t, J=7Hz, NH) ; 7.50 (t, J=8Hz, 4H_{Ar}) ; 7.72 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 8.01 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.62 (d, J=6.5Hz, C_i) ; 20.64 (C_g) ; 27.94 (C_o) ; 30.07 (C_n) ; 38.87 (C_m) ; 41.03 (C_l) ; 64.03 (d, J=5.9Hz, C_h) ; 78.41 (C_j) ; 123.86 (d, J=190 Hz, C_c) ; 128.67 (C_{Ar}) ; 129.12 (C_{Ar}) ; 129.39 (C_{Ar}) ; 132.16 (d, J=10Hz, C_e) ; 135.74 (d, J=14.7Hz, C_d) ; 136.30 (C_f) ; 137.53 (d, J=7.6Hz, C_b) ; 138.23 (C_{Ar}) ; 157.46 (d, J=3.3Hz, C_a) ; 168.63 (C_k).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.43 (s, 1P)

MS (ESI/TOF) m/z: 873 (100%, [M+23]⁺).

▪ **73** : Ligand phosphonate/phénol protégé



M = 864 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %

Eluant = Acetone/cyclohexane 6/4

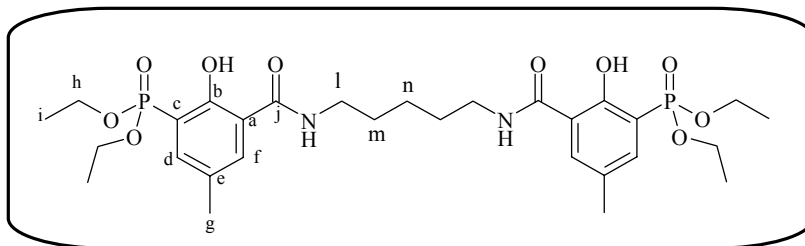
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.05-1.19 (m, 8H_{n,o}) ; 1.22-1.26 (m, 4H_m) ; 1.30 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 2.37 (s, 6H_g) ; 3.24 (dt, J=7Hz, J=7Hz, 4H_l) ; 4.11-4.21 (m, 8H_h) ; 5.03 (s, 4H_k) ; 7.29-7.39 (m, 6H_{Ar}) ; 7.42 (t, J=7Hz, NH) ; 7.50 (t, J=8Hz, 4H_{Ar}) ; 7.72 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 8.01 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 16.62 (d, J=6.5Hz, C_i) ; 20.64 (C_g) ; 24.21 ; 27.96 (C_o) ; 30.07 (C_n) ; 38.87 (C_m) ; 41.03 (C_l) ; 63.99 (d, J=5.9Hz, C_h) ; 78.42 (C_j) ; 123.90 (d, J=190 Hz, C_c) ; 128.70 (C_{Ar}) ; 129.12 (C_{Ar}) ; 129.37 (C_{Ar}) ; 132.16 (d, J=10Hz, C_e) ; 135.69 (d, J=14.7Hz, C_d) ; 136.30 (C_f) ; 137.50 (d, J=7.6Hz, C_b) ; 138.25 (C_{Ar}) ; 157.47 (d, J=3.3Hz, C_a) ; 168.63 (C_k).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.01 (s, 1P)

MS (ESI/TOF) m/z: 887 (100%, [M+23]⁺),

▪ **75: Ligand phosphonate/phénol débenzylé**



M = 642 g.mol⁻¹
Rdt : 90 %

70 (45mg, 0.055mmol) est placé dans 2 mL de MeOH avec du Pd/C (5 mg). Le mélange est agité 1 nuit à ta sous atmosphère H₂. La solution est remis sous atmosphère argon, puis est filtrée et évaporé.

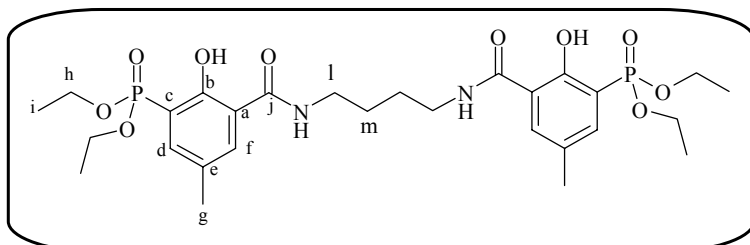
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.33 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 1.45-1.48 (m, 2H_n) ; 1.62-1.70 (m, 4H_m) ; 2.28 (s, 6H_g) ; 3.42-3.47 (m, 4H_l) ; 4.03-4.2 (m, 8H_h) ; 7.39 (d, J=14.4Hz, 2H_d) ; 8.05 (s, 2H_f) ; 12.03 (s, 2OH)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.12 (d, J=6.6Hz, C_i) ; 20.18 (C_g) ; 24.25 (C_n) ; 29.07 (C_m) ; 39.5 (C_l) ; 62.85 (d, J=5Hz, C_h) ; 111.2 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119.13 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.78 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.12 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.58 (C_f) ; 158.62 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 166.01 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 21.27 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) *m/z* : 643 (100%, [M+1]⁺).

▪ **74 : Ligand phosphonate/phénol débenzylé**



M = 628 g.mol⁻¹
Rdt = 83%

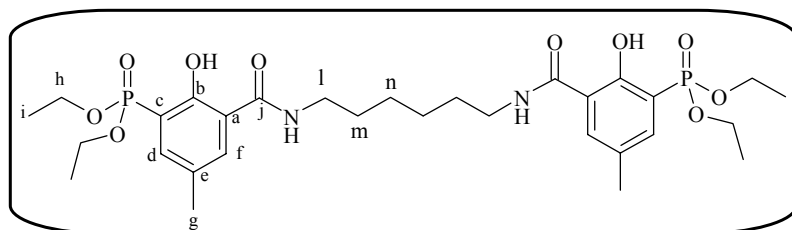
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.33 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 1.64-1.70 (m, 4H_m) ; 2.31 (s, 6H_g) ; 3.41-3.47 (m, 4H_l) ; 4.08-4.2 (m, 8H_h) ; 7.63 (d, J=14.4Hz, 2H_d) ; 7.81 (s, 2H_f) ; 12.03 (s, 2OH)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.12 (d, J=6.6Hz, C_i) ; 20.19 (C_g) ; 24.30 (C_m) ; 39.5 (C_l) ; 62.8 (d, J=5Hz, C_h) ; 111.2 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119.20 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.8 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.17 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.40 (C_f) ; 158.6 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 165.94 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.73 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) *m/z* : 629 (100%, [M+1]⁺).

▪ **76** : Ligand phosphonate/phénol débenzylé



M = 656 g.mol⁻¹
Rdt = 85 %

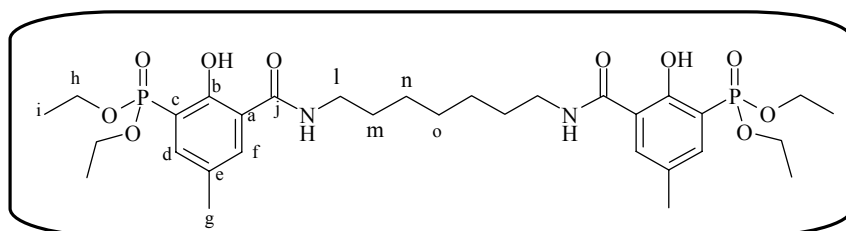
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.26 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 1.35-1.41 (m, 4H_n) ; 1.55-1.62 (m, 4H_m) ; 2.25 (s, 6H_g) ; 3.31 (t, J=6.8Hz, 4H_l) ; 4.03-4.15 (m, 8H_h) ; 7.56 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 7.75 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.12 (d, J=6.6Hz, C_i) ; 20.2 (C_g) ; 24.35 (C_n) ; 29.07 (C_m) ; 39.6 (C_l) ; 62.85 (d, J=5Hz, C_h) ; 111.2 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119.2 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.78 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.2 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.55 (C_f) ; 158.62 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 166.08 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.43 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) *m/z* : 657 (100%, [M+1]⁺).

▪ **77** : Ligand phosphonate/phénol débenzylé



M = 670 g.mol⁻¹
Rdt = 88 %

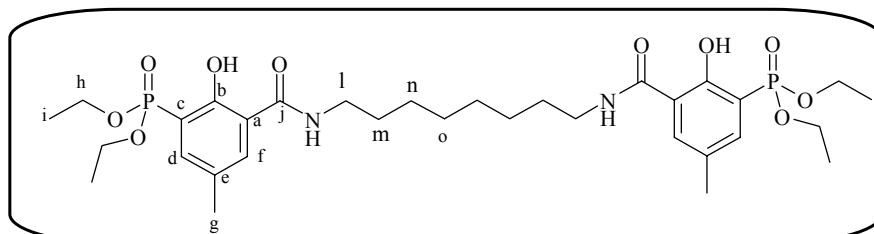
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.33 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 1.38-1.43 (m, 6H_{o,n}) ; 1.60-1.66 (m, 4H_m) ; 2.32 (s, 6H_g) ; 3.38 (t, J=6.8Hz, 4H_l) ; 4.08-4.18 (m, 8H_h) ; 7.63 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 7.81 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.12 (d, J=6.6Hz, C_i) ; 20.2 (C_g) ; 24.35 (C_n) ; 29.07 (C_m) ; 38.9 (C_m) ; 41.03 (C_l) ; 62.85 (d, J=5Hz, C_h) ; 111.2 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119.2 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.78 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.2 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.55 (C_f) ; 158.62 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 166.08 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.86 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) *m/z* : 671 (100%, [M+1]⁺).

▪ **78** : Ligand phosphonate/phénol débenzylé



M = 684 g.mol⁻¹
Rdt = 80 %

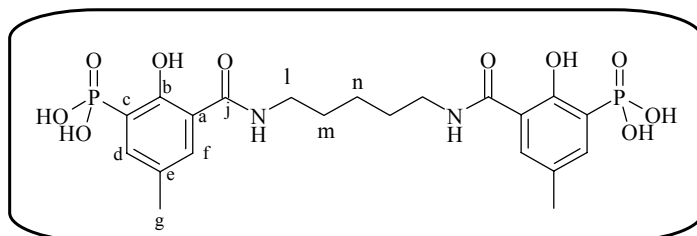
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.35 (t, J=7Hz, 12H_i) ; 1.39-1.45 (m, 8H_{o,n}) ; 1.60-1.70 (m, 4H_m) ; 2.33 (s, 6H_g) ; 3.35 (t, J=6.8Hz, 4H_l) ; 4.08-4.22 (m, 8H_h) ; 7.65 (d, J=14.8Hz, 2H_d) ; 7.78 (s, 2H_f).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 16.16 (d, $J=6.6\text{Hz}$, C_i) ; 20.23 (C_g) ; 24.35 (C_n) ; 29.07 (C_m) ; 38.95 (C_m) ; 41.03 (C_l) ; 62.85 (d, $J=5\text{Hz}$, C_h) ; 111.24 (d, $J=180.7\text{Hz}$, C_c) ; 119.27 (d, $J=12\text{Hz}$, C_d) ; 128.81 (d, $J=14.5\text{Hz}$, C_b) ; 136.25 (d, $J=6\text{Hz}$, C_e) ; 136.62 (C_f) ; 158.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, C_a) ; 166.02 (d, $J=3\text{Hz}$, C_j).

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 17.81 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) m/z : 685 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **80** : Ligand phosphonate/phénol déprotégé



$M = 530$
 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Rdt : 93 %

75 (31mg, 0.048mmol) et le bromure de triméthylsilane (38 μL , 0.288mmol) sont placés dans 10 mL d'acétonitrile. Le mélange est placé à reflux pendant 3h sous Ar, puis y est ajouté 2mL d'eau. La solution est agitée 15 mn à ta, puis évaporé.

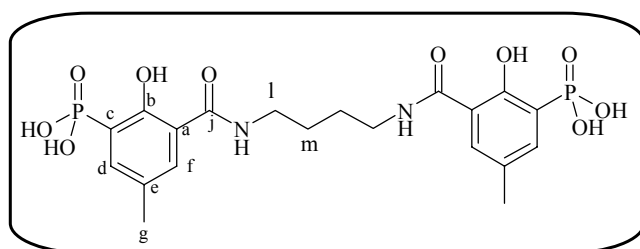
^1H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 1.29-1.31 (m, 2H_n) ; 1.66-1.70 (m, 4H_m) ; 2.30 (s, 6H_g) ; 3.38-3.42 (m, 4H_l) ; 7.62 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 2H_d) ; 7.79 (s, 2H_f).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 20.17 (C_g) ; 24.32 (C_n) ; 29.12 (C_m) ; 39.5 (C_l) ; 111.25 (d, $J=240\text{Hz}$, C_c) ; 119.13 (d, $J=12\text{Hz}$, C_d) ; 128.74 (d, $J=14.5\text{Hz}$, C_b) ; 136.19 (d, $J=6\text{Hz}$, C_e) ; 136.6 (C_f) ; 158.59 (d, $J=7.5\text{Hz}$, C_a) ; 166 (d, $J=3\text{Hz}$, C_j).

^{31}P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 15.01 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) m/z : 531 (100%, $[\text{M}+1]^+$),

▪ **79** : Ligand phosphonate/phénol déprotégé



$M = 516 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Rdt : 87 %

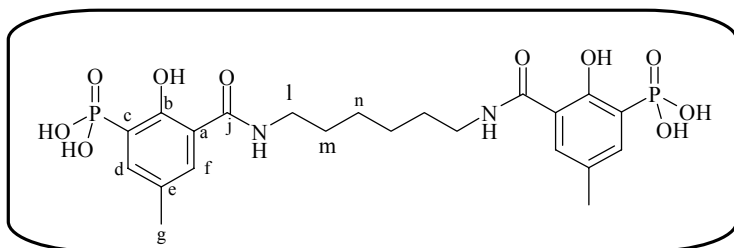
^1H NMR (400 MHz, D_2O) (δ ppm) : 1.56-1.62 (m, 4H_m) ; 2.13 (s, 6H_g) ; 3.28-3.4 (m, 4H_l) ; 7.37 (d, $J=14\text{Hz}$, 2H_d) ; 7.42 (s, 2H_f).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) (δ ppm) : 19.38 (C_g) ; 25.88 (C_m) ; 39.21 (C_l) ; 119.8 (d, $J=240\text{Hz}$, C_c) ; 119.20 (d, $J=12\text{Hz}$, C_d) ; 128.7 (d, $J=14.5\text{Hz}$, C_b) ; 131.81 (C_f) ; 135.87 (C_e) ; 154.8 (C_a) ; 168.96 (C_j).

^{31}P NMR (160 MHz, D_2O) (δ ppm): 12.3 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) m/z : 517 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

▪ **81** : Ligand phosphonate/phénol déprotégé



M = 544 g.mol⁻¹
Rdt : 85 %

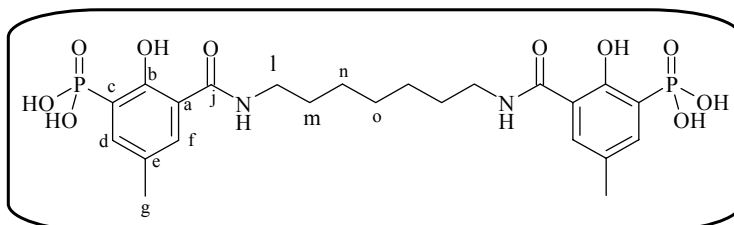
¹H NMR (400 MHz, D₂O) (δ ppm) : 1.26-1.32 (m, 4H_n) ; 1.56-1.62 (m, 4H_m) ; 2.14 (s, 6H_g) ; 3.26 (t, J=6.8Hz, 4H_l) ; 7.36 (d, J=14Hz, 2H_d) ; 7.4 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) (δ ppm) : 20.23 (C_g) ; 24.33 (C_n) ; 29.07 (C_m) ; 39.68 (C_l) ; 110.86 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119.27 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.68 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.27 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.5 (C_f) ; 158.69 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 166.1 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, D₂O) (δ ppm): 12.4 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) *m/z*: 545 (100%, [M+1]⁺).

▪ **82** : Ligand phosphonate/phénol déprotégé



M = 558 g.mol⁻¹
Rdt : 89 %

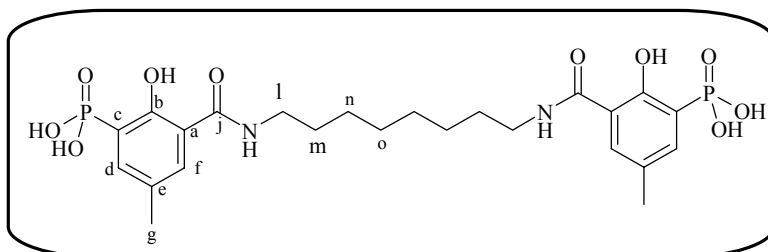
¹H NMR (400 MHz, D₂O) (δ ppm) : 1.20-1.28 (m, 6H_{n,o}) ; 1.4-1.55 (m, 4H_m) ; 2.05 (s, 6H_g) ; 3.26 (t, J=6.8Hz, 4H_l) ; 7.41 (d, J=14Hz, 2H_d) ; 7.45 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) (δ ppm) : 20.23 (C_g) ; 24.31 (C_n) ; 29.07 (C_m) ; 38.98 (C_m) ; 41.03 (C_l) ; 111.26 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.76 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.29 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.55 (C_f) ; 158.61 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 165.97 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, D₂O) (δ ppm): 12.32 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) *m/z*: 559 (100%, [M+1]⁺).

▪ **83** : Ligand phosphonate/phénol déprotégé



M = 572 g.mol⁻¹
Rdt : 90 %

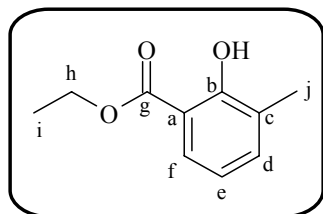
¹H NMR (400 MHz, D₂O) (δ ppm) : 1.15-1.28 (m, 8H_{n,o}) ; 1.36-1.48 (m, 4H_m) ; 2.08 (s, 6H_g) ; 3.20-3.27 (m, 4H_l) ; 7.38 (d, J=14Hz, 2H_d) ; 7.43 (s, 2H_f).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) (δ ppm) : 20.29 (C_g) ; 24.3 (C_n) ; 29.12 (C_m) ; 38.95 (C_m) ; 41.03 (C_l) ; 111.19 (d, J=180.7Hz, C_c) ; 119.33 (d, J=12Hz, C_d) ; 128.76 (d, J=14.5Hz, C_b) ; 136.25 (d, J=6Hz, C_e) ; 136.58 (C_f) ; 158.65 (d, J=7.5Hz, C_a) ; 166 (d, J=3Hz, C_j).

³¹P NMR (160 MHz, D₂O) (δ ppm): 12.38 (s, 2P)

MS (ESI/TOF) m/z : 573 (100%, [M+1]⁺).

▪ **84** : 2-Hydroxy-3-methyl-benzoate d'éthyle



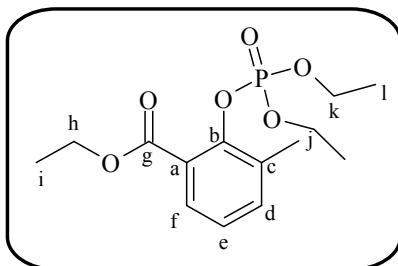
M = 180 g.mol⁻¹
Rdt = 28 %
Huile incolore

L'acide 2-hydroxy-3-méthylbenzoïque (5.95 g, 39.1 mmols) est placé dans 100 mL d'EtOH, puis est additionné doucement d'acide sulfurique concentré (10.5 mL, 200 mmols). La solution est placée à reflux 4h, avant d'être évaporé. Le résidu est repris dans 50 mL d'H₂O, puis extrait à pH = 8 avec (3x40mL) CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H_i) ; 2.27 (s, 3H_j) ; 4.40 (qd, J=7.2Hz, 2H_h) ; 6.78 (t, J=7.6Hz, 1H_e) ; 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H_d) ; 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H_f).

MS (ESI/TOF) m/z : 181 (100%, [M+1]⁺).

▪ **85** : 2-(Diéthoxy-phosphoryloxy)-3-méthyl-benzoate d'éthyle



M = 316 g.mol⁻¹
Rdt = 54 %
Eluant = EtOAc/Cyclohexane 1/1

Même procédure que **64**

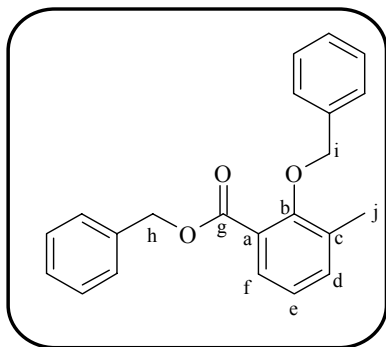
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.12 (t, J=7.2Hz, 6H_l) ; 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H_i) ; 2.21 (s, 3H_j) ; 3.95-4.05 (m, 4H_k) ; 4.17 (qd, J=7.2Hz, 2H_h) ; 6.92 (t, J=7.6Hz, 1H_e) ; 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H_d) ; 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 13.86 (C_j) ; 15.77 (d, J=6Hz, C_l) ; 16.48 (C_i) ; 60.88 (C_h) ; 62.45 (d, J=6.7Hz, C_k) ; 124.73 (d, J=3Hz, C_e) ; 125.52 (d, J=2.8Hz, C_a) ; 128.38 (d, J=8.6Hz, C_f) ; 131.69 (d, J=3Hz, C_c) ; 134.49 (d, J=5Hz, C_d) ; 146.73 (d, J=8Hz, C_b) ; 166.73 (C_g).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): -5.91 (s, 1P).

MS (ESI/TOF) m/z : 317 (100%, [M+1]⁺).

▪ **86** : 2-Benzyloxy-3-méthyl-benzoate d'éthyle



M = 332 g.mol⁻¹

Rdt = 81 %

Eluant = Cyclohexane/Acétone 9/1

Huile incolore

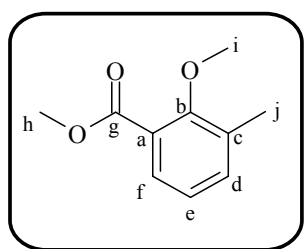
L'acide 2-hydroxy-3-méthylbenzoïque (3.7 g, 24 mmols), le bromure de benzyle (14.3 mL, 120 mmols) et K₂CO₃ (16.6 g, 120 mmols) sont placés dans 200 mL d'acétone. La solution est agitée 1 nuit à t.a., avant d'être évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 2.39 (s, 3H_j) ; 5.04 (s, 3H_h) ; 5.44 (s, 3H_i) ; 7.16 (t, J=7.6Hz, 1H_e) ; 7.39-7.55 (m, 11H_{Ar,d}) ; 7.84 (d, J=7.6Hz, 1H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.45 (C_j) ; 66.90 (C_h) ; 75.93 (C_i) ; 123.84 (C_e) ; 126.94 (C_a) ; 128.10 ; 128.45 ; 128.47 ; 128.63 ; 135.35 (C_d) ; 137.42 ; 157.09 (C_b) ; 166.37 (C_g).

MS (ESI/TOF) m/z: 333 (100%, [M+1]⁺).

▪ **87** : 2-Méthoxy-3-méthyl-benzoate d'éthyle



M = 180 g.mol⁻¹

Rdt = 80 %

Eluant = cyclohexane/Acétone 9/1

Huile incolore

L'acide 2-hydroxy-3-méthylbenzoïque (5.67 g, 37.3 mmols) et le diméthylsulfate (14.1 mL, 149 mmols) sont placés dans 150 mL de CH₂Cl₂, puis y est ajouté une solution de NaOH (4.47 g, 112 mmols) et de Bn(Et)₃NCl (1.7g, 7.5 mmols) dans 150 mL d'H₂O. Le mélange est agité 48h à t.a. La phase organique est récupéré et évaporé. Le residu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

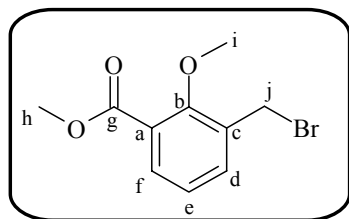
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 2.26(s, 3H_j) ; 3.78 (s, 3H_i) ; 3.85 (s, 3H_h) ; 6.99 (t, J=7.6Hz, 1H_e) ; 7.27 (d, J=7.6Hz, 1H_d) ; 7.58 (d, J=7.6Hz, 1H_f).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 15.85 (C_j) ; 51.93(C_h) ; 61.28 (C_i) ; 123.38 (C_e) ; 124.44(C_a) ; 128.98 (C_f) ; 132.58 (C_c) ; 134.99 (C_d) ; 158.26 (C_b) ; 166.70 (C_g).

IR (NaCl) : 2951; 1729(C=O); 1593; 1469; 1434; 1296; 1267; 1139; 1089; 1010; 773.

MS (ESI/TOF) m/z: 181 (100%, [M+1]⁺).

▪ **88** : 3-Bromométhyl-2-méthoxy-benzoate d'éthyle



M = 259 g.mol⁻¹
Rdt = 85 %
Huile incolore

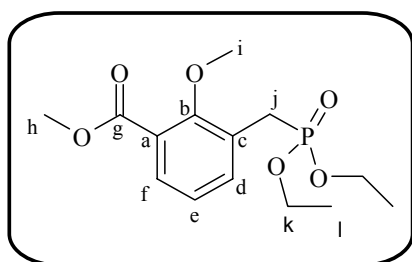
Le 2-Méthoxy-3-méthyl-benzoate d'éthyle (4.62 mmol, 832 mg) et le N-bromosuccinimide (4.62 mmol, 830mg) sont placés dans 50mL de CCl₄ sous argon. Le mélange est placé à reflux pendant 4h, avant d'être filtré et évaporé.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 3.89 (s, 3Hi) ; 3.93 (s, 3Hh) ; 4.54 (s, 2Hj) ; 7.09 (t, J=7.6Hz, 1He) ; 7.52 (d, J=7.6Hz, 1Hd) ; 7.75 (d, J=7.6Hz, 1Hf).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 27.30(Cj) ; 52.24(Ch) ; 62.74 (Ci) ; 123.82 (Ce) ; 124.62(Ca) ; 132.26 (Cf) ; 132.76 (Cc) ; 135.13 (Cd) ; 158.42 (Cb) ; 166.05 (Cg).

MS (ESI/TOF) m/z: 260 (100%, [M+1]⁺).

▪ **89** : 3-(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-2-méthoxy-benzoate d'éthyle



M = 316 g.mol⁻¹
Rdt quantitatif
Huile incolore

Le 3-Bromométhyl-2-méthoxy-benzoate d'éthyle (1.21 mmol, 314 mg) est placé dans le P(OEt)₃ (5.84 mmol, 1mL). Le mélange est chauffé à 130°C pendant 6h, avant d'être évaporé.

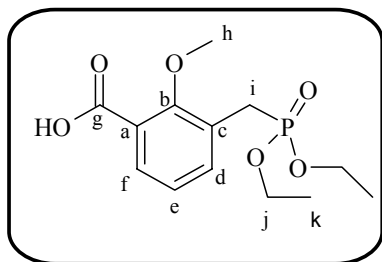
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.15 (t, J=7.2Hz, 6Hl) ; 3.18 (d, J=22Hz, 2Hj) ; 3.78 (s, 3Hi) ; 3.81 (s, 3Hh) ; 3.91-4.02 (m, 4Hk) ; 7.02 (t, J=7.6Hz, 1He) ; 7.50 (d, J=7.6Hz, 1Hd) ; 7.62 (d, J=7.6Hz, 1Hf).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.16 (d, J=6Hz, Cl) ; 26.31 (d, J=148Hz, Cj) ; 52.07(Ch) ; 62.00 (d, J=6.7Hz, Ck) ; 62.47 (Ci) ; 123.32 (d, J=3Hz, Ce) ; 124.29 (d, J=2.8Hz, Ca) ; 126.54 (d, J=8.6Hz, Cc) ; 130.46 (d, J=3Hz, Cf) ; 135.10 (d, J=5Hz, Cd) ; 158.15 (d, J=8Hz, Cb) ; 166.37 (Cg).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 26.35 (s, 1P).

MS (ESI/TOF) m/z: 317 (100%, [M+1]⁺).

▪**90** : Acide 3-(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-2-méthoxy-benzoïque



M = 302 g.mol⁻¹
Rdt quantitatif

Le 3-(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-2-méthoxy-benzoate d'éthyle (0.89mmol, 282mg) est solubilisé dans 10mL d'un mélange MeOH:H₂O (1:1), puis on y ajoute goutte à goutte 2,5 mL d'une solution méthanolique de KOH à 1M. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. La solution est évaporée, le résidu est redissout dans 10mL d'eau, puis acidifié à pH=2 par une solution de HCl 2M. La phase aqueuse est extraite deux fois par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

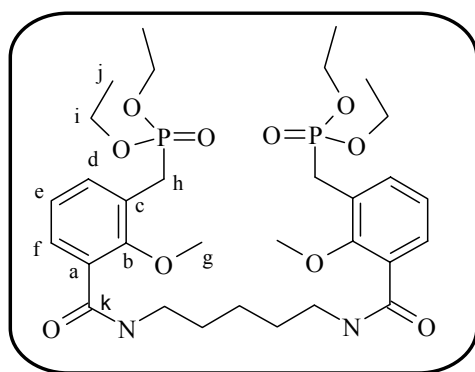
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.23 (t, J=7Hz, 6Hk) ; 3.30 (d, J=22Hz, 2Hi) ; 3,89 (s, 3Hh) ; 4.02-4.09 (m, 4Hj) ; 7.11 (t, J=7.6Hz, 1He) ; 7.60 (d, J=7.6Hz, 1Hd) ; 7.83 (d, J=7.6Hz, 1Hf) ; 9.61 (s, 1OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.19 (d, J=6Hz, Ck) ; 26,31 (d, J=141Hz, Ci) ; 62.46 (d, J=6.7Hz, Cj) ; 62.82 (Ch) ; 123.77 (d, J=3Hz, Ce) ; 123.93 (d, J=2.8Hz, Ca) ; 126.21 (d, J=8.6Hz, Cc) ; 131.38 (d, J=3Hz, Cf) ; 135.70 (d, J=5Hz, Cd) ; 158.40 (d, J=8Hz,Cb) ; 168.26 (Cg).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 26.64 (s, 1P).

MS (ESI/TOF) m/z: 303 (100%, [M+1]⁺).

▪**91** : (3-{5-[3-(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-2-méthoxy-benzoylamino]-pentylcarbamoyl} -2-méthoxy-benzyl)-phosphonate d'éthyle



M = 670 g.mol⁻¹
Rdt = 63%
Eluant = Acetone/cyclohexane 6/4

L'acide 3-(diéthoxy-phosphorylméthyl)-2-méthoxy-benzoïque (0.314 mmol, 95 mg) et HATU (0.314 mmol) sont placés dans 2 mL de DMF. La triéthylamine (0.548mmol, 73μL) y est ensuite ajouté, puis la 1,5-diaminopentane (0.102mmol, 12μL) en solution dans 1mL de DMF. Le mélange est agité à ta pendant 1 h. La solution est évaporée, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

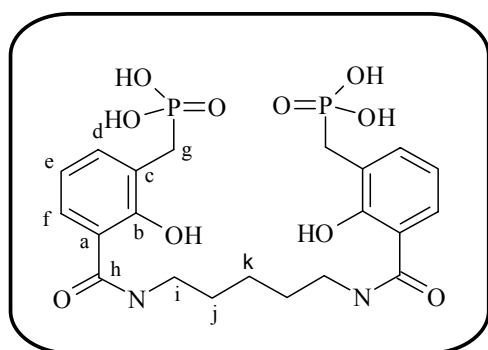
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1.24 (t, $J=7\text{Hz}$, 12H_j) ; 1.47-1.52 (m, 2H) ; 1.63-1.71 (m, 4H) ; 3.22 (d, $J=22\text{Hz}$, 4H_h) ; 3.44-3.49 (m, 4H) ; 3.79 (s, 6H_g) ; 4.00-4.07 (m, 8H_i) ; 7.16 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H_e) ; 7.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H_d) ; 7.85 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H_f).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 16.30 (d, $J=6\text{Hz}$, C_i) ; 24.43 ; 26.54 (d, $J=141\text{Hz}$, C_h) ; 29.25 ; 39.55 ; 62.15 (d, $J=6.7\text{Hz}$, C_i) ; 62.47 (C_g) ; 124.62 (d, $J=3\text{Hz}$, C_e) ; 125.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, C_c) ; 127.44 (d, $J=2.6\text{Hz}$, C_a) ; 130.50 (d, $J=3\text{Hz}$, C_f) ; 134.16 (d, $J=5\text{Hz}$, C_d) ; 156.09 (d, $J=8\text{Hz}$, C_b) ; 165.51 (C_g).

$^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 26.21 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 671 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

■ 92 : Acide {2-hydroxy-3-[5-(2-hydroxy-3-phosphonomethyl-benzoylamino)-entylcarbamoyl]-benzyl}-phosphonique



$M = 530 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 90%

Solide blanc

A une solution de **91** (30 mg, 0.045 mmol) dans 5 mL de CH_3CN , est additionné le TMSI (54 μL , 0.405 mmol) sous Ar. La solution est agitée 3 h à reflux. Puis 1 mL d' H_2O est ajouté, la solution est agitée 10 min, avant d'être évaporé.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) (δ ppm) : 1.42-1.45 (m, 2H_k) ; 1.55-1.63 (m, 4H_j) ; 2.74 (d, $J=19\text{Hz}$, 4H_g) ; 3.29 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 4H_i) ; 6.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H_e) ; 7.52-7.56 (m, 4H_{d,f}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, D_2O) (δ ppm): 24.38 ; 26.40 (d, $J=141\text{Hz}$, C_g) ; 29.6 ; 39.20 ; 124.78 (d, $J=3\text{Hz}$, C_e) ; 125.68 (d, $J=8.5\text{Hz}$, C_c) ; 127.56 (d, $J=2.6\text{Hz}$, C_a) ; 131.02 (d, $J=3\text{Hz}$, C_f) ; 134.50 (d, $J=5\text{Hz}$, C_d) ; 155.89 (d, $J=8\text{Hz}$, C_b) ; 164.6 (C_g).

$^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, D_2O) (δ ppm): 20 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 531 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

Partie 3 : Synthèse de gem-bisphosphonates pour des applications en tant qu'agents anti-cancéreux

A. BPs de première génération

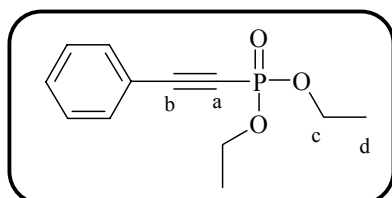
I. Préparation des 2-aryl-1-alkynyl-phosphonates :

1) Par phosphorylation

Procédure générale :

A une solution de phénylacétylène (2mL, 18,2mmols) dans 50mL THF anhydre, est additionné doucement le *n*-BuLi (8mL, 20mmols) sous argon à -78°C . Le mélange est agité à -78°C pendant 2 heures, puis le diéthylchlorophosphate (2.9mL, 20mmols) dans 20mL de THF anhydre est additionné à -78°C . La solution obtenue est agitée 1 heure à -78°C , puis laissée remonter à t.a. et agitée 3 heures. Le mélange est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

▪ 93 : Phényléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 238 g.mol⁻¹

Rdt = 86 %

Eluant : EtOAc/cyclohexane 7/3

Huile jaune claire

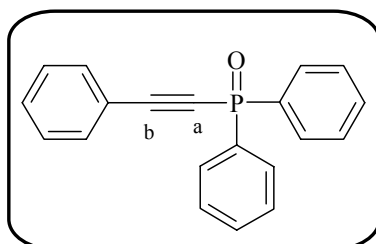
¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 1.38 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 4.17-4.24 (m, 4H_c) ; 7.35 (m, 2H_{ar}) ; 7.43 (m, 1H_{ar}) ; 7.54 (d, J=7.2Hz, 2H_{ar})

¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ 16.04 (d, J=7Hz, C_d) ; 63.15 (d, J=5.5Hz, C_c) ; 80.5 (d, J=297Hz, C_a) ; 98.95 (d, J=52.4Hz, C_b) ; 119.49 (d, J=6Hz, C_{ar}) ; 128.48 (C_{ar}) ; 130.61(C_{ar}) ; 132.53 (d, J=2.4Hz, C_{ar})

³¹P (CDCl₃, 160MHz): δ -5.91 (s)

MS m/z: 261 (100%, [M+23]⁺).

▪ 102 : Oxyde de phényléthynyl-diphényl phosphine



M= 302 g.mol⁻¹

Rdt = 96 %

Eluant : DCM/acétone 8/2

Solide blanc

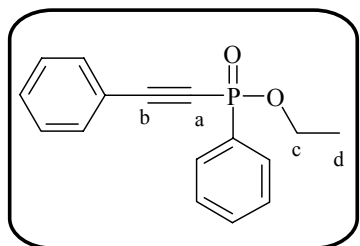
^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.44 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H); 7.50-7.54 (m, 5H); 7.58 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 7.64 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 8.08 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=14\text{Hz}$, 4H).

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 82.84 (d, $J=169\text{Hz}$, C_a); 105.35 (d, $J=30\text{Hz}$, C_b); 119.69 (d, $J=4\text{Hz}$); 128.52 (d, $J=2\text{Hz}$); 128.66; 130.68; 130.85; 132.21 (d, $J=3\text{Hz}$); 132.35 (d, $J=2\text{Hz}$); 133.54.

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz): δ 8.52 (s)

MS m/z : 303 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **103** : Phényl-phényléthynyl-phosphinate d'éthyle



$M = 270 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 14%

Eluant : EtOAc/cyclohexane 7/3

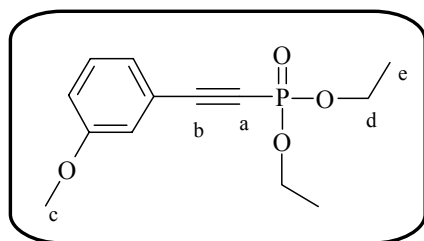
Huile jaune claire

^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H_d); 4.18-4.26 (m, 2H_c); 7.15-7.25 (m, 2H_{ar}); 7.26-7.28 (m, 1H_{ar}); 7.4-7.5 (m, 5H_{ar}); 7.88-7.95 (m, 2H_{ar}).

^{31}P (CDCl_3 , 160MHz): δ 9.5(s).

MS m/z : 271 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **106** : (3-Méthoxy-phényléthynyl)-phosphonate de diéthyle



$M = 268 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 48 %

Eluant : DCM

Huile jaune claire

^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.41 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H_e); 3.81 (s, 3H_c); 4.29-4.18 (m, 4H_d); 7.00 (dd, $J=8.3\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 1H_{ar}); 7.07(s, 1H_{ar}); 7.16(d, $J=7.55\text{Hz}$, 1H_{ar}); 7.28(t, $J=8\text{Hz}$, 1H_{ar}).

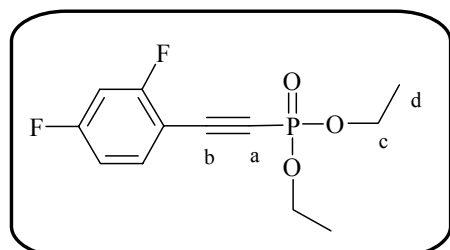
^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) : δ 16.02 (d, $J=7 \text{ Hz}$); 55.27; 63.13 (d, $J=5.5 \text{ Hz}$); 78.03 (d, $J=297 \text{ Hz}$); 98.83 (d, $J= 52.4 \text{ Hz}$); 117.2 ; 117.71 ; 120.36 (d, $J=5.6 \text{ Hz}$); 124.98 (d, $J= 5.6 \text{ Hz}$); 129.78; 159.26.

^{31}P (CDCl_3 , 160MHz) : δ -6.11(s)

IR : 3489, 2985, 2182, 1595, 1577, 1480, 1289, 1263, 1161, 1025, 977, 788.

MS m/z : 291 (100%, $[\text{M}+23]^+$)

▪ **107** : 2,4-Difluoro-phényléthynyl)-phosphonate de diéthyle



$M = 274 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 44 %

Eluant : EtOAc/cyclohexane 7/3

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 1.27 (t, J=7Hz, 6H_d); 4.06-4.13 (m, 4H_c); 6.73-6.82 (m, 2H_{ar}); 7.41 (qd, J=7.6Hz, 1H_{ar})

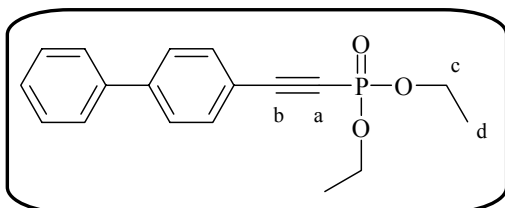
¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ 15.82 (d, J=6.9Hz, C_d); 63.24 (d, J=5.6Hz, C_c); 83.38 (d, J=294Hz, C_a); 91.03 (d, J=52.8Hz, C_b); 104.25; 104.66 (d, J=22Hz); 112.04 (dd, J=3.7Hz, J=22.1Hz); 135.21 (d, J=10.1Hz); 162.76 (t, J=11.6Hz); 165.21 (t, J=11.6Hz)

³¹P (CDCl₃, 160MHz): δ -7.08 (s)

IR: 3487, 2986, 2194, 1616, 1589, 1504, 1479, 1269, 1027, 971, 844.

MS: m/z 275 (100%, [M+1]⁺)

▪ **108** : Biphényl-4-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 314 g.mol⁻¹

Rdt = 73%

Eluant : EtOAc/cyclohexane 7/3

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 1.39 (t, J=7Hz, 6H_d); 4.25-4.28 (m, 4H_c); 7.35-7.36 (m, 1H_{ar}); 7.39-7.43 (m, 1H_{ar}); 7.53-7.6 (m, 6H_{ar}).

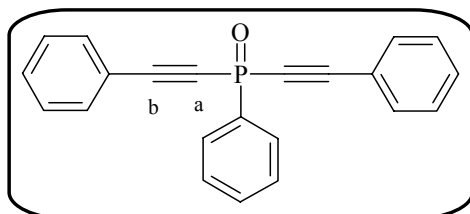
¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ 16.07 (d, J=6.9 Hz, C_d); 63.16 (d, J=5.5 Hz, C_c); 78.93 (d, J=298Hz, C_a); 98.96 (d, J= 52.5Hz, C_b); 118.13 (d, J=5.7Hz); 126.98; 127.10; 128.10; 128.9; 132.99 (d, J=2,3Hz); 139.56; 143.37.

³¹P (CDCl₃, 160MHz): δ -5.87 (s).

IR (NaCl): 3485, 2985, 2184, 1602, 1485, 1264, 1024, 976, 863, 765.

MS: m/z 315 (100%, [M+1]⁺)

▪ **119** : Oxyde de phenyl-di(phényléthynyl) phosphine



M= 314 g.mol⁻¹

Rdt = 80%

Eluant : EtOAc/cyclohexane 8/2

Solide blanc

¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (t, J=7.4Hz, 4H_{ar}); 7.46 (t, J=7.4Hz, 2H_{ar}); 7.55-7.62 (m, 7H_{ar}); 8.09 (dd, J=8Hz, J=16Hz, 2H_{ar}).

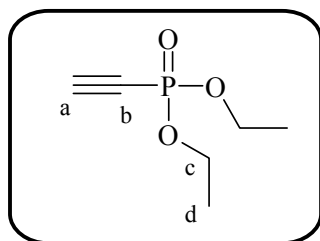
¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 83.11 (d, J=203Hz, C_a); 103.83 (d, J=38Hz, C_b); 119.51 (d, J=4.5Hz); 128.53; 128.81 (d, J=14.9Hz); 130.33 (d, J=12.5Hz); 130.86; 132.52 (d, J=2Hz); 132.66 (d, J=142.7Hz); 132.0 (d, J=3Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz): δ -19 (s)

IR (KBr): 3058, 2175, 1486, 1441, 1228, 1207, 1113, 855.

MS m/z: 327 (100%, [M+1]⁺)

▪ **121** : Ethynyl-phosphonate de diéthyle



M= 162 mol⁻¹
Rdt = 20%
Huile jaune claire

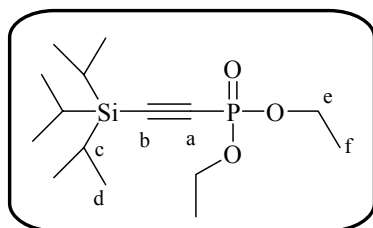
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1,36 (t, J=7Hz, 6H_d); 2,92 (d, J=13Hz, 1H_a); 4,12-4,20 (m, 4H_c).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.88 (d, J=7Hz, C_d); 63.36 (d, J=5.5Hz, C_c); 74.13 (d, J=288.6Hz, C_b); 87.87 (d, J=46.9Hz, C_a).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) : δ -8,26 (s)

MS : m/z 163 (100%, [M+1]⁺)

▪ **122** : [(Triisopropylsilanyl)-éthynyl]-phosphonate de diéthyle



M= 318 g.mol⁻¹
Rdt = 91 %
Eluant : EtOAc/cyclohexane 7/3
Huile incolore

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.01-1.05 (m, 21H_{c,d}); 1.31 (t, J=7.2Hz, 6H_f); 4.10 (dq, J=7.2Hz, 4H_e)

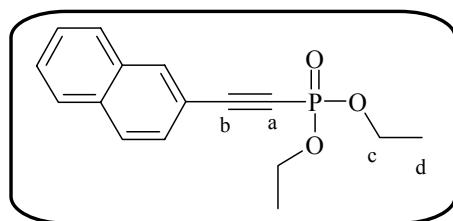
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : 10.69 (C_c); 15.9 (d, J=6Hz, C_f); 18.23 (C_d); 62.98 (d, J=5Hz, C_e); 96.25 (d, J=268Hz, C_a); 106.29 (d, J=37Hz, C_b)

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : -8.49 (s).

IR (NaCl) : 2945, 2868, 2130, 1464, 1267(P=O), 1027(POC), 975, 815.

MS m/z : 319 (100%, [M+1]⁺)

▪ **134** : Naphthalen-2-ylethynyl-phosphonate d'éthyle



M= 288 g.mol⁻¹
Rdt = 64%
Eluant : DCM/acétone 95/5
Huile jaune claire

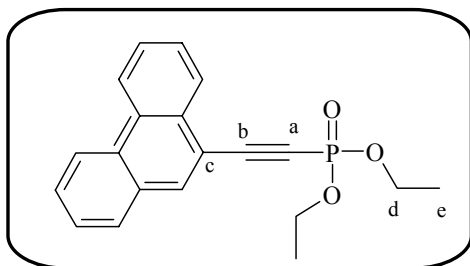
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.45 (t, J=7Hz, 6H_d); 4.25-4.34 (m, 4H_c); 7.46 (s, 1H_{Ar}); 7.58 (t, J=8Hz, 1H_{Ar}); 7.62 (t, J=8Hz, 1H_{Ar}); 7.82 (d, J=8Hz, 1H_{Ar}); 7.86 (d, J=8Hz, 1H_{Ar}); 7.95 (d, J=8Hz, 1H_{Ar}); 8.28 (d, J=8Hz, 1H_{Ar}).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.14 (d, J=7Hz, C_d); 63.26 (d, J=5.5Hz, C_c); 86.45 (d, J=297Hz, C_a); 97.41 (d, J=52Hz, C_b); 117.15 (d, J=6Hz, C_{Ar}); 124.99 (C_{Ar}); 125.56 (C_{Ar}); 126.93 (C_{Ar}); 127.68 (C_{Ar}); 128.52 (C_{Ar}); 131.294 (C_{Ar}); 132.65 (C_{Ar}); 132.94 (C_{Ar}); 133.33 (C_{Ar}).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ - 6.25 (s, 1P)

MS m/z : 289 (100%, [M+1]⁺)

▪ **135** : Phénanthren-9-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 338 g.mol⁻¹

Rdt = 61%

Eluant : DCM/acétone 95/5

Huile jaune claire

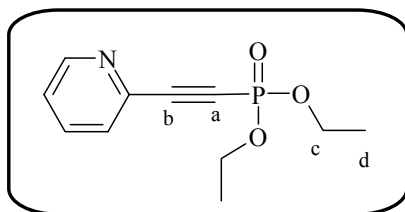
¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.31 (t, J=7Hz, 6H_e) ; 4.14-4.22 (m, 4H_d) ; 7.31 (t, J=8Hz, 1H_{Ar}) ; 7.37-7.45 (m, 3H_{Ar}) ; 7.52 (d, 1H_{Ar}) ; 7.80 (s, 1H_{Ar}) ; 8.07 (d, J=8Hz, 1H_{Ar}) ; 8.2-8.27 (m, 2H_{Ar})

¹³C (CDCl₃, 100MHz) : δ 15.85 (d, J=7Hz, C_e) ; 63.14 (d, J=5.5Hz, C_d) ; 82.35 (d, J=297Hz, C_a) ; 97.27 (d, J=52Hz, C_b) ; 115.28 (d, J=6Hz, C_c) ; 122.14 (C_{Ar}) ; 122.46 (C_{Ar}) ; 125.66 (C_{Ar}) ; 126.74 (C_{Ar}) ; 127.01 (C_{Ar}) ; 127.08 (C_{Ar}) ; 128.31 (C_{Ar}) ; 128.46 (C_{Ar}) ; 129.31 (C_{Ar}) ; 129.63 (C_{Ar}) ; 129.75 (C_{Ar}) ; 130.49 (C_{Ar}) ; 134.54 (C_{Ar}).

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : δ -6.12

MS m/z : 339 (100%, [M+1]⁺)

▪ **136** : Pyridin-2-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 239 g.mol⁻¹

Rdt = 55%

Eluant : EtOAc

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.31 (t, J=7.2Hz, 6H_d) ; 4.11-4.2 (m, 4H_c) ; 7.28-7.31 (m, 1H_{ar}) ; 7.51 (d, J=7.6Hz, 1H_{ar}) ; 7.64-7.68 (m, 1H_{ar}) ; 8.54-8.56 (m, 1H_{ar}).

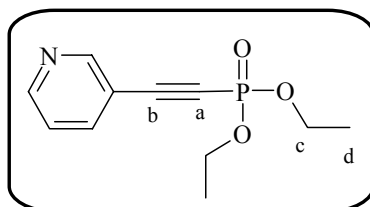
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.81 (d, J=7Hz, C_d) ; 63.25 (d, J=5.7Hz, C_c) ; 77.31 (d, J=292 Hz, C_a) ; 96.56 (d, J=50.5Hz, C_b) ; 124.75 ; 128.29 (d, J=1.5 Hz) ; 136.31 ; 139.96 (d, J=5.7Hz) ; 150.23.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ -7.37 (s)

MS m/z : 262 (100%, [M+23]⁺)

IR : 3492 ; 2986 ; 2197 ; 1580 ; 1566 ; 1462 ; 1430 ; 1265 ; 1165 ; 1026 ; 979 ; 868.

▪ **137** : Pyridin-3-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 239 g.mol⁻¹

Rdt = 20%

Eluant : EtOAc

Huile jaune claire

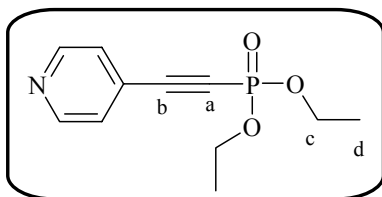
¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.37 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 4.16-4.23 (m, 4H_c) ; 7.28-7,31 (m, 1H_{ar}) ; 7.8-7,83 (m, 1H_{ar}) ; 8,61-8,62 (m, 1H_{ar}) ; 8,74 (s, 1H_{ar})

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : δ -7.46 (s)

IR (NaCl) : 3489 ; 2986 ; 1476 ; 1410 ; 1265 ; 1023 ; 979 ; 860 .

MS : m/z 240 (100%, [M+1]⁺)

▪ **138** : Pyridin-4-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 239 g.mol⁻¹
Rdt = 40%
Eluant : EtOAc
Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1,16(t, J=7Hz, 6H_d); 3,95-4,03(m, 4H_c); 7,18-7,20(m, 2H_{ar}); 8,42-8,43(m, 2H_{ar}).

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : δ -7.35 (s)

MS m/z : 240 (100%, [M+1]⁺)

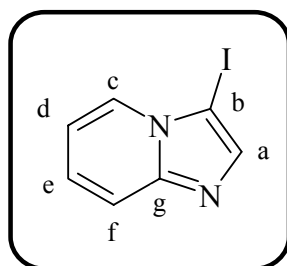
2) Par couplage de type Sonogashira

a) Iodation :

Procédure générale :

Dans un tube de carrousel sont pesés le 3-bromoimidazo[1,2-a]pyridine (1g, 5.07mmol), le CuI (51mg, 0.25mmol, 0.05eq) et le NaI (1.52g, 10.15mmol, 2eq). Le tube est rempli d'argon (x3), puis sont ajoutés le N,N-diméthyléthylidiamine (55μL, 0.51mmol, 0.1eq) et le dioxane (10mL). Le mélange est chauffé à 110°C pendant 40h. Puis est refroidi à température ambiante, 10mL d'ammoniaque (28%) sont ensuite ajoutés. La solution est versée dans l'eau puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporé. Le produit est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

▪ **139** : 3-iodoimidazo[1,2-a]pyridine



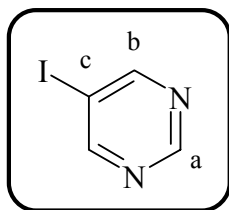
M= 244 g.mol⁻¹
Rdt = 60%
Eluant : acétone/cyclohexane, 6/4
Solide jaune

¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 6.88 (t, J=6.6Hz, 1H, H_d); 7.20 (t, J=7.6Hz, 1H, H_e); 7.57 (d, J=9.2Hz, 1H, H_f); 7.68 (s, 1H, H_a); 8.09 (d, J=6.8Hz, 1H, H_c)

¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ : 60.87 (C_b); 113.19; 117.76; 124.80; 125.93; 140.14; 147.67 (C_g)

MS m/z : 245 [M+1]⁺

▪ **142** : 5-iodopyrimidine



M= 206 g.mol⁻¹

Rdt = 89%

Eluant : acétone/cyclohexane, 6/4

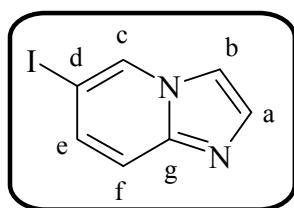
Solide blanc

¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 8.94 (s, 2H, H_b); 9.14 (s, 1H, H_a)

¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ : 93.83 (C_c); 156.52 (C_a); 162.35 (C_b)

MS m/z : 207 [M+1]⁺

▪ **140** : 6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine



M= 244 g.mol⁻¹

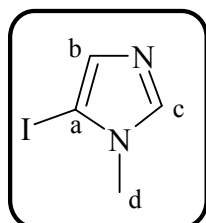
Rdt = 56%

Eluant : acétone/cyclohexane, 6/4

Solide blanc

¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.25-7.28 (m, 1H); 7.37 (d, J=9.2Hz, 1H); 7.47 (d, J=10.4Hz, 1H); 7.55 (s, 1H); 8.35 (s, 1H)

▪ **141** : 5-Iodo-1-méthyl-1H-imidazole



M= 208 g.mol⁻¹

Rdt = 74%

Eluant : acétone/cyclohexane, 5/5

Solide blanc

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 3.54(s, 3H_d); 7.09(s, 1H_b); 7.55 (s, 1H_c).

MS : m/z 209 (100%, [M+1]⁺).

b) Couplage au Pd :

▪ **Tetrakis(triphénylphosphine) palladium (0)**

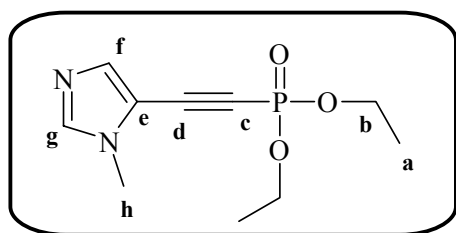
La triphénylphosphine (18.6g, 71mmol, 5eq) est ajoutée à une solution de chlorure de palladium (II) (2.52g, 14.2mmol) dans 150mL de DMSO préalablement dégazé par bullage à l'argon pendant 30min. Le mélange est chauffé à 140°C pendant 15min. A 130°C, le monohydrate d'hydrazine (2.7mL, 58mmol, 4.1eq) est ajouté. Après refroidissement à température ambiante, le solide jaune est filtré dans la boîte à gants, puis lavé à l'éthanol puis à l'éther avant d'être séché à température ambiante.

Le solide jaune obtenu est conservé sous argon, à l'abri de la lumière au congélateur (15.73g, 96%).

Procédure générale :

Le iodobenzène (208mg, 1mmol), AgCl (29mg, 0.2mmol) et Pd(PPh₃)₄ (117mg, 0,1mmol) sont agité dans 10mL de DMF anhydre, puis y est additionné le [(triisopropylsilanyl)-éthynyl]-phosphonic acid diethyl ester (477mg, 1.5mmol) dans 5mL de DMF anhydre. Le mélange est agité 5mn à t.a., puis est additionné doucement le TBAF (400mg, 1.5mmol) dans 5mL de DMF anhydre. La solution est alors chauffé à 50°C pendant 12heures sous argon. Puis de l'eau est additionné, et la solution est extraite avec 3x3mL de DCM. Les phases organiques sont rassemblées, puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporés. Le residu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

▪ 109 : (3-Méthyl-3H-imidazol-4-yléthynyl)-phosphonate de diéthyle



M= 242 g.mol⁻¹
 Rdt = 66%
 Eluant : Acétone/DCM 1/1
 Huile jaune claire

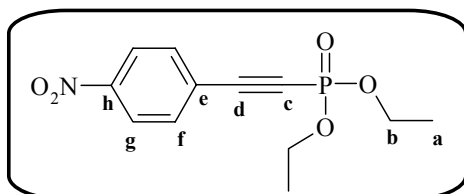
¹H (CDCl₃, 400MHz) : 1.39 (t, J=7Hz, 6H_a); 3.72 (s, 3H_h); 4.16-4.25 (m, 4H_b); 7.48 (s, 1H_f); 7.53 (s, 1H_g).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 16.06 (d, J=7Hz, C_a); 32.4 (C_h) ; 63.38 (d, J=6Hz, C_b); 82.94 (d, J=304Hz, C_c); 96.29 (d, J=50Hz, C_d); 113.40(d, J=6Hz, C_e); 138.45 (C_f); 139.85 (C_g).

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : -6.78 (s).

MS : m/z 243 (100%, [M+1]⁺)

▪ 123 : (4-Nitro-phényléthynyl)-phosphonate de diéthyle



M= 283 g.mol⁻¹
 Rdt = 60%
 Eluant : Acétone/cyclohexane 1/1
 Huile orange claire

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.41 (t, J=7Hz, 6H_a); 4.18-4.26 (m, 4H_b); 7.69-7.71 (m, 2H_g); 8.20-8.22 (m, 2H_f).

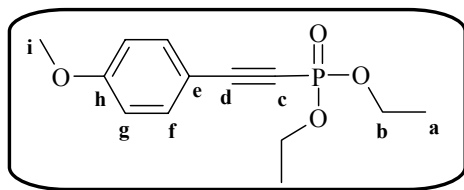
¹³C (CDCl₃, 100MHz) : δ 16,06 (d, J=6.8Hz, C_a); 63.53 (d, J=5.5Hz, C_b); 83.06 (d, =295Hz, C_c); 95.43 (d, J=52Hz, C_d); 123.665(C_g); 126.07 (d, J=5.5Hz, C_e); 133.45 (C_f); 148.47 (C_h).

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : δ -7.29

MS : m/z 284 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 2985, 2928, 2192, 1596, 1525, 1347, 1269, 1022, 980, 867 cm⁻¹.

▪ **124** : (4-Méthoxy-phényléthynyl)-phosphonate de diéthyle



M= 268 g.mol⁻¹

Rdt = 80%

Eluant : Acétone/cyclohexane 1/1

Huile orange claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.34 (t, J=7Hz, 6H_a); 3.77 (s, 3H_i); 4.12-4.20 (m, 4H_b); 6.82(d, J=8.8Hz, 2H_f); 7.45 (d, J=8.8Hz, 2H_g).

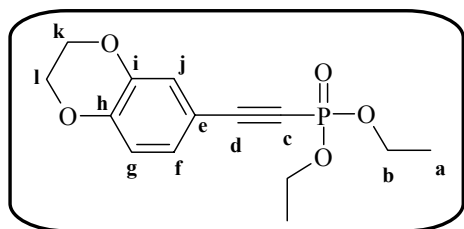
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.01(d, J=7Hz, C_a); 55.29 (C_i); 62.985(d, J=5.5Hz, C_b); 77.07(d, J=302Hz, C_c); 99.69(d, J=54Hz, C_d); 111.17(d, J=5.8Hz, C_e); 114.16(C_f); 134.29(C_g); 161.36(C_h).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ -5.38

MS m/z : 269 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 3169, 2987, 2181, 2063, 1510, 1439, 1261, 1024, 977, 783 cm⁻¹

▪ **125** : (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yléthynyl)-phosphonate de diéthyle



M= 298 g.mol⁻¹

Rdt = 96%

Eluant : Acétone/cyclohexane 1/1

Huile incolore

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.38(t, J=7Hz, 6H_a); 4.15-4.21(m, 4H_b); 4.22-4.27(m, 4H_{k+i}); 6.81(d, J=8Hz, 1H_g); 7.04(d, J=8Hz, 1H_f); 7.05(s, 1H_j).

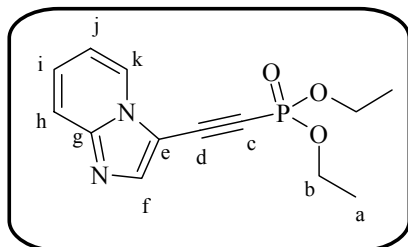
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.05(d, J=7Hz, C_a); 63.08(d, J=5.5Hz, C_b); 64.07 et 64.48 (C_{k+i}); 76.76 (d, J=301Hz, C_c); 99.35 (d, J=54Hz, C_d); 111.88(d, J=5.8Hz, C_e); 117.64(C_{Ar}); 121.54(d, J=2.5Hz, C_{Ar}); 126.42(d, J=2.4Hz, C_{Ar}); 143.29(C_{Ar}); 146.15(C_{Ar}).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ -5.49(s)

MS m/z : 297 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 3483, 2985, 2180, 1575, 1504, 1309, 1292, 1257, 1023, 961, 809 cm⁻¹

▪ **126** : Imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylethynyl-phosphonate de diéthyle



M= 278 g.mol⁻¹

Rdt = 55%

Eluant : Cyclohexane/Acétone 4/6

Huile jaune claire

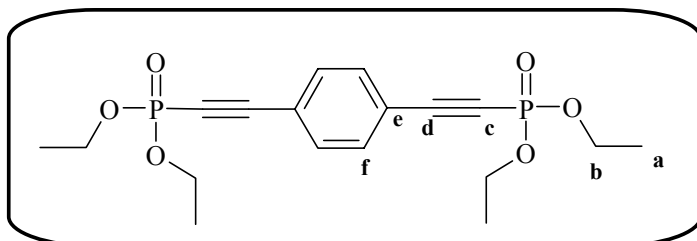
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1,42 (t, J=7Hz, 6H_a); 4,26-4,36 (m, 4H_b); 7,03 (t, J=7Hz, 1H_j); 7,38 (t, J=7,5Hz, 1H_i); 7,72 (d, J=9Hz, 1H_h); 8,02 (s, 1H_f); 8,37 (d, J=6,8Hz, 1H_k).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.07 (d, J=7Hz, C_a); 63.37 (d, J=7Hz, C_b); 86.89 (d, J=54.3Hz, C_d); 89.93 (d, J=297Hz, C_c); 105.98 (d, J=6Hz, C_e); 114.13; 118.18; 125.57; 128.32; 141.76; 146.46.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ -6,13 (s, 1P).

MS m/z : 279 (100%, [M+1]⁺)

▪ **127** : [4-(Diéthoxy-phosphoryléthynyl)-phényléthynyl]-phosphonate de diéthyle



M= 398 g.mol⁻¹

Rdt = 98%

Eluant : Cyclohexane/Acétone

1/1

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.26(t, J=7Hz, 12H_a); 4.05-4.12 (m, 8H_b); 7.43 (s, 4H_f).

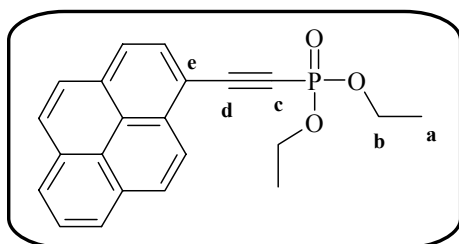
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.95 (t, J=7Hz, C_a); 63.27 (d, J=5.6Hz, C_b); 81.09 (d, J=296Hz, C_c); 97.03 (d, J=52Hz, C_d); 121.54 (d, J=5.6Hz, C_e); 132.46 (C_f)

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ -6.92 (s, 2P)

MS m/z : 399 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 3488, 2985, 2188, 1266, 1024, 978, 842 cm⁻¹

▪ **144** : Pyren-1-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 362 g.mol⁻¹

Rdt = 15 %

Eluant : Acétone/cyclohexane 1/1

Huile orange

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.50 (t, J=7Hz, 6H_a); 4.33-4.41 (m, 4H_b); 7.99-8.13 (m, 4H_{Ar}); 8.16-8.24 (m, 4H_{Ar}); 8.46 (d, J=9Hz, 1H_{Ar}).

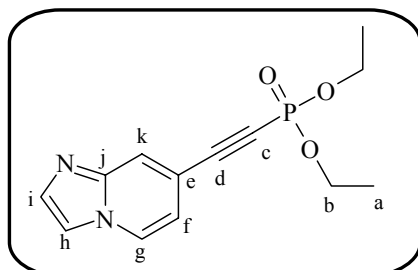
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.21 (d, J=7Hz, C_a); 63.32 (d, J=5.5Hz, C_b); 83.49 (d, J=297Hz, C_c); 98.64 (d, J=52Hz, C_d); 113.13 (d, J=6Hz, C_e); 123.77 (C_{Ar}); 124.01 (C_{Ar}); 124.27 (C_{Ar}); 124.56 (C_{Ar}); 126.27 (C_{Ar}); 126.35 (C_{Ar}); 126.50 (C_{Ar}); 126.95 (C_{Ar}); 128.49 (C_{Ar}); 129.39 (d, J=3Hz, C_{Ar}); 130.43 (d, J=3Hz, C_{Ar}); 130.65 (C_{Ar}); 130.90 (C_{Ar}); 132.84 (C_{Ar}); 133.14 (C_{Ar}).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ -5.57 (s)

MS m/z : 363 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 3483, 2985, 2180, 1575, 1504, 1309, 1292, 1257, 1023, 961, 809 cm⁻¹

▪ **145** : Imidazo[1,2-a]pyridin-7-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



M= 278 g.mol⁻¹

Rdt = 27%

Eluant : Cyclohexane/Acétone 4/6

Huile jaune claire

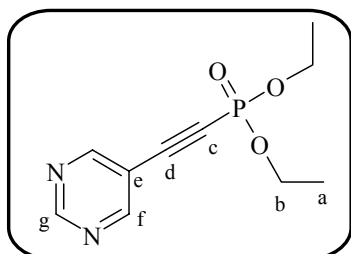
¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.30 (t, J=7.2Hz, 6H_a); 4.13 (dq, J=7.2Hz, J=7.2Hz, 4H_b); 7.09 (d, J=9.6Hz, 1H); 7.48 (t, J=9.6Hz, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.42 (s, 1H)

^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ : 16.02 (d, $J=7\text{Hz}$, C_a); 63.31 (d, $J=6\text{Hz}$, C_b); 79.95 (d, $J=297\text{Hz}$, C_c); 95.13 (d, $J=53\text{Hz}$, C_d); 105.44 (d, $J=5\text{Hz}$, C_e); 113.18; 117.86; 126.06; 131.32; 135.02; 144.24 (C_j)

^{31}P (CDCl_3 , 160MHz) δ : -6.80

MS (ESI/TOF) : 279.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

▪ **146** : Pyrimidin-5-yléthynyl-phosphonate de diéthyle



$M = 240 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 20%

Eluant : Cyclohexane/Acétone 4/6

Huile jaune claire

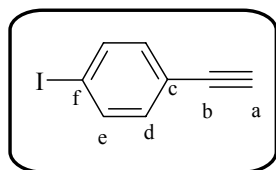
^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_a); 4.13 (m, 4H_b); 8.78 (s, 2H_f); 9.11 (s, 1H_g)

^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ : 15.98 (d, $J=7\text{Hz}$, C_a); 63.55 (d, $J=6\text{Hz}$, C_b); 85.85 (d, $J=291\text{Hz}$, C_c); 91.03 (d, $J=51\text{Hz}$, C_d); 116.58 (d, $J=6\text{Hz}$, C_e); 158.20 (C_g); 159.53 (d, $J=2\text{Hz}$, C_f)

^{31}P (CDCl_3 , 160MHz) δ : -7.94

MS (ESI/TOF) : 242.2 $[\text{M}+2\text{H}]^+$

▪ **147** : 1-Ethynyl-4-iodo-benzene



$M = 228 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 55%

Eluant : Acétone/cyclohexane 4/6

Solide beige

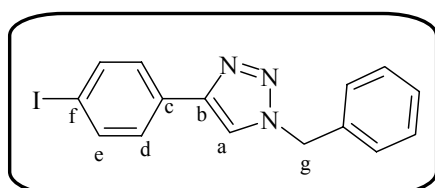
Le (4-iodophényléthynyl)triméthylsilane (150 mg, 0.5 mmol) est dissout dans 5 mL de MeOH anhydre, puis est ajouté K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol). La solution est laissée agiter 3 h sous Ar. Puis une solution de NH_4Cl saturée est ajoutée (10mL). Le MeOH est évaporé, le résidu est repris dans 20mL d'eau puis extrait avec de l'EtOAc. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée.

^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.14 (s, 1H_a); 7.21 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H_d); 7.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H_e).

^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ : 78.61 (C_a); 82.66 (C_b); 94.87 (C_f); 121.53 (C_c); 133.54 (C_d); 137.45 (C_e).

MS (ESI/TOF) : 229 $[\text{M}+1]^+$

▪ **148** : 1-Benzyl-4-(4-iodo-phényl)-1H-[1,2,3]triazole



$M = 361 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 67 %

Eluant : Acétone/cyclohexane 2/8

Solide beige

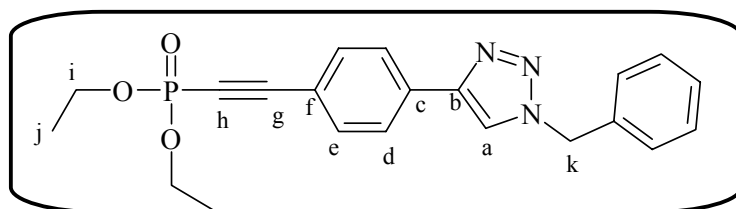
Le 4-iodo phényléthynyle (160 mg, 0.7 mmol) et l'azoture de benzyle (93 mg, 0.7 mmol) sont mis en solution dans 4 mL de *t*BuOH. Puis y est ajouté une solution de Cu(OAc)₂ (28 mg, 0.14 mmol) et de sodium ascorbate (56 mg, 0.28 mmol) dans 10 mL d'eau. Le mélange est agité 1 nuit à t.a., avant d'être concentré puis extrait avec EtOAc. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 5.56 (s, 2H_g); 7.26-7.32 (m, 5H_{Ar}) ; 7.53 (d, J=8Hz, 2H_d); 7.67 (s, 1H_a) ; 7.72 (d, J=8Hz, 2H_e).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ : 54.46 (C_g) ; 93.76 (C_f); 119.79 (C_c); 127.53 (C_{Ar}) ; 128.25(C_{Ar}) ; 129.02 (C_{Ar}) ; 129.33 (C_d); 130.09 (C_g) ; 134.54 (C_{Ar}) ; 138.01 (C_e), 147.37 (C_b).

MS (ESI/TOF) : 362 [M+1]⁺

▪ **149** : [4-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phényléthynyl]-phosphonate de diéthyle



M= 395 g.mol⁻¹

Rdt = 65 %

Eluant : Acétone/DCM

1/1

Huile jaune claire

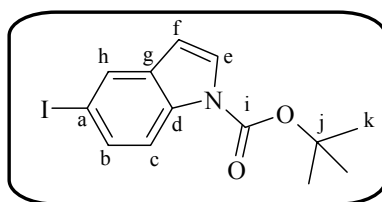
¹H (CDCl₃, 400MHz) : 1.36 (t, J=7Hz, 6H_j); 4.14-4.22 (m, 4H_i); 5.52 (s, 2H_k); 7.25-7.27 (m, 2H_{Ar}) ; 7.30-7.34 (m, 3H_{Ar}) ; 7.52 (d, J=8Hz, 2H_d) ; 7.77 (d, J=8Hz, 2H_e) ; 7.79 (s, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 16.05 (d, J=7Hz, C_j); 54.18 (C_k) ; 63.21 (d, J=6Hz, C_i); 78.90 (d, J=297Hz, C_h); 98.86 (d, J=50Hz, C_g); 118.68 (d, J=6Hz, C_f); 120.52 (C_{Ar}) ; 125.54 (C_d); 128.02 (C_{Ar}); 128.76 (C_{Ar}); 129.08(C_{Ar}) ; 131.89 (C_a) ; 133.03 (d, J=2Hz, C_e) ; 134.41(C_c) ; 146.75 (C_b).

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : -6.02 (s).

MS : m/z 396 (100%, [M+1]⁺)

▪ **150** : 5-Iodo-indole-1-tert-butyl carbamate



M= 343 g.mol⁻¹

Rdt quantitatif

Eluant : cyclohexane/EtOAc 7/3

Huile orange

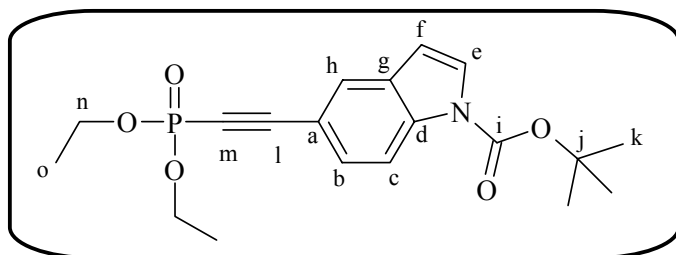
Le 5-iodoindole (1 g , 4.1 mmols), la DMAP (50 mg, 0.4mmol) et Boc₂O (1.08 g, 4.9 mmols) sont mis en solution dans 5 mL de CH₃CN anhydre. La TEA (575 μL, 4.1 mmols) y est ajouté, puis le mélange est agité 1 nuit à t.a. sous Ar, à l'abri de la lumière. Le mélange est concentré, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.67 (s, 9H_k) ; 6.48 (d, J= 4Hz, 1H_f) ; 7.54-7.59 (m, 2H_{e,c}) ; 7,89 (s, 1H_h); 7.92 (d, J=8Hz, 1H_b).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ : 28.29 (C_k) ; 84.24 (C_j) ; 86.76 (C_a) ; 106.34 (C_f) ; 117.15 (C_c); 126.79 (C_e) ; 129.87 (C_b) ; 132.79 (C_h) ; 132.99 (C_g) ; 134.62 (C_d) ; 149.53 (C_i).

MS (ESI/TOF) : 344 [M+1]⁺

▪ **151** : 5-(Diéthoxy-phosphoryléthynyl)-indole-1-tert-butyl carbamate



M= 377 g.mol⁻¹
 Rdt = 65 %
 Eluant : Acétone/DCM 1/1
 Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400MHz) : 1.34 (t, J=7Hz, 6H_o); 1.59 (s, 9H_k) ; 4.14-4.21 (m, 4H_n); 6.48 (d, J=4Hz, 1H_f) ; 7.41 (d, J=8Hz, 1H_c) ; 7.56 (d, J= 4Hz, 1H_e) ; 7.72 (s, 1H_h); 8.07 (d, J=8Hz, 1H_b).

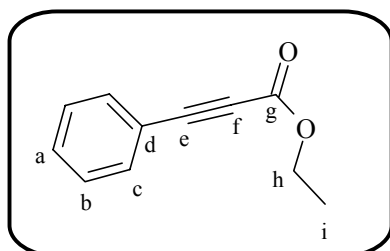
¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 16.04 (d, J=7Hz, C_o); 28.03 (C_k) ; 63.04 (d, J=6Hz, C_n); 76.93 (d, J=299Hz, C_m); 84.35 (C_l) ; 100.33 (d, J=54Hz, C_i); 106.88 (C_f) ; 113.22 (d, J=5Hz, C_a) ; 115.33 (C_e); 125.89 (d, J=3Hz, C_b) ; 127.34 (C_e) ; 128.16 (d, J=3Hz, C_h) ; 130.29 (C_g) ; 135.95 (C_d) ; 149.05 (C_i).

³¹P (CDCl₃, 160MHz) : -5.22 (s).

MS : m/z 378 (100%, [M+1]⁺)

Formation de propiolate d'aryle

▪ **128** : Phényl-propynoate d'éthyl

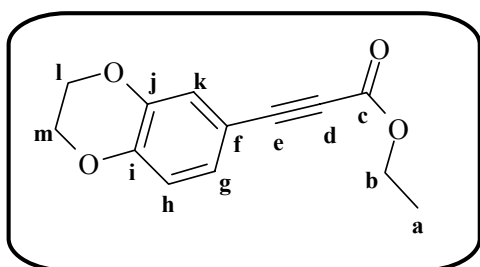


M= 174 g.mol⁻¹
 Rdt = 64%
 Eluant : Cyclohexane/DCM 1/1
 Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.35(t, J=7Hz, 3H_i); 4.30 (qd, J=7Hz, 2H_h); 7.37(t, J=8Hz, 2H_b); 7.44(t, J=8Hz, 1H_a); 7.58(d, J=8Hz, 2H_c).

MS : m/z 175 (100%, [M+1]⁺)

▪ **129** : (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-propynoate d'éthyle



M= 232 g.mol⁻¹
 Rdt = 66%
 Eluant : Cyclohexane/acétone 9/1
 Huile jaune claire

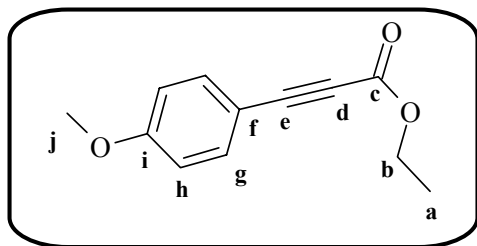
¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ 1.31(t, J=7.2Hz, 3H_a); 4.21-4.27(m, 6H_{b+m+1}); 6.80(d, J=8Hz, H_h); 7.05 (d, J=8Hz, 1H_g); 7.06(s, 1H_k).

¹³C (CDCl₃, 100MHz) : δ 14.01(C_a); 61.85(C_b); 64.03 and 64.46 (C_{m+1}); 79.62(C_d); 86.42 (C_e); 111.90(C_f); 117,63(C_{Ar}); 121.93 (C_{Ar}); 126.87(C_{Ar}); 143.41(C_{Ar}); 146.17(C_{Ar}); 154.11(C_c).

MS : m/z 255 (100%, [M+23]⁺)

IR (KBr) : ν 2988, 2944, 2208, 1717, 1581, 1510, 1252, 1200, 1154, 1121, 1066, 1020, 882, 812, 743 cm^{-1}

▪ **130** : (4-Méthoxy-phényl)-propynoate d'éthyle



$M = 204 \text{ g.mol}^{-1}$
Rdt = 55%
Eluant : Cyclohexane/acétone 8/2
Huile jaune claire

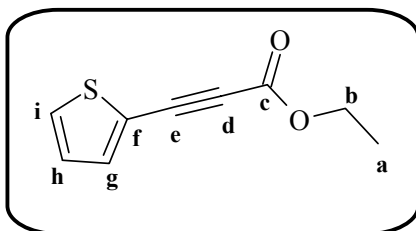
^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.33 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H_a); 3.79 (s, 3H_j); 4.26 (qd, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_b); 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H_g); 7.51 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H_h).

^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14.03(C_a); 55.28(C_j); 61.79(C_b); 80.1(C_d); 86.79(C_e); 114.21(C_g); 116.27(C_f); 134.80(C_h); 138.07(C_c); 161.41(C_i).

MS m/z : 205 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 2981, 2205, 1604, 1511, 1287, 1253, 1195, 1165, 1025, 834, 748 cm^{-1}

▪ **131** : Thiophèn-2-yl-propynoate d'éthyle



$M = 180 \text{ g.mol}^{-1}$
Rdt = 49%
Eluant : Cyclohexane/acétone 9/1
Huile jaune claire

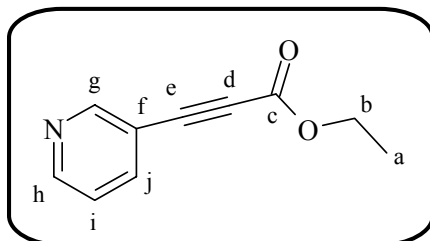
^1H (CDCl₃, 400MHz) : 1.32 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H_a); 4.27 (qd, $J=7,2\text{Hz}$, 2H_b); 7.01(dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H_h); 7.43(d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7.45(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H).

^{13}C (CDCl₃, 100MHz) : 14.05 (C_a); 62.05(C_b); 79.99(C_d); 84.88(C_e); 119.31(C_f); 127.47(C_{ar}); 131.10(C_{ar}); 136.44(C_{ar}); 153.85(C_c).

MS : m/z 181 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 2932, 2210, 1705, 1267, 1218, 1162, 702 cm^{-1}

▪ **132** : Pyridin-3-yl-propynoate d'éthyle



$M = 175 \text{ g.mol}^{-1}$
Rdt = 53%
Eluant : Cyclohexane/acétone 7/3
Huile jaune claire

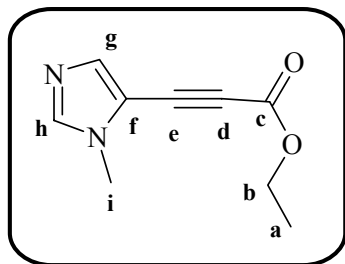
^1H (CDCl₃, 400MHz) : 1.29 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H_a); 4.20-4.25 (m, 2H_b); 7.24-7.27 (m, 1H); 7.79-7.80 (m, 1H); 8.58-8.59 (m, 1H); 8.74 (s, 1H_g).

^{13}C (CDCl₃, 100MHz) : 13.91 (C_a); 62.23(C_b); 82.14 (C_d); 83.43 (C_e); 116.90 (C_f); 123.09 (C_i); 139.67 (C_j); 150.56 (C_c); 153.15 (C_h); 153.35 (C_g).

MS : m/z 176 (100%, [M+1]⁺)

IR (NaCl) : ν 2983, 2215, 1711, 1292, 1200, 1020, 701 cm^{-1}

▪ **133** : (3-Méthyl-3H-imidazol-4-yl)-propynoate d'éthyle



M= 178 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Rdt = 60%
Eluant : DCM/acétone 8/2
Huile jaune claire

^1H (CDCl_3 , 400MHz) : 1.33 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H_a); 4.28 (qd, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_b); 7.51(s, 1H_g); 7.52 (s, 1H_h)

^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) : 14,00 (C_a); 32.26 (C_i); 62.11 (C_b); 74.78(C_d); 89.15(C_e); 113.34 (C_f); 139,26 (C_g); 140.05(C_h); 153.66(C_c).

MS : m/z 179 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

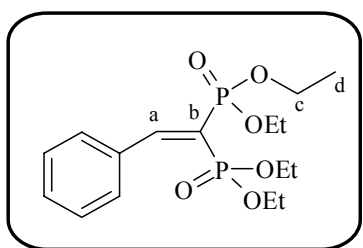
IR (NaCl) : ν 2982, 2380, 2212, 1703, 1288, 1243, 1183, 1121, 1021 cm^{-1}

II. α -P-addition :

Procédure générale :

Le composé **93** (119 mg, 0.5 mmol) et le diéthylphosphite (71 μL , 0.55 mmol) sont agités dans 5 mL d'éthanol, le *n*-PBU₃ (25 μL , 0.1 mmol) est ensuite additionné. Le mélange est chauffé à reflux pendant 8 heures sous argon. La solution est ensuite évaporée, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

▪ **94** : Phényl-vinylène-1,1-bisphosphonate de tétraéthyle



M= 376 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Rdt = 95%
Eluant : Acétone/ cyclohexane 7/3
Huile jaune claire

^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.10 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H_d) ; 1.33 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H_e); 3.93-4.02 (m, 4H_c) ; 4.12-4.2 (m, 4H_f); 7.34 (m, 3H) ; 7.7 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 8.27 (dd, $J=47.7\text{Hz}$, $J=29\text{Hz}$, 1H_a).

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 15.89 (d, $J=6.7\text{Hz}$, C_d); 16.21 (d, $J=6.5\text{Hz}$, C_e); 62.29 (d, $J=6.2\text{Hz}$, C_c); 62.54 (d, $J=5.2\text{Hz}$, C_f) ; 120 (t, $J=170.5\text{Hz}$, C_b); 127.91; 130.2; 130.34; 134.55 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=21\text{Hz}$, C_a); 161.26.

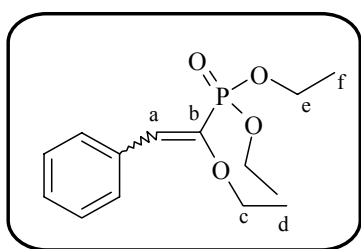
^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 12.09 (d, $J=50.1\text{Hz}$); 17.33 (d, $J=50.1\text{Hz}$).

IR (NaCl) : ν 3483, 2983, 2933, 2908, 1728, 1586, 1567, 1447, 1392, 1246, 1027, 997, 973, 831, 794, 767, 698 cm^{-1}

MS m/z : 377 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

HRMS : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{P}_2$ calculé : m/z 377.1283. trouvé : m/z 377.1281.

▪**95** : Ethoxy-phényl-vinyl-phosphonate de diéthyle



M= 284 g.mol⁻¹

Rdt = 80%

Eluant : Acétone/ cyclohexane 7/3

Huile incolore

Rapport Z/E : 80/20

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ **Z** : 0.90 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 1.06 (t, J=7Hz, 6H_f) ; 3.79-3.86 (m, 4H_e) ; 3.93 (qd, J=7Hz, 2H_c) ; 4.73 (d, J=5.2Hz, 1H_a) ; 7.31-7.37 (m, 3H) ; 7.54-7.61 (m, 2H).

E : 0.90 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 1.06 (t, J=7Hz, 6H_f) ; 3.79-3.86 (m, 4H_e) ; 3.93 (qd, J=7Hz, 2H_c) ; 5.16 (d, J=12Hz, 1H_a) ; 7.31-7.37 (m, 3H) ; 7.54-7.61 (m, 2H).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ **Z** : 14.12 (C_d) ; 15.93 (d, J=6.7Hz, C_f) ; 61.24 (d, J=6.2Hz, C_e) ; 64.39 (C_c) ; 85.27 (d, J=209Hz, C_b) ; 127.62 ; 128.61 ; 129.77 ; 135.38 (d, J=3Hz, C_a) ; 170.31 (d, J=19Hz).

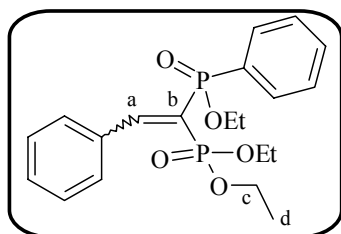
E : 14.12 (C_d) ; 16.34 (d, J=6.7Hz, C_f) ; 61.39 (d, J=6.2Hz, C_e) ; 64.39 (C_c) ; 96.49 (d, J=193Hz, C_b) ; 127.62 ; 128.61 ; 129.77 ; 134.76 (d, J=12Hz, C_a) ; 170.31 (d, J=19Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ **Z** : 20.90 (s, 1P)

E : 17.88 (s, 1P).

MS m/z : 285 (100%, [M+1]⁺)

▪**97** : [1-(Ethoxy-phényl-phosphinoyl)-2-phényl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 408 g.mol⁻¹

Rdt = 90%

Eluant : Acétone/ cyclohexane 7/3

Huile jaune claire

Z/E ratio: 75% Z 25% E

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : **Z** : δ 1.0 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 1.01(t, J=7Hz, 3H_d) ; 1.45 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 3.68-3.80 (m, 2H_c) ; 3.81-3.91 (m, 2H_c) ; 4.21-4.25 (m, 2H_c) ; 7.41-7.42 (m, 3H) ; 7.48-7.5 (m, 2H) ; 7.52-7.56 (m, 2H) ; 7.8-7.82 (m, 2H) ; 7.89-7.94 (m, 2H) ; 8.49 (dd, J=25.6Hz, J=48.1Hz, 1H_a).

E : δ 1.19 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 1.36 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 1.40 (t, J=7Hz, 3H_d) ; 4.01-4.07 (m, 2H_c) ; 4.15-4.25 (m, 4H_c) ; 7.2-7.26 (m, 4H) ; 7.27-7.3 (m, 2H) ; 7.53-7.56 (m, 2H) ; 7.64-7.69 (m, 2H) ; 8.38 (dd, J=29.2Hz, J=42.4Hz, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : **Z** : δ 15,73 (d, J=6Hz, C_d) ; 16,34 (d, J=6,7Hz, C_d) ; 61,44 (d, J=6Hz, C_c) ; 61,86 (d, J=6Hz, C_c) ; 62,1 (d, J=6Hz, C_c) ; 123,68 (dd, J=168Hz, J=110Hz, C_b) ; 127,96 ; 128,07 (d, J=13.7Hz) ; 130, 36 ; 130,44 ; 131,55 ; 131,64 ; 131,89 ; 131,92 ; 134,61 (dd, J=8,7Hz, J=17,8Hz, C_a) ; 161,21

E : δ 16,03 (d, J=6,6Hz, C_d) ; 16,17 (d, J=7Hz, C_d) ; 16,24 (d, J=7Hz, C_d) ; 60,93 (d, J=6Hz, C_c) ; 62,5 (d, J=6Hz, C_c) ; 127,67 (d, J=13.7Hz) ; 129,73 ; 129,82 ; 131,77 ; 131,8 (d, J=5Hz) ; 132,13, 161,71.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : **Z** : δ 12.32 (d, J=48.4Hz, 1P) ; 30.49 (d, J=48.4Hz, 1P).

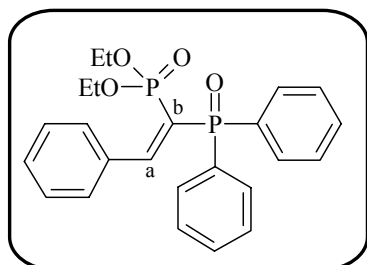
E : δ 16.76 (d, J=38.7Hz, 1P) ; 28.27 (d, J=38.7Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3477, 2983, 1585, 1564, 1441, 1391, 1225, 1122, 1027, 979, 763, 696 cm^{-1} .

MS m/z : 409 (100%, $[\text{M}+1]^+$).

HRMS : $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{P}_2$ calculé : m/z 409.1334. trouvé : 409.1329.

▪ **98** : [1-(Diphenyl-phosphinoyl)-2-phényl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



$M = 440 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 64%, isomère Z

Eluant : DCM/acetone, 7/3

Huile jaune claire

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.91 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H); 3.59-3.66(m, 2H); 3.73-3.79 (m, 2H); 7.38-7.40 (m, 3H); 7.47-7.56 (m, 6H); 7.75-7.78 (m, 2H); 7.88-7.93 (m, 4H); 8.11 (dd, $J=25.2\text{Hz}$, $J=48\text{Hz}$, 1H_a)

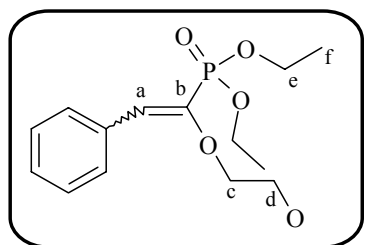
^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.65 (d, $J=6.5\text{Hz}$); 62.10 (d, $J=6\text{Hz}$); 125.37 (dd, $J=78\text{Hz}$, $J=166.5\text{Hz}$, C_b); 128.04, 128.31(d, $J=12.7\text{Hz}$); 130.39; 130.51; 131.79 (d, $J=3\text{Hz}$); 132.06 (d, $J=9.9\text{Hz}$); 132.16 (d, $J=108\text{Hz}$); 134.64 (dd, $J=10\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$, C_a); 161.07.

IR (NaCl) : ν 3460, 3058, 2984, 1584, 1563, 1438, 1246, 1183, 1118, 1101, 1047, 1025, 973, 762, 724, 697 cm^{-1} .

^{31}P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12,97 (d, $J=43 \text{ Hz}$, 1P); 31,11 (d, $J=43\text{Hz}$, 1P).

MS m/z : 441 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **101a** : [1-(2-Hydroxy-éthoxy)-2-phényl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



$M = 300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 35%

Eluant : DCM/acetone, 7/3

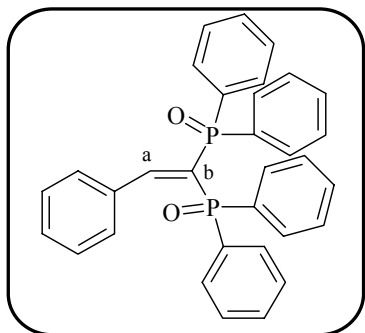
Huile incolore

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.36 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H_f) ; 3.66-3.68 (m, 2H_d) ; 3.95-3.98 (m, 2H_d) ; 4.13-4.21 (m, 4H_e) ; 5.20 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H_a) ; 7.33-7.52 (m, 5H).

^{31}P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 18.22 (s, 1P)

MS m/z : 301 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **104** : Oxyde de [1-(Diphényl-phosphinoyl)-2-phényl-vinyl]-diphénylphosphine :



M= 504 g.mol⁻¹
 Rdt = 53%
 Eluant : Acétone
 Solide blanc, pt de fusion = 76°C

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7,04-7,15 (m, 6H); 7,21 (t, J=7,2Hz); 7,32-7,39 (m, 4H); 7,41-7,46 (m, 3H); 7,52 (d, J=7,6Hz, 2H); 7,58-7,7 (m, 8H); 7,78 (dd, J=27,2Hz, J=37,2Hz, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 127,46; 127,61 (d, J=4,6Hz); 128,45 (d, J=12,4Hz); 130,08; 130,67; 131,10 (d, J=3Hz); 131,23 (d, J=4,5Hz); 131,45; 131,55; 131,61 (d, J=2,6Hz); 132,04; 132,14; 132,27; 132,31; 134,24 (dd, J=7,5Hz, J=18Hz, C_a); 162,05 (d, J=6Hz).

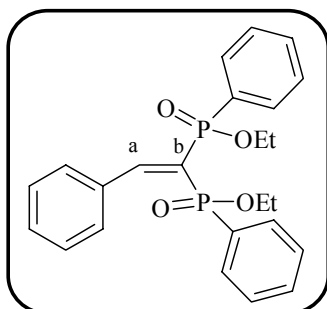
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 22.14 (d, J=38.9Hz); 31.92 (d, J=35.6Hz)

IR (KBr) : ν 3669, 3359, 3056, 1555, 1438, 1181, 1115, 955, 931, 749, 725, 694 cm⁻¹

MS m/z : 505 (100%, [M+1]⁺)

HRMS : C₃₂H₂₆O₂NaP₂ calculé : 527.1306 m/z . trouvé : 527.1281 m/z

▪ **105** : Phényl-vinylène- bis-1,1-phénylphosphoninate d'éthyle



M= 440 g.mol⁻¹
 Rdt = 63%
 Eluant : DCM/acetone, 7/3
 Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.90 (t, J=7Hz, 3H); 1.41 (t, J=7Hz, 3H); 3.48-3.58 (m, 1H); 3.68-3.78 (m, 1H); 4.14-4.23 (m, 1H); 4.25-4.3 (m, 1H); 7.13-7.20 (m, 5H); 7.24-7.26 (m, 1H); 7.37 (dd, J=7Hz, J=12,5Hz, 2H); 7.49-7.54 (m, 5H); 7.9 (dd, J=7Hz; J=12,5Hz, 2H); 8.52 (dd, J=25.6Hz; J=42.4Hz, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15,74 (d, J=7Hz); 16,33 (d, J=7Hz); 60,54 (d, J=5,5Hz); 61,52 (d, J=5,5Hz); 127,64 (d, J=13,4Hz); 127,67; 128,09 (d, J=13,4Hz); 129,72; 129,85; 131,54 (d, J=10Hz); 131,72 (d, J=11,5Hz); 131,76 (d, J=10Hz); 134,65 (dd, J=10Hz, J= 20Hz, C_a); 161,99.

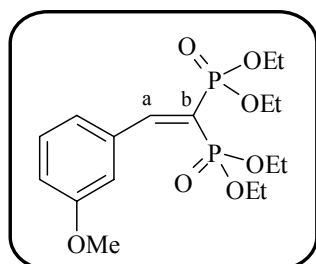
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 29.2 (d, J=32.4Hz, 1P); 29.9 (d, J=32.4Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3466, 3059, 2983, 2931, 1562, 1441, 1220, 1121, 1031, 954, 822, 753, 696 cm⁻¹

MS m/z : 463 (100%, [M+23]⁺)

HRMS : C₂₄H₂₆O₄NaP₂ calculé : 463.1204 m/z . trouvé : 463.1191 m/z

▪ **110** : (3-méthoxy-phényl)-vinylène]-bisphosphonate de tétraéthyle



M= 407 g.mol⁻¹

Rdt = 95%

Eluant : Acétone/cyclohexane, 7/3

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.12 (t, 6H, J=6.8Hz); 1.33 (t, 6H, J=6.8Hz); 3.78 (s, 3H); 3.94-4.04 (m, 4H); 4.11-4.2 (m, 4H); 6.9 (d, 1H, J=7.4Hz); 7.2-7.26 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.24 (dd, 1H_a, J=47.6Hz, J=29.01Hz)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.92 (d, J=6.6Hz); 16.21 (d, J=6Hz); 55.26; 62.32 (d, J=5.7Hz); 62.54 (d, J=5.7Hz); 114.50; 117.17; 121.04 (t, J=166Hz, C_b); 122.89; 128.92; 135.73 (dd, J=87Hz, J=21.6Hz, C_a); 159.09; 161.18.

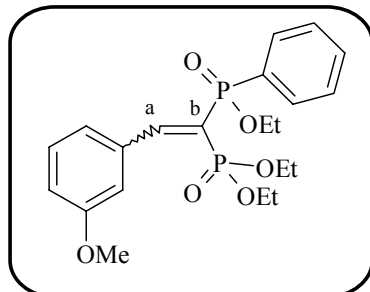
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12.18 (d, J=49.7Hz); 17.33 (d, J=50.5Hz).

IR(NaCl) : ν 3476, 2984, 2935, 2909, 1571, 1467, 1392, 1243, 1163, 1024, 974, 795 cm⁻¹

MS : m/z 407 (100%, [M+1]⁺)

HRMS : C₁₇H₂₈O₇NaP₂ calculé : m/z 429.1208 trouvé : 429.1199.

▪ **111** : [1-(Ethoxy-phényl-phosphinoyl)-2-(3-méthoxy-phényl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 438 g.mol⁻¹

Rdt = 92%

Eluant : EtOAc/cyclohexane, 8/2

Huile jaune claire

Z/E ratio: 75% Z 25% E

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : **Z** : δ 0,94 (t, J=7Hz, 3H); 0,96(t, J=7Hz, 3H); 1.38 (t, J=7Hz, 3H); 3.62-3.74 (m, 2H); 3.75-3.81 (m, 2H); 3,78 (s, 1H); 4.11-4.21 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.41-7.49 (m, 4H); 7.84 (dd, J=7,4Hz, J=12,6Hz, 2H); 8.39 (dd, J=25.4Hz, J=47.8Hz, 1H_a).

E : δ 1.14 (t, J=7Hz, 3H); 1.31 (t, J=7Hz, 3H); 1.34 (t, J=7Hz, 3H); 3,7 (s, 3H); 3,83-3,88 (m, 2H); 3,96-4.02 (m, 1H); 4,11-4,21 (m, 3H); 6,73 (d, J=8Hz, 1H); 6,96 (d, J=8Hz, 1H); 7.05 (d, J=8Hz, 1H); 7.19-7.23 (m, 3H); 7.32 (t, J=8Hz, 1H); 7.59 (dd, J=8Hz, J=13Hz, 2H); 8.28 (dd, J=29.4Hz, J=36,8Hz, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : **Z** : δ 15,75 (d, J=6Hz); 16,34 (d, J=6,8Hz); 55,28; 61,43 (d, J=6Hz); 61,86 (d, J=6Hz); 62,11 (d, J=6Hz); 114,66; 117,23; 123,08; 123,78 (dd, J=168Hz, J=109,3Hz, C_b); 128,08 (d, J=13.7Hz); 128,95; 130,71; 131.51; 131.62; 131.9 (d, J=3Hz); 135,81 (dd, J=8,8Hz, J=18,1Hz, C_b); 159,12; 161,09;

E : δ 16,06 (d, J=6,8Hz); 16,19 (d, J=6,5Hz); 55,16; 60,95 (d, J=6Hz); 62,52 (d, J=6Hz); 114,04; 116,68; 122,40; 127,65 (d, J=13.7Hz); 128,73; 129,73; 130,06; 131.73 (d, J=3Hz); 131.75; 132.16; 158,77; 161,64.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : **Z** : δ 12,48 (d, J=47,8Hz); 30,63 (d, J=47,8Hz)

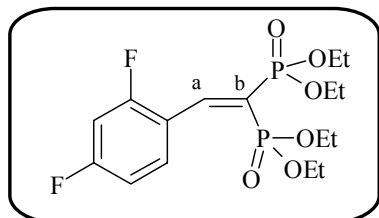
E: δ 16,8 (d, J=37,25Hz); 28,69 (d, J=37,25Hz).

IR (NaCl) : ν 3468, 2983, 2935, 2907, 1568, 1439, 1241, 1162, 1122, 1022, 995, 969, 792, 695 cm^{-1}

MS m/z : 439 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

HRMS : $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NaP}_2$ calculé : 461.1259 m/z . trouvé : 461.1245 m/z .

▪ **112** : (2,4-difluoro-phényl)-vinylène]-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 412 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 80%

Eluant : Acétone/cyclohexane, 7/3

Huile jaune claire

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.13 (t, 6H, J=6.8Hz); 1.31 (t, 6H, J=6.8Hz); 3.96-4.02 (m, 4H); 4.1-4.17 (m, 4H); 6.76 (td, 1H, J=8.7Hz, J=2.4Hz); 6.84 (m, 1H); 7.95 (qd, 1H, J=8.6Hz, J=15Hz); 8.21 (dd, 1H_a, J=28.4Hz, J=47Hz).

^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.93 (d, J=6.5Hz); 16.15 (d, J=6.5Hz); 62.47 (d, J=6.5Hz); 62.66 (d, J=6.5Hz); 103.43 (t, J=25.3Hz); 110.87 (d, J=3.4Hz); 111.08 (d, J=3.4Hz); 123.98 (t, J=169.6Hz, C_b); 132.66 (d, J=10.7Hz); 151.96; 162.97 (d, J=12.1Hz); 165.49 (d, J=11.9Hz).

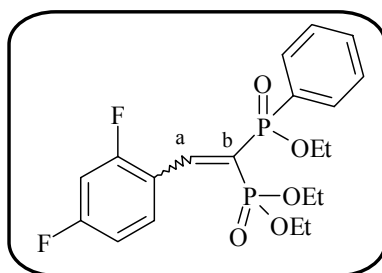
^{31}P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 11.39 (d, J=48.6Hz); 15.92 (d, J=48.6Hz)

MS m/z : 413 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

IR (NaCl) : ν 3483, 2985, 1612, 1500, 1243, 1096, 1023, 969, 817 cm^{-1}

HRMS : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{F}_2\text{NaP}_2$ calculé m/z 435.0914 . trouvé : m/z 435.0913

▪ **113** : [2-(2,4-Difluoro-phényl)-1-(éthoxy-phényl-phosphinoyl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 444 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 81%

Eluant : Acétone/cyclohexane, 7/3

Huile jaune claire

Z/E ratio: 70% Z 30% E

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : **Z** : δ 0,86 (t, J=7Hz, 3H); 0,88(t, J=7Hz, 3H); 1.25 (t, J=7Hz, 3H); 3.57-3.65 (m, 2H); 3.67-3.75 (m, 2H); 3.97-4.07 (m, 2H); 6,68 (t, J=9,4Hz, 1H); 6,74 (t, J=8,4Hz, 1H) 7.28-7,33 (m, 2H); 7.36 (d, J=7Hz, 1H); 7.71 (dd, J=8Hz, J=12,8Hz, 2H); 7,86 (dd, J=9Hz, J=15Hz); 8.27 (dd, J=24.4Hz, J=47.2Hz, 1H_a).

E : δ 1.04 (t, J=7Hz, 3H); 1.18 (t, J=7Hz, 3H); 1.21 (t, J=7Hz, 3H); 3,85-3,93 (m, 2H); 3,97-4.07 (m, 4H); 6,41 (t, J=9,4Hz, 1H); 6,60 (t, J=8Hz, 1H); 7.1-7,16 (m, 2H); 7.23 (d, J=7Hz, 1H); 7.46 (dd, J=8Hz, J=13Hz, 2H); 7.61 (dd, J=8Hz, J=14Hz, 1H); 8.1 (dd, J=28.4Hz, J=40,2Hz, 1H_a).

^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) : **Z** : δ 15,66 (d, J=6,3Hz); 16,17 (d, J=6,6Hz); 61,40 (d, J=6Hz); 61,93 (d, J=6Hz); 62,17 (d, J=6Hz); 103,3 (t, J=25,4Hz); 110,89 (dd, J=3,3Hz, J=21,3Hz); 126,96 (dd, J=108,8Hz, J=166,73Hz, C_b); 128,04 (d, J=13,9Hz); 131,52 (d, J=10,5Hz); 131.96 (d, J=3Hz); 132.51; 132.60; 151,67; 159,47 (d, J=12,4Hz); 161,99 (d, J=12,4Hz); 162,87(d, J=12Hz).

E : δ 15,94 (d, J=7Hz); 16,01 (d, J=6,5Hz); 16,07 (d, J=6,2Hz); 60,99 (d, J=6Hz); 62,48 (d, J=6Hz); 103,04 (t, J=25,4Hz); 110,44 (dd, J=3,3Hz, J=21,3Hz); 127,69 (d, J=13,6Hz), 131,55 (d, J=10,2Hz); 132,79; 132,82; 132,88; 152,75; 158,6 (d, J=12,4Hz); 161,12 (d, J=12,4Hz); 162,53(d, J=12Hz).

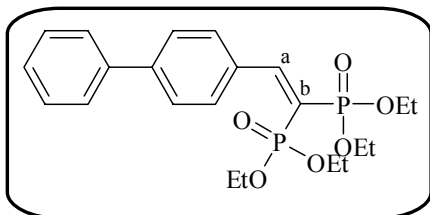
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : **Z** : δ 11,57 (d, J=47Hz); 29,52 (d, J=47Hz)

E : δ 15,23 (d, J=37,2Hz); 27,6 (d, J= 37,2Hz).

IR (NaCl) : ν 3480, 2985, 2935, 2907, 1611, 1498, 1437, 1392, 1271, 1229, 1122, 1096, 1027, 968, 811, 754, 697 cm⁻¹

MS m/z : 445 (100%, [M+1]⁺)

▪ **114** : [2-Biphenyl-4-yl-vinylène]-bis-1,1-phosphonate de diéthyle



M= 452 g.mol⁻¹

Rdt = 83%

Eluant : Acétone/cyclohexane, 7/3

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.13 (t, 6H, J=6.8Hz); 1.35 (t, 6H, J=6.8Hz); 4.02-4.09 (m, 4H); 4.13-4.19 (m, 4H); 7.39 (m, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.73 (m, 4H); 7.99 (m, 2H); 8.39 (dd, 1H_a, J=47.3Hz, J=28.9Hz).

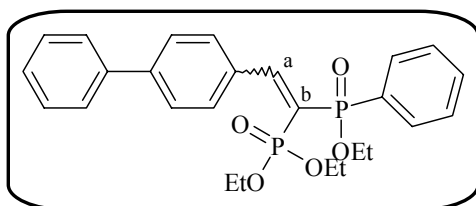
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 14.28 (d, J=6.5Hz); 14.55 (d, J=6.5Hz); 60.74 (d, J=6.2Hz); 60.83 (d, J=5.5Hz); 120.7 (t, J=165Hz, C_b); 125.02; 125.59; 126.66; 127.66; 130.9; 132.59 (dd, J=8.6Hz, J=22Hz, C_a); 138.49; 141.52; 157.97.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 15.38 (d, J=50.2Hz); 20.26 (d, J=50.2Hz)

IR (NaCl) : ν 3480, 2984, 2933, 2907, 1579, 1486, 1392, 1243, 1163, 1025, 974, 840, 795, 768 cm⁻¹

MS m/z : 453 (100%, [M+1]⁺)

▪ **115** : [2-Biphényl-4-yl-1-(éthoxy-phényl-phosphinoyl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 484 g.mol⁻¹

Rdt = 79%

Eluant : Acétone/cyclohexane, 7/3

Huile jaune claire

Z/E ratio: 75% Z 25% E

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : **Z** : δ 1 (t, J=7Hz, 3H); 1.01 (t, J=7Hz, 3H); 1.43 (t, J=7Hz, 3H); 3.70-3.80 (m, 2H); 3.81-3.88 (m, 2H); 4.19-4.26 (m, 2H); 7.33-7.37 (m, 1H); 7.4-7.48 (m, 4H); 7.5-7.53 (m, 1H); 7.6-7.65 (m, 4H); 7.87-7.94 (m, 4H); 8.48 (dd, J=25.6Hz, J=48.1Hz, 1H_a)

E : δ 1.19 (t, J=7Hz, 3H); 1.36 (t, J=7Hz), 1.38(t, J=7Hz, 3H); 4.0-4.1 (m, 2H); 4.16-4.26 (m, 4H); 7.22-7.27 (m, 3H); 7.33-7.37 (m, 2H); 7.4-7.48 (m, 3H); 7.5-7.53 (m, 3H); 7.6-7.65 (m, 1H); 7.69-7.71 (m, 2H); 8.37 (dd, J=29.2Hz, J=42.5Hz, 1H_a)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : **Z** : δ 15,75 (d, J=6Hz); 15,77 (d, J=6Hz); 16,34 (d, J=6,8Hz); 61,37 (d, J=6Hz); 61,86 (d, J=6Hz); 62,10 (d, J=6Hz); 123,07 (dd, J=168Hz, J=109,7Hz, C_b); 126,50; 126,92; 127,84; 128,06 (d, J=13.8Hz); 128,76; 130,67; 130,79; 131,28; 131,49; 131,59; 131,87 (d, J=2.5Hz); 133,36 (dd, J=8,8Hz, J=18,2Hz, C_a); 160,61.

E : δ 16,06 (d, J=6,8Hz); 16,17 (d, J=6,2Hz); 16,24 (d, J=6,6Hz); 60,95 (d, J=6Hz); 62,46 (d, J=6Hz); 126,22; 126,79; 127,67 (d, J=13,6Hz); 127,68; 128,70; 131,78; 131,82; 132,24; 161,14.

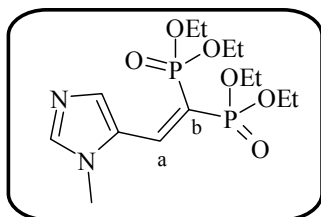
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : Z : δ 12,68 (d, J=49Hz, 1P); 30,73 (d, J=49Hz, 1P)

E : δ 17,07 (d, J=38,3Hz, 1P); 28,55 (d, J=38,3Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3476, 2981, 2931, 1575, 1484, 1442, 1391, 1227, 1161, 1121, 1097, 1027, 978, 767, 698 cm⁻¹

MS m/z : 507 (100%, [M+23]⁺)

▪ **116** : (3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-vinylène-bis-1,1-phosphonate de diéthyle



M= 380 g.mol⁻¹

Rdt = 97%

Eluent : Acétone

Huile incolore

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1,25 (t, J=7Hz, 6H); 1,30 (t, J=7Hz, 6H); 3,68 (s, 3H); 4,06-4,16 (m, 8H); 7,56 (s, 1H); 7,98 (dd, J=29,6Hz, J=44,8Hz, 1H_a); 8,27 (s, 1H).

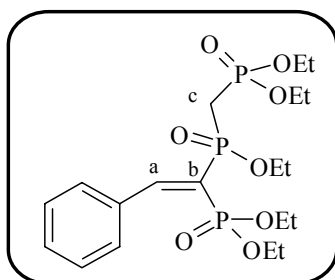
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16,10 (d, J=6,5Hz); 16,21 (d, J=6,5Hz); 31,87; 62,39 (d, J=6Hz); 62,54 (d, J=6Hz); 113,4 (t, J=172Hz, C_b); 127,05 (dd, J=9Hz, J=26Hz, C_a); 139,05; 141,40; 142,95 (d, J=5Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12,75 (d, J=47Hz); 18,65 (d, J=47Hz).

IR (NaCl) : ν 3461, 2985, 2934, 2910, 1583, 1233, 1021, 974 cm⁻¹

MS m/z : 381 (100%, [M+1]⁺)

▪ **117** : 1-[(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-éthoxy-phosphinoyl]-2-phényl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 481 g.mol⁻¹

Rdt = 74%, isomère Z

Eluent : Acétone

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0,96 (t, J=7Hz, 3H); 1,12 (t, J=7Hz, 3H); 1,27 (dt, J=7Hz, J=3,6Hz, 6H); 1,31 (t, J=7Hz, 3H); 2,78 (dt, J=15,2Hz, J=20,6Hz, 1H_c); 3,1 (dt, J=20,4Hz, J=15,4Hz, 1H_c); 3,78-3,84 (m, 1H); 3,96-4,03 (m, 3H); 4,06-4,17 (m, 6H); 7,31-7,33 (m, 3H); 7,62-7,64 (m, 2H); 8,32 (dd, J=26,1Hz, J=47,7Hz, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15,63 (d, J=7Hz); 15,92 (d, J=7Hz); 16,24 (d, J=7Hz); 16,27 (d, J=7Hz); 61,44 (d, J=6,5Hz); 62,10 (d, J=6,6Hz); 62,17 (d, J=7Hz); 62,29 (d, J=5,5Hz); 62,42 (d, J=6Hz); 122,24 (dd, J=111,6Hz, J=167,4Hz, C_b); 127,80; 130,194; 130,43; 134,50 (dd, J=8,5Hz, J=18,5Hz, C_a); 162,42.

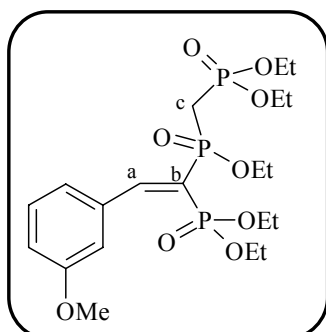
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12,38 (d, J=54,6Hz, 1P); 20,12 (d, J=2,5Hz, 1P); 33,96 (d, J=53,3Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3483, 2981, 2932, 2872, 1727, 1586, 1568, 1447, 1392, 1249, 1028, 972, 829, 697 cm⁻¹

MS m/z : 482 (100%, [M+1]⁺)

HRMS : C₁₉H₃₃O₈NaP₃ calculé : m/z 505.1286 . trouvé : m/z 505.1284

▪ **118** : [1-[(Diéthoxy-phosphorylméthyl)-éthoxy-phosphinoyl]-2-(3-méthoxy-phényl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 512 g.mol⁻¹

Rdt = 77%, isomère Z

Eluant : Acétone

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.04 (t, J=7Hz, 3H); 1.17 (t, J=7Hz, 3H); 1.31 (t, J=7Hz, 3H); 1.32 (t, J=7Hz, 3H); 1.35 (t, J=7Hz, 3H); 2.84 (dt, J=15.2 Hz, J=20.6Hz, 1H_c); 3.13 (dt, J=20.6Hz, J=16Hz, 1H_c); 3,8 (s, 3H); 4.02-4.08 (m, 4H); 4.12-4.19 (m, 6H), 6,94 (d, J=7,6Hz, 1H); 7.21-7.29 (m, 2H); 7, 33 (s,1H); 8.34 (dd, J=26Hz, J=47.6Hz, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15,75 (d, J=7Hz); 15,99 (d, J=7Hz); 16,25 (d, J=7Hz); 16,28 (d, J=7Hz); 55,25; 61,57 (d, J=6,5Hz); 62,23 (d, J=6,5Hz); 62,29 (d, J=6,5Hz) ; 62,43 (d, J=5,5Hz); 62,51 (d, J=6,5Hz); 122,17 (dd, J=111Hz, J=167Hz, C_b); 128,7; 128,91; 130,81; 132,81; 135,63 (dd, J=8,5Hz, J=18,5Hz, C_a); 158,99; 162,46 (d, J=2Hz).

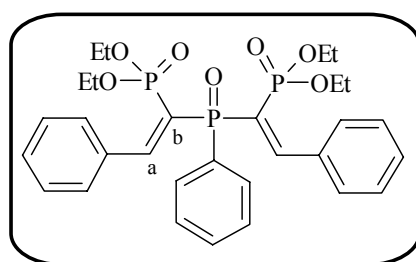
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12.61 (d, J=53.73Hz, 1P); 20.18 (s, 1P); 34(d, J=53.77Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3478, 2959, 2931, 2872, 1727, 1571, 1466, 1252, 1024, 970, 801 cm⁻¹

MS m/z : 513 (100%, [M+1]⁺)

HRMS : C₂₀H₃₅O₉NaP₃ calculé : m/z 535.1392. trouvé : m/z 535.1367 .

▪ **120** : (1-[[1-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-phényl-vinyl]-phényl-phosphinoyl]-2-phényl-vinyl)-phosphonate de diéthyle



M= 602 g.mol⁻¹

Rdt = 25%, isomère Z-Z

Eluant : Acétone

Huile incolore

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0,94 (t, J=7Hz, 6H); 0,95 (t, J=7Hz, 6H); 3,69-3,76 (m, 2H); 3,81-3,91 (m, 6H); 7,35 (m, 7H); 7,48 (m,3H); 7,75 (m, 3H); 8,05 (m, 2H); 8,2 (dd, J=26,4Hz, J=48Hz, 2H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.64 (d, J=7Hz); 15.72 (d, J=7Hz); 62.14 (d, J=6.2Hz); 62.23 (d, J=6.2Hz); 124.91 (dd, J=85.5Hz; J=167Hz, C_b); 127.74 (d, J=10Hz); 127.95; 127.97 (d, J=12.9Hz); 132.08; 133.04 (d, J=9Hz); 134.76 (dd, J=9Hz, J=17.8Hz, C_a); 160.05; 160.37 (d, J=3.5Hz); 161.51.

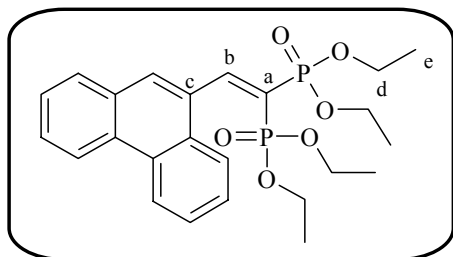
³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12,97 (d, J=26,HZ, 2P); 34,53 (t, J=27,7Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3444, 2934, 2361, 2338, 1563, 1453, 1392, 1239, 1159, 1023, 973cm⁻¹

MS m/z : 603 (100%, [M+1]⁺)

HRMS : C₃₀H₃₇O₇NaP₃ calculé : 625.1650 m/z . trouvé : 625.1634 m/z

▪ **152** : phénanthren-9-yl-vinylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 476 g.mol⁻¹
Rdt = 11%
Eluant : 7/3
Huile jaune claire

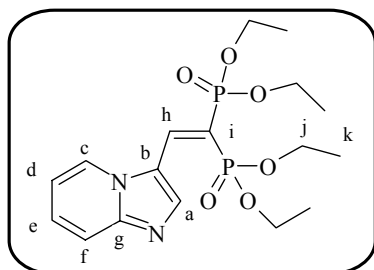
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.88 (t, J=7Hz, 6H_e) ; 1.42 (t, J=7Hz, 6H_e) ; 3.74-3.90 (m, 4H_d) ; 4.25-4.33 (m, 4H_d) ; 7.56-7.63 (m, 4H_{Ar}) ; 7.80 (d, J=7.6Hz, 1H_{Ar}) ; 7.90 (d, J=7.6Hz, 1H_{Ar}) ; 8.08 (s, 1H_{Ar}) ; 8.59-8.66 (m, 2H_{Ar}) ; 8.82 (dd, J=46.4Hz, J=27Hz, 1H_b).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 15.83 (d, J=7Hz); 16.40 (d, J=7Hz); 62.34 (d, J=6Hz); 62.83 (d, J=6Hz) ; 122.48 (C_{Ar}) ; 123.11 (C_{Ar}); 123.61 (t, J=170Hz, C_a); 125.03 (C_{Ar}) ; 125.27 (d, J=8Hz, C_c) ; 126.91 (C_{Ar}); 126.97 (C_{Ar}); 127.04 (C_{Ar}); 127.65 (C_{Ar}); 128.53 (C_{Ar}); 129.44 (C_{Ar}); 129.51 (C_{Ar}); 129.94 (C_{Ar}); 130.75 (d, J=4Hz, C_{Ar}) ; 131.44 (dd, J=9Hz, J=22Hz, C_b); 160.22.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 11.93 (d, J=53Hz); 15.99 (d, J=53Hz).

MS m/z : 477 (100%, [M+1]⁺)

▪ **153** : Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-vinylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 416 g.mol⁻¹
Rdt = 85%
Eluant : Acétone
Huile incolore

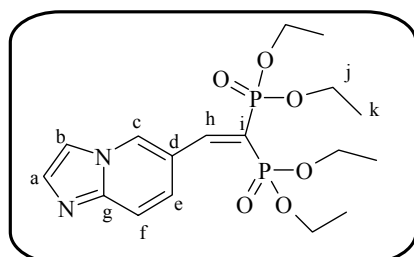
¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.27 (t, J=7.2Hz, 6H, H_k); 1.33 (t, J=7.2Hz, 6H, H_k); 4.08-4.19 (m, 8H, H_j); 6.99 (t, J=6.6Hz, 1H, H_d) ; 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H, H_e) ; 7.68 (d, J=9.2Hz, 1H, H_f); 8.36 (d, J=7.6Hz, 1H, H_c); 8.38 (dd, J=28.8, 44.4Hz, 1H, H_h); 8.92 (s, 1H, H_a)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.15 (d, J=6Hz, C_k); 16.25 (d, J=7Hz, C_k); 62.38 (d, J=6Hz, C_j); 62.50 (d, J=6Hz, C_j); 109.73 (t, J=173Hz, C_i); 114.31; 118.35; 120.60 (dd, C_h); 123.74; 127.75; 140.99 (d, J=5Hz, C_b); 143.18; 148.01 (C_g)

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) δ (ppm): 13.81 (d, J=47Hz); 19.55 (d, J=47Hz)

MS (ESI/TOF): 417 [M+H]⁺

▪ **154** : Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-vinylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 416 g.mol⁻¹
Rdt = 83%
Eluant : Acétone
Huile jaune claire

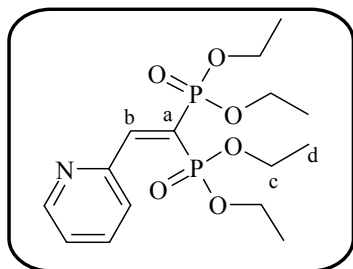
¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1.12 (t, J=7.2Hz, 6H_k); 1.29 (t, J=7.2Hz, 6H_k); 3.96-4.04 (m, 4H_j); 4.06-4.15 (m, 4H_j); 7.43-7.56 (m, 4H_{a,b,e,f}); 8.10 (dd, J=28.4, J=46.4Hz, 1H_h); 8.90 (s, 1H_c)

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) : 16.15 (d, J=6Hz, C_k); 16.17 (d, J=7Hz, C_k); 62.38 (d, J=6Hz, C_j); 62.52 (d, J=6Hz, C_j); 113.37 ; 116.67 ; 119.96 (dd, J=9Hz, J=23Hz, C_h) ; 120.95 (dd, J=166Hz, J=170Hz, C_i); 126 ; 129.56 ; 134.72 ; 144.59 ; 156.76 (d, J=3Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) δ (ppm) : 12.34 (d, J=47Hz); 16.91 (d, J=47Hz)

MS (ESI/TOF): 417 [M+1]⁺

▪ **155a** : Pyridin-2-yl-vinylène-phosphonate de tétraéthyle



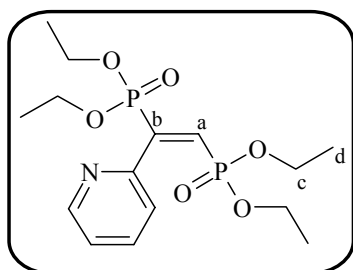
M= 377 g.mol⁻¹
Rdt = 32 % (rdt RMN)

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.10 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 1.25 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 3.7-4.08 (m, 4H_c) ; 4.18-4.26 (m, 4H_c) ; 7.03-7.08 (m, 1H_{ar}) ; 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H_{ar}) ; 7.55-7.57 (m, 1H_{ar}) ; 8.18 (dd, J=29Hz, J=46.4Hz, 1H) ; 8.38-8.43 (m, 1H_{ar}).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12.09 (d, J=50.1Hz); 17.33 (d, J=50.1Hz).

MS m/z : 378 (100%, [M+1]⁺)

▪ **155b** : 2-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-pyridin-2-yl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



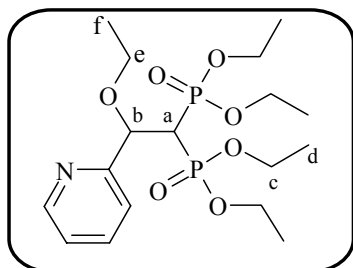
M= 377 g.mol⁻¹
Rdt = 24 % (rdt RMN)

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.10 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 1.25 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 3.7-4.08 (m, 4H_c) ; 4.18-4.26 (m, 4H_c) ; 7.03-7.08 (m, 1H_{ar}) ; 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H_{ar}) ; 7.55-7.57 (m, 1H_{ar}) ; 8.18 (dd, J=29Hz, J=46.4Hz, 1H) ; 8.38-8.43 (m, 1H_{ar}).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 12.09 (d, J=90Hz); 15.23 (d, J=90Hz).

MS m/z : 378 (100%, [M+1]⁺)

▪ **155c** : 2-éthoxy-2-pyridin-2-yl-éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle

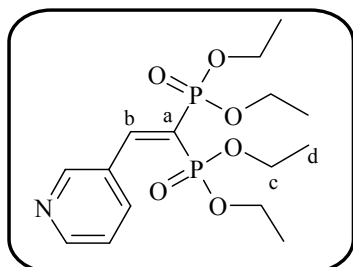


M= 423 g.mol⁻¹
Rdt = 44 % (rdt RMN)

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.83 (t, J=7Hz, 3H_f); 1.10 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 1.25 (t, J=7Hz, 6H_d); 3.60-3.66 (m, 2H_e); 3.85-4.08 (m, 4H_c) ; 4.18-4.26 (m, 4H_c); 4.88-5.06 (m, 2H_{a,b}); 7.03-7.08 (m, 1H_{ar}); 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H_{ar}); 7.55-7.57 (m, 1H_{ar}); 8.38-8.43 (m, 1H_{ar}).

MS m/z : 424 (100%, [M+1]⁺)

▪ **156a** : Pyridin-3-yl-vinylène-phosphonate de tétraéthyle



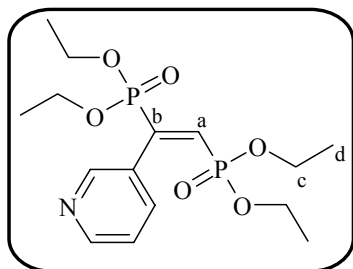
M= 377 g.mol⁻¹
Rdt = 65 % (rdt RMN)

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.10 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 1.25 (t, J=7Hz, 6H_d); 3.7-4.08 (m, 4H_c) ; 4.18-4.26 (m, 4H_c); 7.15-7.18 (m, 1H_{ar}); 8.05-8.09 (m, 1H_{ar}); 8.12 (dd, J=29Hz, J=46.4Hz, 1H); 8.39-8.48 (m, 1H_{ar}); 8.62-8.66 (m, 1H_{ar}).

^{31}P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 11.55 (d, J=50.1Hz); 15.90 (d, J=50.1Hz).

MS m/z : 378 (100%, [M+1]⁺)

▪ **156b** : 2-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-pyridin-3-yl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



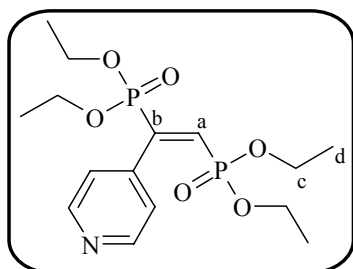
M= 377 g.mol⁻¹
Rdt = 35 % (rdt RMN)

^1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.10 (t, J=7Hz, 6H_d) ; 1.25 (t, J=7Hz, 6H_d); 3.7-4.08 (m, 4H_c) ; 4.18-4.26 (m, 4H_c); 6.83 (dd, J=28Hz, J=17Hz, 1H); 7.15-7.18 (m, 1H_{ar}); 8.05-8.09 (m, 1H_{ar}); 8.39-8.48 (m, 1H_{ar}); 8.62-8.66 (m, 1H_{ar}).

^{31}P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 11.55 (d, J=90Hz); 17 (d, J=90Hz).

MS m/z : 378 (100%, [M+1]⁺)

▪ **157** : 2-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-pyridin-4-yl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



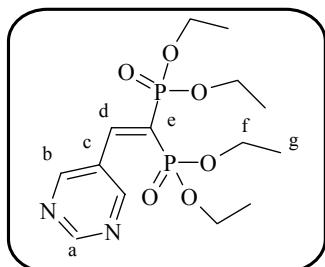
M= 377 g.mol⁻¹
Rdt = 90 %
Eluant : Acétone
Huile incolore

^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.08 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H_d) ; 1.22 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H_d); 3.72-3.91 (m, 4H_c) ; 4.12-4.2 (m, 4H_c); 6.88 (dd, $J=27.7\text{Hz}$, $J=19\text{Hz}$, 1H) ; 7.26 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_{Ar}) ; 8.56 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_{Ar}).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 11.39 (d, $J=90\text{Hz}$); 11.98(d, $J=90\text{Hz}$).

MS m/z : 378 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **158a** : pyrimidin-5-yl-vinylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



$M = 378 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 28%

Eluant : Acétone

Huile jaune claire

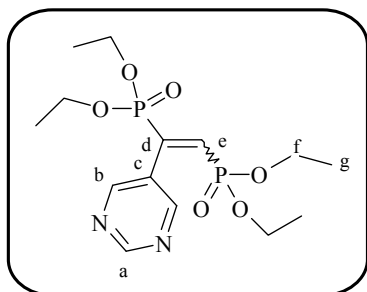
^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm): 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H, H_g); 1.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H, H_g); 4.04-4.13 (m, 4H, H_f); 4.16-4.25 (m, 4H, H_f); 8.15 (dd, $J=46.4$, 28.4Hz , 1H_d); 8.98 (s, 2H, H_b); 9.17 (s, 1H, H_a)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.06 (d, $J=6\text{Hz}$, C_g); 16.26 (d, $J=6\text{Hz}$, C_g); 62.79 (d, $J=6\text{Hz}$, C_f); 63.03 (d, $J=6\text{Hz}$, C_f); 127.46 (t, $J=163\text{Hz}$, C_e); 152.87 (C_c); 156.99 (C_b); 158.88 (C_a)

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) δ (ppm): 10.51 (d, $J=46.4\text{Hz}$); 14.86 (d, $J=46.4\text{Hz}$)

MS (ESI/TOF): 401.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

▪ **158b** : 2-(Diéthoxy-phosphoryl)-2-pyrimidin-5-yl-vinyl]-phosphonate de diéthyle



$M = 378 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 32%

Eluant : Acétone

Huile jaune claire

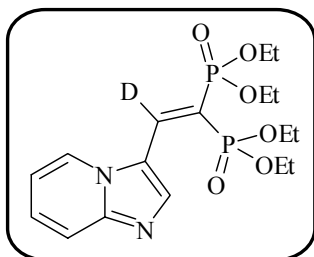
^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) : 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_g); 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_g); 3.87-3.98 (m, 4H_f); 4.07-4.14 (m, 4H_f); 7.02 (dd, $J=27.2\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$, 1H_d); 8.68 (s, 2H_b); 9.16 (s, 1H_a)

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.10 (d, $J=6\text{Hz}$, C_g); 16.20 (d, $J=6\text{Hz}$, C_g); 62.33 (d, $J=6\text{Hz}$, C_f); 63.25 (d, $J=6\text{Hz}$, C_f); 129.21 (t, $J=10\text{Hz}$, C_c); 135.39 (dd, $J=169\text{Hz}$, $J=15\text{Hz}$, C_e); 143.06 (dd, $J=165\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$, C_d); 155.81 (d, $J=4\text{Hz}$, C_b) ; 158.19 (d, $J=2\text{Hz}$, C_a).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) δ (ppm): 10.73 (d, $J=90\text{Hz}$); 12.07 (d, $J=90\text{Hz}$)

MS (ESI/TOF) : 379 $[\text{M}+1]^+$

▪ **183** : Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-vinylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 417 g.mol⁻¹

Rdt = 94%

Huile jaune claire

126 (46mg, 0.165mmol) et le diethylphosphite (34μL, 0.180mmol) sont agités dans 2mL d'EtOD, le *n*-PBU₃ (8μL, 0.032mmol) est ensuite additionné. Le mélange est chauffé à reflux pendant 8heures sous argon. La solution est ensuite évaporée, et le résidu est redissout dans 5mL d'eau puis extrait 1 fois avec du diethyl ether, puis 3x5mL de DCM. Les phases organiques (DCM) sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.26 (t, J=7Hz, 6H); 1.32 (t, J=7Hz, 6H); 4.10-4.2 (m, 8H); 6.99 (t, J=7Hz, 1H); 7.37 (dd, J=7Hz, J=8.6Hz, 1H); 7.68 (d, J=8.6Hz, 1H); 8.35 (d, J=7Hz, 1H); 8.91 (s, 1H).

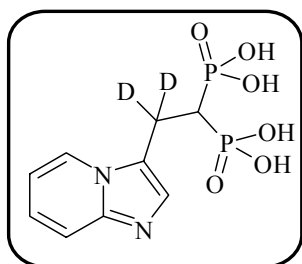
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.15 (d, J=6Hz); 16.25 (d, J=6Hz); 62.39 (d, J=6Hz); 62.50 (d, J=6Hz); 109.73 (t, J=173Hz); 114.31; 118.35; 120.6 (d, J=18Hz); 123.74; 125.75; 141 (d, J=5Hz); 143.18; 148.01.

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 13.81 (dd, J=45.7Hz, J=4Hz); 19.57 (d, J=45.7Hz).

IR (NaCl) : ν 3425, 2982, 2933, 2871, 1569, 1484, 1228, 1048, 1019, 973, 799, 764, 746 cm⁻¹

MS m/z : 440 (100%, [M+23]⁺)

▪ **184** : Acide (2-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-éthylène-bis-1,1-phosphonique



M= 308 g.mol⁻¹

Rdt = 92 %

Solide jaune claire

A une solution de NaBD₄ (6mg, 0.143mmol) dans 3mL de EtOD, est additionné **183** (51mg, 0.122mmol) sous N₂. Le mélange est agité 3heures à t.a., puis 0.3mL de D₂O est additionné. La solution est évaporée, le résidu est ensuite extrait avec (3x10mL) de DCM. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.

A une solution de l'intermédiaire précédent (41mg, 0.0976mmol) dans 5mL de CH₃CN, est additionné le Me₃SiBr (77 μL, 0.58mmol) sous argon. La solution est agitée 3 heures à reflux. Puis 1mL d'eau est additionnée, et la solution est agitée 15mn, avant d'être évaporée.

^1H (D_2O , 400 MHz) : δ 2.01 (t, J=22Hz, 1H); 6.82 (t, J=7Hz, 1H); 7.15 (dd, J=9Hz; J=7Hz, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.35 (t, J=9Hz, 1H); 8.31 (d, J=7Hz, 1H).

^{13}C (D_2O , 100 MHz) : δ 23.2; 38.76 (t, J=121Hz); 112.25; 115.51; 124.94; 124.97; 127; 129.55; 145.

^{31}P (D_2O , 160 MHz) : δ 19.41.

IR (KBr) : ν 3449, 1444, 1395, 1145, 1086, 955, 879 cm^{-1}

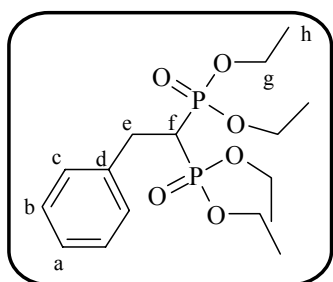
MS m/z : 309 (%), $[\text{M}+1]^+$)

III. Réduction :

Procédure générale :

A une solution de NaBH_4 (14mg, 0.362mmol) dans 5mL de EtOH, est additionné **94** (119mg, 0.316mmol) sous N_2 . Le mélange est agité 3heures à t.a., puis 0.3mL de H_2O est additionné. La solution est évaporée, le résidu est ensuite extrait avec (3x10mL) de DCM. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées.

▪ **96** : phényl-éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 378 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 75 %

Huile incolore

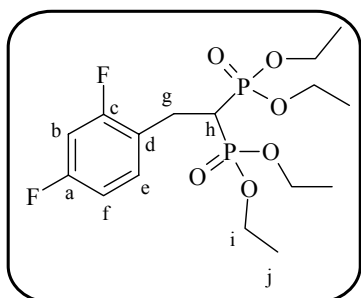
^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.21 (t, J=7.2Hz, 6H_h); 1.23 (t, J=7.2Hz, 6H_h); 2.61 (tt, J=6.2Hz, J=23.8Hz, 1H_f); 3.21 (td, J=6.2Hz, J=16.4Hz, 2H_e); 7.20-7.26 (m, 5H_{Ar}).

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 16.16 (d, J=6.6Hz, C_h); 31.18 (t, J=4.8Hz, C_e); 39.04 (t, J=133Hz, C_f); 62.40 (d, J=7Hz, C_g); 62.60 (d, J=7Hz, C_g); 126.43 (C_a); 128.19 (C_{Ar}); 128.87 (C_{Ar}); 139.49 (t, J=7.4Hz, C_d).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 23.04(s, 2P).

MS m/z : 401 (100%, $[\text{M}+23]^+$)

▪ **160** : 2-(2,4-difluoro-phényl)-éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 414 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 75 %

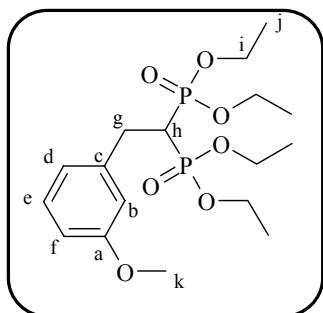
Huile incolore

^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_j); 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_j); 2.65 (tt, $J=7.2\text{Hz}$, $J=23.2\text{Hz}$, 1H_h); 3.15 (td, $J=7.2\text{Hz}$, $J=15.4\text{Hz}$, 2H_g); 3.98-4.09 (m, 8H_i); 6.65-6.73 (m, $2\text{H}_{e,f}$); 7.19 (qd, $J=8\text{Hz}$, 1H_b).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 22.28 (s, 2P).

MS m/z : 415 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **161** : 2-(3-méthoxy-phényl)-éthylène-bis-1,1-phosfonate de tétraéthyle



$M = 408 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 89 %

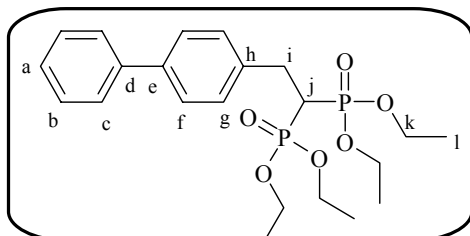
Huile incolore

^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_j); 1.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_j); 2.58 (tt, $J=6\text{Hz}$, $J=24\text{Hz}$, 1H_h); 3.14 (td, $J=6\text{Hz}$, $J=16.4\text{Hz}$, 2H_g); 3.65 (s, 3H_k); 3.97-4.09 (m, 8H_i); 6.67 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H_f); 6.76 (s, 1H_b); 6.78 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H_d); 7.10 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H_e).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 22.99 (s, 2P).

MS m/z : 409 (100%, $[\text{M}]^+$)

▪ **162** : 2-(Biphenyl-4-yl)-éthylène-bis-1,1-phosfonate de tétraéthyle



$M = 454 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 68 %

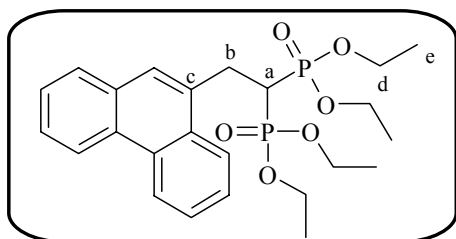
Huile incolore

^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.25 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_l); 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_l); 2.67 (tt, $J=6.2\text{Hz}$, $J=23.6\text{Hz}$, 1H_j); 3.28 (td, $J=6.4\text{Hz}$, $J=16.4\text{Hz}$, 2H_i); 4.05-4.17 (m, 8H_k); 7.31-7.35 (m, 3H_{Ar}); 7.41 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H_{Ar}); 7.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H_{Ar}); 7.55 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H_{Ar}).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 23.04 (s, 2P).

MS m/z : 455 (100%, $[\text{M}]^+$)

▪ **163** : 2-phénanthren-9-yl-éthylène-bis-1,1-phosfonate de tétraéthyle



$M = 478 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 95 %

Huile incolore

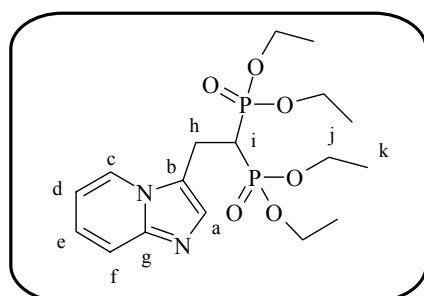
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.16 (t, J=7.2Hz, 12H_e) ; 2.94 (tt, J=6.4Hz, J=23.6Hz, 1H_a) ; 3.77 (td, J=6.4Hz, J=15.6Hz, 2H_b) ; 3.98-4.16 (m, 8H_d) ; 7.52-7.63 (m, 4H_{Ar}) ; 7.75 (s, 1H_{Ar}) ; 7.80 (d, J=7Hz, 1H_{Ar}) ; 8.15-8.18 (m, 1H_{Ar}) ; 8.60 (d, J=7Hz, 1H_{Ar}) ; 8.68-8.71 (m, 1H_{Ar}).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.06 (d, J=6Hz, C_e) ; 16.13 (d, J=6Hz, C_e) ; 29.61 (t, J=4Hz, C_b) ; 37.28 (t, J=131Hz, C_a) ; 62.30 (d, J=7Hz, C_d) ; 62.64 (d, J=7Hz, C_d) ; 122.30 (C_{Ar}) ; 123.34 (C_{Ar}) ; 124.04 (C_{Ar}) ; 126.11 (C_{Ar}) ; 126.28 (C_{Ar}) ; 126.63 (C_{Ar}) ; 126.72 (C_{Ar}) ; 128.14 (C_{Ar}) ; 128.97 (C_{Ar}) ; 129.85 (C_{Ar}) ; 130.46 (C_{Ar}) ; 130.66 (C_{Ar}) ; 131.39 (C_{Ar}) ; 132.58 (t, J=8Hz, C_c).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 23.01 (s, 2P).

MS m/z : 479 (100%, [M+1]⁺)

▪ **164** : 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 418 g.mol⁻¹

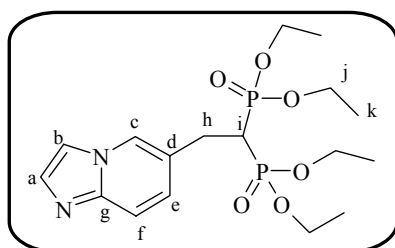
Rdt = 87%

Solide jaune claire

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 1.24 (t, J=7.4Hz, 6H, H_k) ; 1.26 (t, J=7.4Hz, 6H, H_k) ; 2.61 (tt, J=23.6, 6.4Hz, 1H, H_j) ; 3.55 (td, J=15.6, 6Hz, 2H, H_h) ; 4.05-4.17 (m, 8H, H_j) ; 6.83 (t, J=6.8Hz, 1H, H_d) ; 7.15 (t, J=7.8Hz, 1H, H_e) ; 7.52 (s, 1H, H_a) ; 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H, H_f) ; 8.22 (d, J=6.8Hz, 1H, H_c) ;

RMN ³¹P (CDCl₃, 160MHz) δ (ppm): 22.32

▪ **165** : 2-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 418 g.mol⁻¹

Rdt = 97 %

Huile incolore

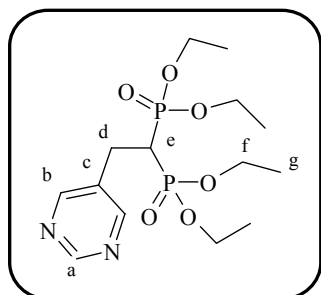
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.12 (t, J=7.2Hz, 6H_k) ; 1.15 (t, J=7.2Hz, 6H_k) ; 2.47 (tt, J=6.4Hz, J=23.6Hz, 1H_i) ; 3.10 (td, J=6.4Hz, J=16Hz, 2H_h) ; 3.93-4.09 (m, 8H_j) ; 6.97 (d, J=8Hz, 1H_e) ; 7.39-7.48 (m, 3H_{a,b,f}) ; 7.99 (s, 1H_c).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.04 (d, J=7Hz, C_k) ; 16.12 (d, J=7Hz, C_k) ; 28.29 (t, J=4Hz, C_h) ; 38.36 (d, J=132Hz, C_i) ; 62.27 (d, J=7Hz, C_j) ; 62.68 (d, J=7Hz, C_j) ; 112.1 ; 117.13 ; 123.41 (t, J=8Hz, C_d) ; 124.97 ; 125.64 ; 126.01 ; 133.51 ; 144.40 (C_g).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 22.39 (s, 2P).

MS m/z : 419 (100%, [M+1]⁺)

▪ **166** : 2-pyrimidin-5-yl-éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 380 g.mol⁻¹
Rdt = 92 %
Huile incolore

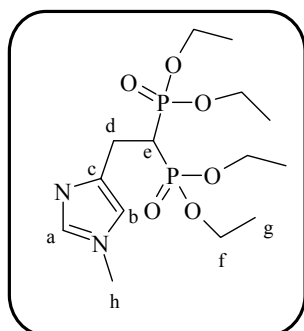
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.26 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 1.28 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 2.57 (tt, J=6.4Hz, J=23.6Hz, 1H_e) ; 3.23 (td, J=6.4Hz, J=16.4Hz, 2H_d) ; 4.01-4.17 (m, 8H_f) ; 8.66 (s, 2H_b) ; 9.08 (s, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.22 (d, J=6Hz, C_g) ; 26.49 (t, J=5Hz, C_d) ; 38.53 (t, J=133Hz, C_e) ; 62.67 (d, J=6Hz, C_f) ; 62.88 (d, J=6Hz, C_f) ; 132.74 (t, J=8Hz, C_c) ; 157.01 (C_a) ; 157.32 (C_b).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 23.04 (s, 2P).

MS m/z : 381 (100%, [M+1]⁺)

▪ **167** : 2-(1-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M= 382 g.mol⁻¹
Rdt = 98 %
Solide jaune claire

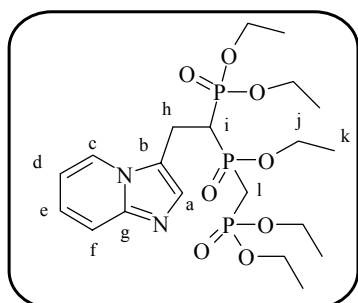
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1.26 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 1.27 (t, J=7.2Hz, 6H_g) ; 2.52 (tt, J=6.4Hz, J=23.6Hz, 1H_e) ; 3.17 (td, J=6.4Hz, J=16.4Hz, 2H_d) ; 3.57 (s, 3H_h) ; 4.02-4.17 (m, 8H_f) ; 6.85 (s, 1H_b) ; 7,30 (s, 1H_a).

¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 16.21 (d, J=6Hz, C_g) ; 29.58 (t, J=5Hz, C_d) ; 31.39 (C_h) ; 37.49 (t, J=133Hz, C_e) ; 62.57 (d, J=6Hz, C_f) ; 62.84 (d, J=6Hz, C_f) ; 126.74 (C_b) ; 127.14 (C_c) ; 141.51 (C_a).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 22.23 (s, 2P).

MS m/z : 383 (100%, [M+1]⁺)

▪ **168** : {1-[(Diethoxy-phosphorylméthyl)-éthoxy-phosphinoyl]-2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-éthyl}-phosphonate de diéthyl



M= 524 g.mol⁻¹
Rdt = 77 %
Huile incolore

→ 2 couples de diastéréoisomères

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 0.89-1.00 (m, 3H_k); 1.21-1.34 (m, 12H, H_k); 2.4-2.58 (m, 1H, H_h); 3.21-3.38 (m, 1H, H_h); 3.38-3.93 (m, 5H); 4.05-4.17 (m, 8H); 6.78-6.83 (m, 1H, H_d); 7.09-7.14 (m, 1H, H_e); 7.49 (s, 1H, H_a); 7.53-7.57 (m, 1H, H_f); 8.10-8.3 (m, 1H, H_c)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 16.13-1642 (m, C_k); 26.35-28.53 (m, C_l); 61.82-63.25 (m, C_j); 112.03; 117.49; 120.67; 123.42; 123.61; 132.96; 145.33(C_g)

RMN ³¹P (CDCl₃, 160MHz) δ (ppm): 20.12 (m); 21.80 (m); 42.26 (m)

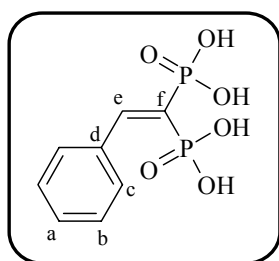
MS (ESI/TOF): 524 [M+H]⁺.

IV. Déprotection

Procédure générale :

A une solution de **94** (534mg, 1.42mmol) dans 150mL de CH₃CN, est additionné le Me₃SiBr (1.12mL, 8.49 mmol) sous argon. La solution est agitée 3 heures à reflux. Puis 7mL d'eau est additionnée, et la solution est agitée 15mn, avant d'être évaporée.

▪ **169** : Acide 2-Phenyl-vinylène-bis-1,1-phosphonique



M= 264 g.mol⁻¹

Rdt = 90%

Solide blanc

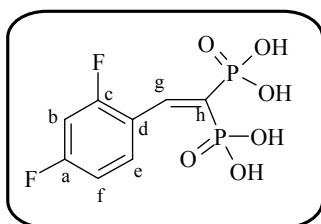
¹H (D₂O, 400MHz) : δ 7.35-7.42 (m, 3H); 7.70 (dd, J=28Hz, J=45Hz, 1H_e); 7.75-7.79 (m, 2H).

¹³C (D₂O, 100MHz) : δ 120.53 (t, J=170.5Hz, C_f); 128.18; 129.43; 129.80; 131.9 (d, J=11Hz); 150.92.

³¹P (D₂O, 160MHz) : δ 8.21(d, J=52Hz); 14.02 (d, J=52Hz).

MS : m/z 265 (100%, [M+1]⁺)

▪ **170** : Acide 2-(2,4-Difluoro-phenyl)-vinylène-bis-1,1-phosphonique



M= 300 g.mol⁻¹

Rdt = 80 %

Solide blanc

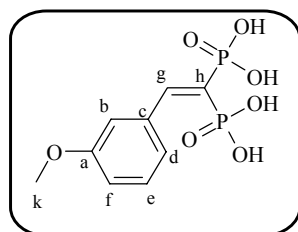
¹H (D₂O, 400MHz) : δ 6.91-6.97 (m, 2H); 7.74-7.80 (m, 1H); 7.89 (dd, J=27.6Hz, J=44.4hz, 1H_g).

¹³C (D₂O, 100MHz) : δ 103.43 (t, J=25.3Hz); 110.55 (d, J=3.4Hz); 111.23 (d, J=3.4Hz); 122.56 (t, J=169Hz); 132 (d, J=10.7Hz); 151.96; 162.97 (d, J=12.1Hz); 165.49 (d, J=11.9Hz).

^{31}P (D_2O , 160MHz) : δ 8.16 (d, $J=53\text{Hz}$, 1P); 13.63 (d, $J=53\text{Hz}$, 1P).

MS : m/z 301 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **171** : Acide [2-(3-Methoxy-phenyl)-1-phosphono-vinylène]-bis-1,1-phosphonique



$M = 294 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 82 %

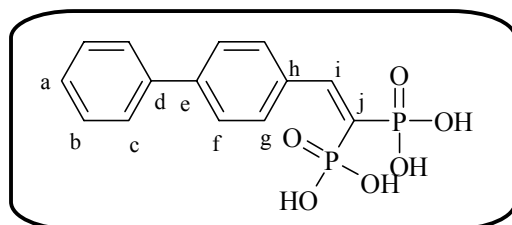
Solide blanc

^1H (D_2O , 400MHz) : δ 3.79 (s, 3Hk); 6.96-6.98 (m, 1H); 7.17-7.19 (m, 1H); 7.23-7.34 (m, 2H); 7.82 (dd, $J=16.8\text{Hz}$, $J=31\text{Hz}$, 1Hg).

^{31}P (D_2O , 160MHz) : δ 8.33 (d, $J=53\text{Hz}$, 1P); 13.56 (d, $J=53\text{Hz}$, 1P).

MS : m/z 295 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **172** : Acide (2-Biphenyl-4-yl-1-phosphono-vinylène)-bis-1,1-phosphonique



$M = 342 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 82 %

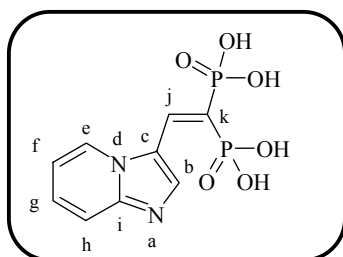
Solide blanc

^1H (MeOD , 400MHz) : δ 7.36 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H_{Ar}); 7.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_{Ar}); 7.64-7.67 (m, 4H_{Ar}); 7.88 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H_{Ar}); 8.14 (dd, $J=29.2\text{Hz}$; $J=46.4\text{Hz}$, 1H).

^{31}P (MeOD , 160MHz) : δ 10.16 (d, $J=55\text{Hz}$, 1P); 15.63 (d, $J=55\text{Hz}$, 1P)

MS : m/z 343 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **173** : Acide 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)vinylène-bis-1,1-phosphonique



$M = 304 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rdt = 74 %

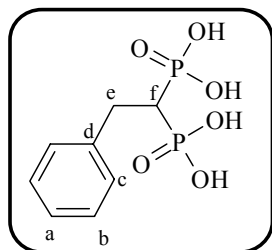
Solide blanc

^1H (D_2O , 400MHz) δ (ppm): 6.95 (t, $J=6.2\text{Hz}$, H_d); 7.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, H_e); 7.48 (d, $J=8.8\text{Hz}$, H_f); 7.62 (dd, $J=38$, 26.4Hz , H_h); 8.40 (d, $J=6.4\text{Hz}$, H_c); 8.51 (s, H_a)

^{13}C (D_2O , 100MHz) δ (ppm): 113.19; 115.91; 120.3 (t, $J=170\text{Hz}$); 123.2 (d, $J=10\text{Hz}$); 124.35; 126.05; 126.28; 135.70; 145.23

^{31}P (D_2O , 160MHz) δ (ppm): 7.99 (d, $J=36.8\text{Hz}$); 14.04 (d, $J=38.4\text{Hz}$)

▪ **174** : Acide (2-phenyl-1-phosphono-éthylène)-bis-1,1-phosphonique



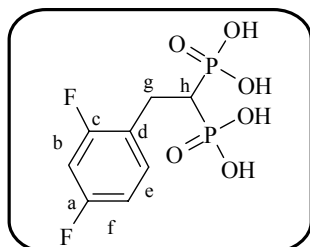
M= 266 g.mol⁻¹
Rdt = 93 %
Solide blanc

¹H (MeOD, 400MHz) : δ 2,54 (tt, J=6Hz, J=24Hz, 1H_f); 3,23 (td, J=6Hz, J=17Hz, 2H_e); 7,17(t, J=7Hz, 1H_a); 7,26 (t, J=7Hz, 2H_b); 7,23(d, J=7Hz, 2H_c).

³¹P (MeOD, 160MHz) : δ 22 (s)

MS : m/z 267 (100%, [M+1]⁺)

▪ **175** : Acide 2-(2,4-Difluoro-phenyl)-éthylène-bis-1,1-phosphonique



M= 302 g.mol⁻¹
Rdt = 91 %
Solide blanc

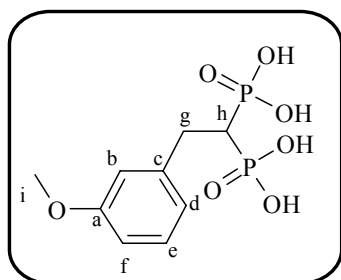
¹H (D₂O, 400MHz) : δ 2.54 (tt, J=6.4Hz, J=24hz, 1H_h); 2.99 (td, J=6.4Hz, J=16Hz, 2H_g); 6.68-6.72 (m, 2H); 7.13-7.17 (m, 1H).

¹³C (D₂O, 100MHz) : δ 24.19 (C_g); 38.19 (t, J=125Hz, C_h); 103.25 (t, J=25.3Hz); 110.81 (d, J=3.4Hz); 111.08 (d, J=3.4Hz); 124 (t, J=169.6Hz); 131.99 ; 151.96.

³¹P (D₂O, 160MHz) : δ 20.94 (s, 2P).

MS : m/z 303(100%, [M+1]⁺)

▪ **176** : Acide 2-(3-Methoxy-phenyl)-éthylène-phosphonique



M= 296 g.mol⁻¹
Rdt = 95 %
Solide blanc

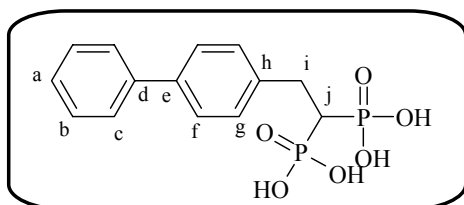
¹H (D₂O, 400MHz) : δ 2.53 (tt, J=6.4Hz, J=23.6Hz, 1H_h); 3.00(td, J=6.4Hz, J=16.4Hz, 2H_g); 3.62 (s, 3H_i); 6.67 (d, J=8Hz, 1H); 6.76 (s, 1H_b); 6.78 (d, J=8Hz, 1H); 7.1 (t, J=8Hz, 1H).

¹³C (D₂O, 100MHz) : δ 22.1; 30.56 (t, J=125Hz, C_h) ; 55.19; 112.07 ; 114.28; 121.45 ; 129.57 ; 158.63

³¹P (D₂O, 160MHz) : δ 21.55 (s, 2P).

MS : m/z 297 (100%, [M+1]⁺)

▪ **177**: Acide 2-Biphenyl-4-yl-éthylène-phosponique



M= 342 g.mol⁻¹

Rdt = 98 %

Solide blanc

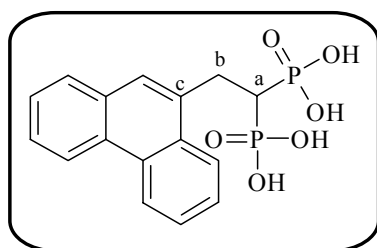
¹H (D₂O, 400MHz) : δ 2.12 (tt, J=6.6Hz, J=21.2Hz, 1H_j); 3.06 (td, J=6.6Hz, J=15.6Hz, 2H_i); 7.29 (t, J=7.6Hz, 1H); 7.35-7.38 (m, 4H); 7.51 (d, J=7.6Hz, 2H); 7.56 (d, J=7.6Hz, 2H).

¹³C (D₂O, 100MHz) : δ 18.1; 31.45 (t, J=125Hz, C_j); 126.22 ; 126.61; 127.15; 129.01; 129.52; 138.1; 140.25.

³¹P (D₂O, 160MHz) : δ 19.43 (s, 2P).

MS : m/z 495 (100%, [M+4K+1]⁺)

▪ **178** : Acide (2-Phenanthren-9-yl-éthylène)-bis-1,1-phosponique



M= 366 g.mol⁻¹

Rdt = 98 %

Solide blanc

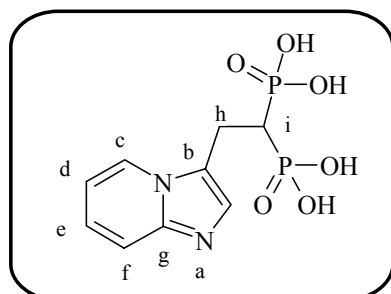
¹H (D₂O, 400 MHz) : δ 2.54 (tt, J=6Hz, J=22Hz, 1H_a) ; 3.66 (td, J=6Hz, J=15Hz, 2H_b) ; 7.62-7.80 (m, 4H_{Ar}) ; 7.97 (s, 1H_{Ar}) ; 8.01-8.04 (m, 1H_{Ar}) ; 8.55-8.58 (m, 1H_{Ar}) ; 8.70 (d, J=7Hz, 1H_{Ar}) ; 8.78-8.83 (m, 1H_{Ar}).

¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ 31.10(C_a) ; 39.82(t, J=117Hz, C_b) ; 122.29 (C_{Ar}) ; 122.96 (C_{Ar}) ; 125.21 (C_{Ar}) ; 126.02(C_{Ar}) ; 126.15 (C_{Ar}) ; 126.30 (C_{Ar}) ; 126.91 (C_{Ar}) ; 127.01 (C_{Ar}) ; 128.31 (C_{Ar}) ; 128.73 (C_{Ar}) ; 129.75 (C_{Ar}) ; 131.49 (C_{Ar}) ; 131.72 (C_{Ar}) ; 137.13 (t, J=7Hz, C_c).

³¹P (D₂O, 160 MHz) : δ 20.37 (s, 2P).

MS m/z : 367 (100%, [M+1]⁺)

▪ **179** : Acide 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)éthylène-bis-1,1-phosponique



M= 306 g.mol⁻¹

Rdt = 99 %

Solide blanc

¹H (D₂O, 400 MHz) δ (ppm): 2.55-2.70 (m, 1H, H_i); 3.46 (td, J=15.2, 6.8Hz, 2H, H_h); 7.37 (t, J=6.8Hz, 1H, H_d) ; 7.71 (s, 1H, H_a) ; 7.74-7.82 (m, 2H, H_e, H_f) ; 8.51 (d, J=6.8Hz, 1H, H_c)

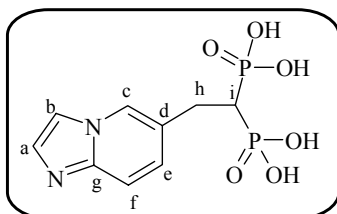
¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ (ppm): 19.41 (C_h); 35.44 (t, J=125Hz, C_i); 112.01 ; 117.00 ; 120.37 ; 124.69 (C_b); 126.01 ; 133.05 ; 139.42 (C_g)

³¹P (D₂O, 160 MHz) δ (ppm): 19.15

MS m/z : 307 (100%, [M+1]⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3352; 1658; 1527; 1442; 1376; 1331; 1208; 1162; 1005; 913; 834.

▪ **180** : Acide 2-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-éthylène-bis-1,1-phosphonique



M= 306 g.mol⁻¹

Rdt = 76 %

Solide blanc

¹H (D₂O, 400 MHz) : δ 2.59 (tt, J=6Hz, J=22 Hz, 1H_i) ; 3.13 (td, J=6Hz, J=15Hz, 2H_h) ; 7.60-7.66 (m, 3H_{Ar}) ; 7.80 (s,1H) ; 8.39 (s,1H).

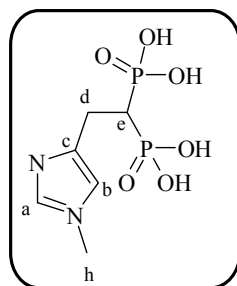
¹³C (D₂O, 100 MHz) : 18.87 (C_h) ; 27.91 (t, J=125Hz, C_i) ; 111.37 ; 114.92 ; 121.93 ; 122 ; 127.43 ; 135.38.

³¹P (D₂O, 160 MHz) : δ 20.36 (s, 2P).

MS m/z : 307 (100%, [M+1]⁺)

IR (KBr, cm⁻¹): 3122; 1662; 1543; 1247; 1069; 981; 900

▪ **181** : Acide 2-(1-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthylène-bis-1,1-phosphonique



M= 270 g.mol⁻¹

Rdt = 85 %

Solide blanc

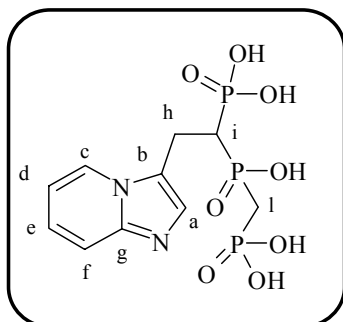
¹H (D₂O, 400 MHz) : δ 2.59 (tt, J=6Hz, J=22 Hz, 1H_e) ; 3.22 (td, J=6Hz, J=15Hz, 2H_d) ; 7.34 (s,1H) ; 8.56 (s,1H).

¹³C (D₂O, 100 MHz) : 19.49 (C_d) ; 33.13 (C_h) ; 37.12 (t, J=125Hz, C_i) ; 117.60 ; 132.79 ; 134.46.

³¹P (D₂O, 160 MHz) : δ 19.34 (s, 2P).

MS m/z : 271 (100%, [M+1]⁺)

▪ **182** : Acide [1-(Hydroxy-phosphonométhyl-phosphinoyl)-2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-éthyl]-phosphonique



M= 384 g.mol⁻¹

Rdt = 73 %

Solide blanc

→ 2 couples de diastéréoisomères

^1H (D_2O , 400 MHz) : δ 2.59-2.84 (m, $2\text{H}_{i,i'}$) ; 2.98-3.06 (m, $1\text{H}_{i,i'}$) ; 3.56-3.68 (m, $2\text{H}_{h,h'}$) ; 7.48-7.53 (m, 1H) ; 7.87-7.96 (m, 3H) ; 8.68-8.70 (m, 1H).

^{13}C (D_2O , 100 MHz) : δ 18-20-18.24 (m, $\text{C}_{h,h'}$) ; 29.60 et 29.62 (t, $J=86\text{Hz}$, $\text{C}_{i,i'}$) ; 36.84-36.92 (m, $\text{C}_{l,l'}$) ; 112.02 ; 117.05 ; 120.37 ; 124.86 ; 126.13 ; 133.14 ; 139.49

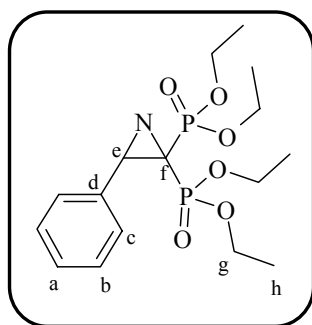
^{31}P (D_2O , 160 MHz) : δ 17.02-17.43 (m, 2P et $2\text{P}'$) ; 36.90-37.1 (m, 1P et $1\text{P}'$).

MS m/z : 383 (100%, $[\text{M}-1]$)

B. BP de deuxième génération

I. Fonctionnalisation de la double liaison

▪ 185 : 3-phényl-aziridin-2-yl-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



$M = 391 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 65 %

Huile incolore

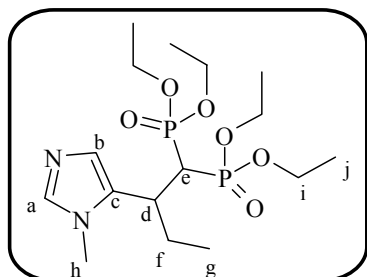
^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_h) ; 1.1.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H_h) ; 4.17-4.26 (m, 8H_g) ; 4.34 (t, $J=18\text{Hz}$, 1H_e) ; 7.37-7.44 (m, 3H) ; 7.76 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H) ; 8.3 (t, $J=4.4\text{Hz}$, NH).

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 16.33(d, $J=6\text{Hz}$, C_h) ; 63.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, C_i) ; 63.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, C_i) ; 68.13(t, $J=149\text{Hz}$, C_f) ; 128.54 ; 131.40 ; 135.46 (t, $J=3\text{Hz}$, C_d) ; 167.48 (t, $J=15\text{Hz}$, C_e).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 15.65

MS m/z : 392 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ 186 : 2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-butylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



$M = 410 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt = 27 %

Huile jaune claire

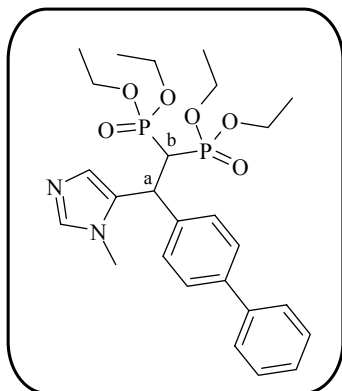
^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.84 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H_g) ; 1.21-1.33 (m, 12H_i) ; 2.63 (t, $J=24.4\text{Hz}$, 1H_e) ; 3.2-3.31 (m, 1H_d) ; 3,60 (s, 3H_h) ; 3.96-4.09 (m, 4H_i) ; 4.11-4.21 (m, 4H_i) ; 7.03 (s, 1H_b) ; 7.34(s, 1H_a).

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 13.07 (C_g) ; 16.25-16.38 (m, C_j) ; 26.18 (d, $J=6\text{Hz}$, C_f) ; 31.51 (C_h) ; 34.64 (t, $J=4\text{Hz}$, C_d) ; 42.84 (dd, $J=129\text{Hz}$, $J=132\text{Hz}$, C_e) ; 62.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, C_i) ; 62.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, C_i) ; 128.17 (C_b) ; 137.26 (C_a).

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 20.74 (s, 1P); 21.20 (s, 1P).

MS m/z : 411 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **187** : 2-Biphenyl-4-yl-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthylène-bis-1,1-phosphonate de diéthyle



M= 534 g.mol⁻¹

Rdt = 20 %

Huile jaune claire

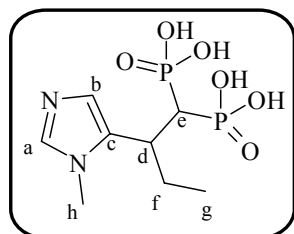
^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.16 (t, J=7Hz, 6H); 1.19 (t, J=7Hz, 6H); 3.32 (dt, J=6Hz, J=25.6Hz, 1H_a); 3.46 (s, 3H); 3.78-4.07 (m, 8H); 4.83-4.93 (m, 1H_b); 7.33 (t, J=7.2Hz, 1H); 7.38-7.44(m,4H); 7.49-7.55(m, 6H).

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) : δ 16.01-16.29(m); 29.61; 38.40-38.42(m); 43.70(t, J=131Hz, C_b); 62.10 (d, J=6.8Hz); 62.22 (d, J=6.8Hz); 118.5; 126.75; 126.87; 127.3; 128.73; 129.78; 134.51; 140.06; 140.48.

^{31}P (CDCl_3 , 160 MHz) : δ 20.87 (s, 1P); 21.27 (s, 1P).

MS m/z : 535 (100%, $[\text{M}+1]^+$)

▪ **188** : Acide 2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-butylène-bis-1,1-phosphonique



M= 298 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %

Solide blanc

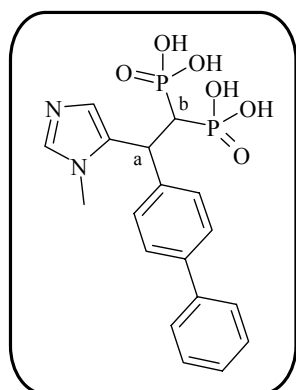
^1H (D_2O , 400 MHz) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H_g) ; 2.55 (t, J=22Hz, 1H_e) 3.22-3.31 (m, 1H_d) ; 3.60 (s, 3H_h); 7.13 (s, 1H_b); 7.54 (s, 1H_a).

^{13}C (D_2O , 100 MHz) : δ 13.14 (C_g) ; 26.14 (d, J=6Hz, C_f) ; 31.70 (C_h) ; 34.10 (t, J=4Hz, C_d) ; 42.73 (dd, J=129Hz, J=132Hz, C_e) ; 128.19 (C_b) ; 137.2 (C_a).

^{31}P (D_2O , 160 MHz) : δ 18.65 (s, 2P).

MS m/z : 297 (100%, $[\text{M}-1]^-$)

▪ **189** : Acide 2-biphenyl-4-yl-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthylène-bis-1,1-phosphonique



M= 422 g.mol⁻¹
Rdt = 91 %
Solide blanc

¹H (MeOD, 400 MHz) : δ 3.35 (s, 3H); 3.81-3.86 (m, 1H_a); 4.90-5.06 (m, 1H_b); 7.32 (t, J=7.2Hz, 1H); 7.42(t, J=7.2Hz, 2H); 7.58-7.62(m, 6H); 7.93(s, 1H); 8.82 (s, 1H).

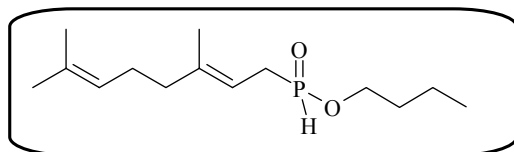
¹³C (MeOD, 100 MHz) : δ 32.97; 38.40-38.41(m, C_a); 43.92 (t, J=131Hz, C_b); 119.05; 126.39; 126.80; 127.09; 128.78; 129.34; 134.36; 140.17; 140.40.

³¹P (MeOD, 160 MHz) : δ 18.11.

MS m/z : 423 (100%, [M+1]⁺)

II. α-P-addition avec des H-phosphinates hydrophobes

▪ **190** : Butyl geranyl-H-phosphinate



M= 326 g.mol⁻¹
Rdt = 27 %
Huile incolore

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.90 (t, J=7.4Hz, 3H) ; 1.37 (sext, J=7.4Hz, 2H) ; 1.55(s, 3H) ; 1.61-1.65(m, 8H) ; 1.99-2.07(m, 4H) ; 2.52-2.61 (m, 2H) ; 3.91-3.98(m, 1H) ; 4.02-4.10(m, 1H) ; 5.01-5.11(m, 2H) ; 6.89 (d, J=537Hz, 1H).

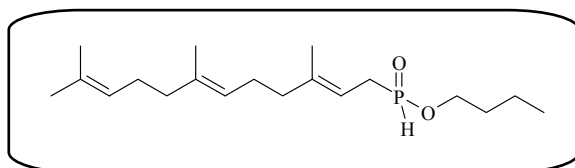
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13.47 ; 16.40 (d, J=3.3Hz) ; 17.56 ; 18.66 ; 25.56 ; 26.31 (d, J=3.8Hz) ; ; 29.41 (d, J=91.4Hz) ; 32.34(d, J=6Hz) ; 39.57 (d, J=3.1Hz) ; 66.01 (d, J=7.4Hz) ; 110.31 (d, J=9Hz) ; 123.61 ; 131.65 ; 141.81 (d, J=14.2Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 37.23.

IR (NaCl) : ν 3470; 2962; 2931; 2875; 2341; 1663; 1454; 1382; 1246; 1065; 1031; 971.

MS m/z : 281 (100%, [M+23]⁺)

▪ **191** : Butyl Farnesyl-H-phosphinate



M= 326 g.mol⁻¹
Rdt = 28 %
Huile incolore

Une solution concentrée d'acide hypophosphorique (1.04mL, 10mmol) et de *tert*-butoxysilane (2.46mL, 6.66mmol) dans 20mL de THF, sont portés à reflux pendant 2h sous argon. Après être revenu à t.a., la solution est placée à -78°C, le bromure de farnésyl (1.8mL, 6.66mmol) est ajouté, puis le n-BuLi (3.2mL, 8mmol). Le mélange est ramené à ta sur 1.5h, puis laissé agiter 4h à ta. La solution est ensuite neutralisée avec une solution de NaHSO₄, avant d'être extraite avec 2x40mL d'EtOAc. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : EtOAc).

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.86 (t, J=7.4Hz, 3H) ; 1.33 (sext, J=7.4Hz, 2H) ; 1.51(s, 6H) ; 1.56-1.61(m, 8H) ; 1.86-1.91(m, 2H) ; 1.93-2.00(m, 6H) ; 2.48-2.61 (m, 2H) ; 3.86-3.94(m, 1H) ; 3.98-4.06(m, 1H) ; 5.00-5.08(m, 3H) ; 6.85 (d, J=537Hz, 1H).

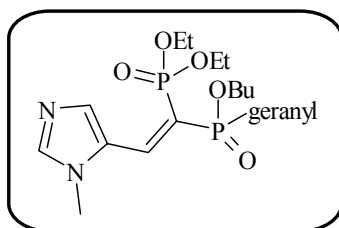
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13.43 ; 15.84 ; 16.38(d, J=3.1Hz) ; 17.51 ; 18.62 ; 25.53 ; 26.21 (d, J=3.8Hz) ; 26.56 ; 29.37 (d, J=91.4Hz) ; 32.31(d, J=6Hz) ; 39.55 ; 65.94 (d, J=7.4Hz) ; 110.27 (d, J=9Hz) ; 123.45 ; 124.13 ; 131.08 ; 135.22 ; 141.80 (d, J=14.2Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 37.1.

IR (NaCl) : ν 3446 ; 2962 ; 2929 ; 2875 ; 2342 ; 1665 ; 1451 ; 1382 ; 1245 ; 1064 ; 1031 ; 972.

MS m/z : 349 (100%, [M+23]⁺)

▪ **192** : [1-(butyloxy-géranyl-phosphinoyl)-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M = 500 g.mol⁻¹

Rdt = 76%

Eluant : Acétone/MeOH, 9/1

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.89(t, J=7.4Hz, 3H); 1.22-1.31 (m, 6H); 1.34(sext, J=7.4Hz; 2H) ; 1.53(s, 3H); 1.58-1.69(m, 8H); 1.94-2.05(m, 4H); 2.87-3.07(m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3.85-3.93(m, 1H); 3.98-4.06(m, 2H); 4.09-4.19(m, 4H); 5.01-5.07 (m, 1H); 5.15-5.24(m, 1H); 7.61 (s,1H); 8.02 (dd, J=24Hz, J=45.6Hz, 1H); 8.18 (s,1H).

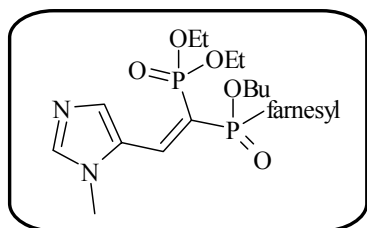
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13.55; 16.08 (d, J=6,5Hz); 16.14 (d, J=6,5Hz); 16.54(d, J=3Hz); 17.50; 18.69; 23.64(d, J=4Hz); 25.48; 26.49(d, J=3Hz); 29.26(d, J=103Hz); 31,97; 32.54 (d, J=6Hz); 39.73(d, J=2Hz); 62.09 (d, J=6Hz); 62.33 (d, J=6Hz); 64.98(d, J=7.2Hz); 112.09 (d, J=9Hz); 115.92 (dd, J=101,5Hz, J=170Hz); 123.83; 127.37 (dd, J=10Hz, J=20Hz); 131.44; 138.28; 140.77(d, J=14Hz); 141,18; 142,98 (d, J=3.6Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 13.45 (d, J=51Hz); 42.49 (d, J=51Hz) +2 petits d.

IR (NaCl) : ν 3453; 2963; 2932; 1581; 1231; 1024; 975 cm⁻¹

MS m/z : 501 (100%, [M+1]⁺)

▪ **193** : [1-(butyloxy-farnésyl-phosphinoyl)-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-vinyl]-phosphonate de diéthyle



M= 568 g.mol⁻¹

Rdt = 75%

Eluant : Acétone/MeOH, 9/1

Huile jaune claire

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.84(t, J=7.4Hz, 3H); 1.17-1.23 (m, 6H); 1.32(sext, J=7.4Hz; 2H); 1.49(s, 6H); 1.56-1.59(m, 8H); 1.81-1.86(m, 2H); 1.9-1.98(m, 6H); 2.8-3.01(m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3.78-3.86(m, 1H); 3.90-3.99(m, 2H); 4.01-4.09(m, 4H); 4.96-4.99(m, 2H); 5.13-5.16 (m, 1H); 7.53 (s, 1H); 7,96 (dd, J=24Hz, J=45.6Hz, 1H); 8.12 (s, 1H).

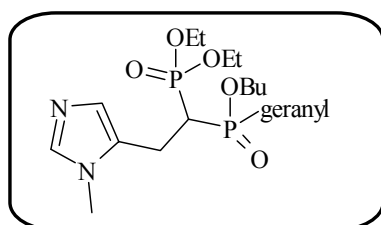
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13.46; 15.75; 16.04 (d, J=6,5Hz); 16.10 (d, J=6,5Hz); 16.51(d, J=3Hz); 17.50; 18.64; 23.61(d, J=4Hz); 25.52; 26.45(d, J=3Hz) 26.54; 29.21(d, J=103Hz); 31,87; 32.49 (d, J=6Hz); 39.51; 61.97 (d, J=6Hz); 62.22 (d, J=6Hz); 64.47(d, J=7.2Hz); 112.06 (d, J=9Hz); 113.55 (dd, J=101,5Hz, J=170Hz); 123.68; 124.13; 127.28 (dd, J=9Hz, J=20Hz); 131.07; 135.02; 138,55; 140.73(d, J=14Hz);141,24; 142,96 (d, J=3.6Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 13.53 (d, J=51Hz); 42.45 (d, J=51Hz).

IR (NaCl) : ν 3456, 2961, 2932, 2873, 1581, 1490, 1465, 1385, 1298, 1231, 1139, 1024, 995, 974, 920, 794cm⁻¹

MS m/z : 569 (100%, [M+1]⁺)

▪ **194** : [1-(butyloxy-géranyl-phosphinoyl)-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthyl]-phosphonate de diéthyle



M= 502 g.mol⁻¹

Rdt = 80 %

Huile jaune claire

→ 2 couples de diastéréoisomères

¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.88 (t, J=7.4Hz, 3H); 1.14-1.21 (m, 6H); 1.22-1.26(m, 5H); 1.58-1.65(m, 8H); 2.05-2.10(m, 4H); 2.32-2.56(m, 1H); 2.65-2.94(m, 2H);2.98-3.45(m, 2H); 3,63 (s, 3H); 3.92-4.16(m, 6H);5.01-5.05 (m, 1H); 5.15-5.23(m, 1H); 6.92(s,1H); 7.70(s,1H).

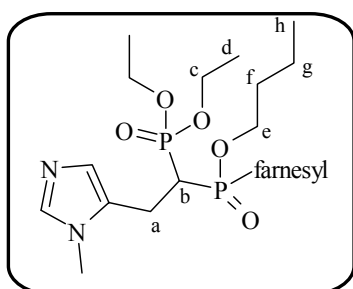
¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 13.51; 16.16-16.47(m); 17.56; 18.61(d, J=6Hz); 23.64(d, J=4Hz); 25.54; 26.36-26.39(m);27.49(65); {29.63 (d, J=93Hz); 29.89(d, J=94.3Hz(les 2dia))}; 32.55-32.68 (m) 36.77-39.31(m); 39.68-39.71(m); {62.55-62.76(m); 63.14 (d, J=6Hz); 65.35 (d, J=7.2Hz); 65.58(d, J=7.2Hz);(les 2dia)} 111.62 (m);123.61; 131.71; 141.40(d, J=13Hz);141,70 (d, J=13Hz).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 22.79 (s, 1P); 47.61 (s, 1P) +22.67(d, J=9Hz, 1P); 48.37(d, J=9Hz, 1P).

IR (NaCl) : ν 3424; 2961; 2931; 1445; 1239; 1024; 972 cm⁻¹

MS m/z : 503 (100%, [M+1]⁺)

▪ **195** : [1-(butyloxy-farnésyl-phosphinoyl)-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthyl]-phosphonate de diéthyle



M= 570 g.mol⁻¹
Rdt = 30%
Huile jaune claire

→ 2 couples de diastéréoisomères

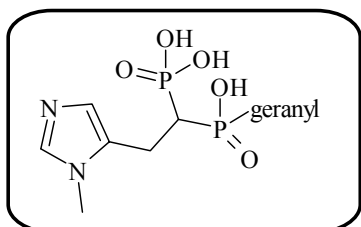
¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.9 (t, J=7.4Hz, 3H_h); 0.93 (t, J=7.4Hz, 6H_d); 1.22-1.27 (m, 6H); 1.30-1.44(m, 6H) ; 1.49-1.58 (s, 6H); 1.63-1.72(m, 8H); 1.93-1.98 (m, 2H); 2.05-2.11 (m, 6H); 2.26-2.65 (m, 2H_a) ; 2.8-3.01(m, 2H); 3.06-3.23 (m, 1H_b) ; 3,66 (s, 3H); 3.78-3.86(m, 1H); 3.90-3.99(m, 2H); 4.01-4.09(m, 4H); 4.96-4.99(m, 2H); 5.13-5.16 (m, 1H); 6.97 (s,1H); 7.53 (s,1H).

³¹P (CDCl₃, 160 MHz) : δ 22.85 (d, J=10Hz, 1P) ; 48.49 (d, J=10Hz, 1P) et 22.97 (s, 1P) ; 47.71 (s, 1P).

IR (NaCl) : ν 3401, 2960, 2931, 1789; 1444, 1383, 1246, 1025, 971 cm⁻¹

MS m/z : 571 (100%, [M+1]⁺)

▪ **196** : Acide [1-(Hydroxy-géranyl-phosphinoyl)-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthyl]-phosphonique



M= 390 g.mol⁻¹
Rdt = 95 %
Solide blanc

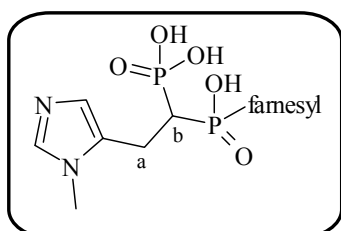
¹H (MeOD, 400 MHz) : δ 1.49-1.68 (m, 3H); 1.75-1.76 (m, 8H); 1.81-1.86 (m, 3H); 1.89-1.93 (m, 1H); 2.11-2.32 (m, 4H); 2.78-2.91 (m, 1H) ; 3,95 (s, 3H); 7.52 (s,1H); 8.92 (s,1H).

¹³C (MeOD, 100 MHz) : δ 13.86; 17.66; 18.75(d, J=6Hz); 23.58(d, J=4Hz); 25.65; 26.36-26.39(m); 27.49(m); 30.10 (d, J=93Hz); 32.55-32.68 (m) 36.77-39.31(m); 39.68-39.71(m); 111.62 (m);123.61; 131.78; 141.20 (d, J=13Hz);142.12 (d, J=13Hz).

³¹P (MeOD, 160 MHz) : δ 18.70 (s, 1P); 48.37 (s, 1P)

MS m/z : 391 (100%, [M+1]⁺)

▪ **197** : Acide [1-(Hydroxy-farnésyl-phosphinoyl)-2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-éthyl]-phosphonique



M= 458 g.mol⁻¹
Rdt = 90%
Solide blanc

^1H (MeOD, 400 MHz) : δ 1.24-1.28 (m, 6H); 1.30-1.44(m, 6H) ; 1.49-1.58 (s, 6H); 1.63-1.72(m, 8H); 2.05-2.11 (m, 6H); 2.26-2.65 (m, 2H_a) ; 3.06-3.23 (m, 1H_b) ; 3,66 (s, 3H); 3.78-3.86(m, 1H); 3.90-3.99(m, 2H); 5.13-5.16 (m, 1H); 7.70 (s,1H); 8.82 (s,1H).

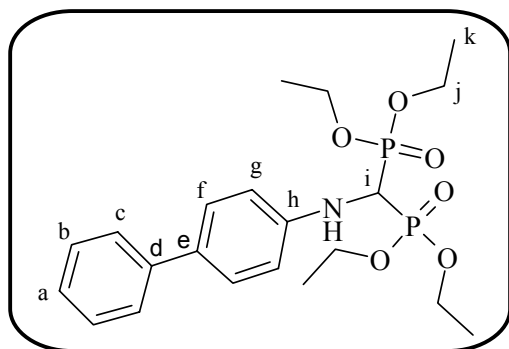
^{31}P (MeOD, 160 MHz) : δ 18.49 (s, 1P) ; 50.03 (s, 1P).

MS m/z : 459 (100%, [M+1]⁺)

III. Réaction d'insertion

1) Amine

▪ **198** : (Biphényl-4-ylamino)-méthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M = 455 g.mol⁻¹

Rdt = 78 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire

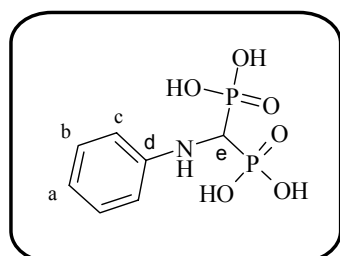
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.24(t, J=7.2Hz, 6H_k) ; 1.29 (t, J=7.2Hz, 6H_k); 4.08-4.27 (m, 9H_{j+i}); 6.76(d, J=8Hz, 2H); 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H); 7.37 (t, J=7.6Hz, 2H_b); 7.44(d, J=8.4Hz, 2H); 7.37(d, J=7.2Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.25 (d, J=3Hz, C_k); 16.28 (d, J=3Hz, C_k); 16.33 (d, J=3Hz, C_k); 16.35 (d, J=3Hz, C_k); 50.39 (t, J=147.4Hz, C_i); 63.28 (d, J=3.5Hz, C_j); 63.31 (d, J=3.5Hz, C_j); 63.69 (d, J=3.5Hz, C_j); 63.71 (d, J=3.5Hz, C_j) ; 113.98(C); 126.21; 126.28; 127.77; 128.60; 131.83; 140.74; 145.53 (t, J=4.1Hz)

^{31}P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 17.61 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z : 456 (100%, [M+1]⁺).

▪ **199** : Acide phénylamino-méthylène-1,1-bisphosphonique



M = 267 g.mol⁻¹

Rdt = 92 %

Solide blanc

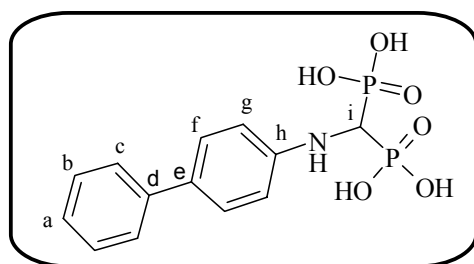
^1H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 3.40 (t, J=19.6Hz, 1H_e); 6.45 (t, J=7.2Hz, 0.75H); 6.50 (d, J=8.2Hz, 0.5H); 6.58 (d, J=8Hz, 1.5H); 6.70 (d, J=8Hz, 0.25H); 7.04 (t, J=8Hz, 1.5H); 7.10 (d, J=8Hz, 0.5H).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 51.28 (t, J=144Hz, C_e) ; 112.53; 115.08; 125.8 ; 129.14.

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 17.02 (s, 1.5P); 17.29 (s, 0.5P).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 268 (100%, [M+1]⁺).

▪ **200** : Acide (biphényl-4-ylamino)-méthylène-bis-1,1-phosphonique



M = 343 g.mol⁻¹

Rdt = 90 %

Solide blanc

¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 4.27 (t, J=21.6Hz, 1H_i); 6.97(d, J=8Hz, 2H); 7.23 (t, J=7.2Hz, 1H); 7.36 (t, J=7.6Hz, 2H_b); 7.46-7.49 (m, 2H); 7.52(d, J=7.2Hz, 2H).

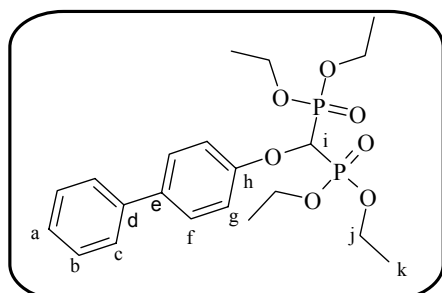
¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 51.19 (t, J=142.8Hz, C_i); 114.06; 125.66; 125.81; 127.00; 128.26; 131.61; 140.81; 145.50-145.54 (m).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 16.05 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) *m/z*: 344 (100%, [M+1]⁺).

2) Alcool

▪ **201** : (Biphényl-4-yloxy)-méthylène-bis-1,1-phosphonate de tétraéthyle



M = 456 g.mol⁻¹

Rdt = 76 %

Eluant = DCM/Acétone 1/1

Huile jaune claire

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.30(t, J=7.2Hz, 6H_k) ; 1.31 (t, J=7.2Hz, 6H_k); 4.19-4.34 (m, 8H_j); 4.89 (t, J=17.2Hz, 1H_i); 7.15(d, J=8.8Hz, 2H_g); 7.29 (t, J=7.4Hz, 2H_a); 7.39 (t, J=7.4Hz, 2H_b); 7.50 (d, J=8.6Hz, 2H_f); 7.52(d, J=7.4Hz, 2H_c).

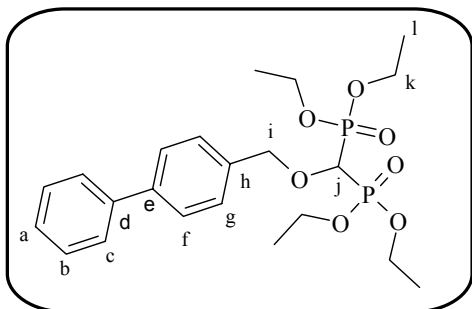
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.30(d, J=3Hz, C_k); 16.33(d, J=3Hz, C_k); 16.39(d, J=3Hz, C_k); 16.41(d, J=3Hz, C_k); 63.54(d, J=3Hz, C_j); 63.57(d, J=3Hz, C_k); 63.87(d, J=3Hz, C_j); 63.90(d, J=3Hz, C_k); 72.55 (t, J=157Hz, C_i); 116.51(C_g); 126.71(C_e); 126.91(C_a); 128.09(C_f); 128.68(C_b); 135.70(C_e); 140.30(C_d); 158.25(t, J=4.5Hz, C_h).

³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 14.41 (s, 2P).

IR (NaCl) : ν 3358; 2922; 1517; 1485; 1234; 1185; 1078; 919 cm⁻¹

MS (ESI/TOF) *m/z*: 457 (100%, [M+1]⁺).

▪ **202** : (Biphényl-4-ylméthoxy)-méthylène-phosphonate de tétraéthyle



M = 470 g.mol⁻¹
 Rdt = 72 %
 Eluant = DCM/Acétone 1/1
 Huile jaune claire

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 1.33(t, J=7.2Hz, 6H_i) ; 1.34 (t, J=7.2Hz, 6H_l); 4.11 (t, J=17.2Hz, 1H_j); 4.15-4.26 (m, 8H_k); 4.89(s, 2H_i); 7.33(t, J=8Hz, 1H_a); 7.43 (t, J=8Hz, 2H_g); 7.46 (d, J=8Hz, 2H_b); 7.57 (d, J=8Hz, 4H_{f,c}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.35-16.48 (m, C_l); 63.23(d, J=3Hz, C_k); 63.36(d, J=3Hz, C_k); 71.57 (t, J=157Hz, C_j); 75.36(t, J=5Hz, C_i); 127.01(C_f); 127.03(C_c); 127.33(C_a); 128.72(C_g); 129.16(C_b); 135.40(C_e); 140.64(C_h); 141.11(C_d).

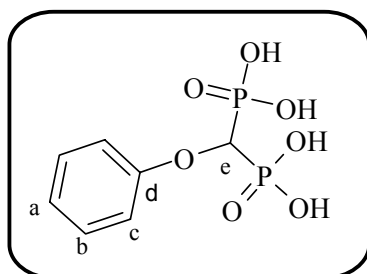
³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 16.29 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 471 (100%, [M+1]⁺).

IR (NaCl) : ν 3482, 2984, 1255, 1024, 974 cm⁻¹

HRMS : C₂₂H₃₂O₇NaP₂ calculé : 493.1521 m/z . trouvé : 493.1507 m/z

▪ **203** : Acide phénoxy-méthylène-1,1-bisphosphonique



M = 268 g.mol⁻¹
 Rdt = 91 %
 Solide blanc

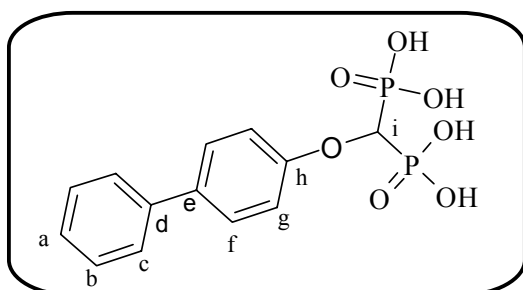
¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 4.93 (t, J=16.8Hz, 1H_e); 7.10 (t, J=7.4Hz, H_a); 7.16 (d, J=7.4Hz, 2H_c); 7.35(t, J=7.4Hz, 2H_b).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 72.90 (t, J=155Hz, C_e); 116.36(C_c); 126.04(C_a); 129.32(C_b); 158.86(C_h).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 13.8 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 269 (100%, [M+1]⁺).

▪ **204** : Acide (Biphényl-4-yloxy)-méthylène-bis-1,1-phosphonique



M = 344 g.mol⁻¹
 Rdt = 93 %
 Solide blanc

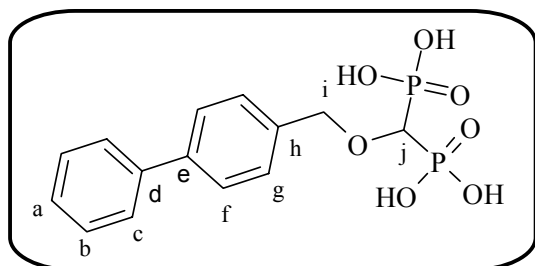
¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 4.89 (t, J=16.8Hz, 1H_i); 7.22(d, J=8.8Hz, 2H_g); 7.28 (t, J=7.4Hz, 2H_a); 7.39 (t, J=7.4Hz, 2H_b); 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H_f); 7.55(d, J=7.4Hz, 2H_c).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 73.81(t, J=157Hz, C_i); 116.36(C_g); 126.16(C_c); 126.40(C_a); 127.41(C_f); 128.32(C_b); 135.01(C_e); 140.43(C_d); 158.92(C_h).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 13.8 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: 345 (100%, [M+1]⁺).

▪ **205: Acide (biphényl-4-ylméthoxy)-méthylène-bis-1,1-phosphonique**



M = 358 g.mol⁻¹

Rdt = 95 %

Solide blanc

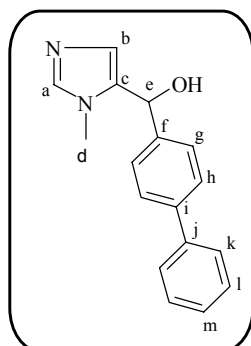
¹H NMR (400 MHz, MeOD) (δ ppm) : 4.10 (t, J=17.2Hz, 1H_j); 4.61(s, 2H_i); 7.33(t, J=8Hz, 1H_a); 7.43 (t, J=8Hz, 2H_g); 7.48 (d, J=8Hz, 2H_b); 7.60 (d, J=8Hz, 4H_{f,c}).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) (δ ppm): 71.57 (t, J=157Hz, C_j); 75.36(t, J=5Hz, C_i); 126.46(C_f); 126.81(C_c); 127.12(C_a); 128.44(C_g); 129.23(C_b); 137.27(C_e); 140.26(C_h); 141.02(C_d).

³¹P NMR (160 MHz, MeOD) (δ ppm): 17.41 (s, 2P).

MS (ESI/TOF) m/z: (100%, [M+1]⁺).

▪ **206 : Biphenyl-4-yl-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-méthanol**



M = 264 g.mol⁻¹

Rdt = 54 %

Solide beige

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 3.66(s, 3H_d); 5.93(s, 1H_e); 6.59(s, 1H); 7.33(t, J=7.6Hz, 1H_m); 7.43(m, 2H); 7.50(d, J=8.4Hz, 2H); 7.58(s, 1H); 7.62-7.64(m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 34.90(C_d);

MS (ESI/TOF) m/z: 265 (100%, [M+1]⁺).

Evaluation des constantes de complexation conditionnelle

I- Les solutions

Les tampons 0.0125 M ont été préparés par dissolution de la forme acide de tampon 12.5 mmoles (MES pour pH=5.5, HEPES pour pH= 7.4 et CHES pour pH=9.0) et 112.5 mmoles de *n*-Bu₄Cl dans 1L d'eau Millipore. Le pH a été ajusté au pH mètre par ajout de *n*Bu₄N⁺ OH⁻·30H₂O.

Solution de SCP 100μM : 6.25 mL de solution mère de SCP à 4 mM ont été mélangés dans 243.75 mL de tampon approprié.

Solution de SCP-UO₂²⁺ à 100μM : 6.25 mL de solution mère de SCP à 4 mM ont été mélangés dans 242.55 mL d'eau et 1.2 mL de solution mère d'uranyle (20mM) ont été additionnés.

Les deux solutions mères ont été stockées pendant 1h avant utilisation.

Les solutions de ligands ont été préparées par dilution des solutions stock de ligands à 2 mM avec de l'eau pour obtenir une concentration finale de 400μM.

II- Procédure pour les plaques :

Dans chaque puits des plaques de 96 puits, 200μL de solution SCP-UO₂²⁺ (100μM) dans un tampon approprié ont été ajoutés. 50μL de solution de ligand (400μM) ont été ajoutés. Sur chaque plaque, les témoins contenant le SCP libre et le complexe SCP-UO₂ à 80μM ont été déposés. Toutes les expériences ont été faites en double et les témoins ont été quadruplés.

La plaque a été fermée par un adhésif et laissée sur un agitateur à température ambiante pendant 36h pour équilibration. Les plaques ont été lues en utilisant un lecteur de plaques UV. Les mesures ont été faites à 690 nm pour les pH=5.5 et 7.4 ou 640 nm pour pH=9.0.

En utilisant le programme de spéciation Hyss, nous avons calculé les constantes conditionnelles de complexation en supposant que le complexe formé L(testé)-UO₂²⁺ possède la stoechiométrie 1:1 dans nos conditions expérimentales.

SYNTHESE ET APPLICATIONS DE COMPOSES *GEM*-BISPHOSPHONATES, DE PUISSANTS COMPLEXANTS DE METAUX

Ce travail de thèse fut consacré au développement de nouvelles voies d'accès aux composés gem-bisphosphonates (BPs), et a été réalisé dans le cadre du Programme de Toxicologie Nucléaire et Environnementale (ToxNuc-E). Deux applications de ces composés ont été étudiées, la préparation de ligands puissants de l'ion uranyle pour un objectif de décorporation, et la préparation de nouveaux composés anti-cancéreux.

La première de ces applications fit suite à des travaux réalisés au sein du laboratoire, ayant montré les fortes propriétés de complexation de ligands bisphosphoniques vis à vis de l'ion uranyle. Les tests *in vivo* réalisés sur ces composés ayant montré la tendance de ces ligands à entraîner une accumulation hépatique de l'uranium, nous avons voulu remédier à ce problème en modifiant le mode d'ancrage des fonctions bisphosphonates. Pour cela nous avons développé une nouvelle voie d'accès à ces composés utilisant une réaction d'insertion d'espèce métal-carbénoid, portant la fonction bisphosphonate, sur des plates-formes poly-ols et poly-amines.

Concernant la préparation de BPs possédant une activité anticancéreuse, nous avons mis au point une nouvelle voie synthétique utilisant, comme étape clé, une réaction d' α -P-addition d'un pro-nucléophile phosphoré sur un alcyne porteur d'un groupement phosphonate catalysé par une phosphine. Cela nous a permis de préparer une trentaine de composés dont l'activité anti-cancéreuse a été évaluée sur deux lignées cellulaires (A431 et HuH7). Cinq de ces composés possèdent une activité équivalente à celle du composé décrit comme étant le plus actif, le Zolédronate®.

SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF *GEM*-BIS-PHOSPHONATES, POWERFULL COMPLEXING AGENTS OF METALS

This thesis was devoted to the development of new ways to prepare gem-bisphosphonates compounds (BPs), and was carried out under the Program of Nuclear and Environmental Toxicology (ToxNuc-E). Two applications of these compounds have been investigated, the preparation of potent ligands of the uranyl ion for a target of decorporation, and the preparation of new anticancer compounds.

The first of these applications was the consequence of work done in the laboratory, that have shown the strong uranium-binding properties of bisphosphonics ligands. The *in vivo* tests performed on these compounds have shown the tendency of these ligands to cause liver accumulation of uranium, we wanted to address this problem by modifying the method of anchoring of the bisphosphonates functions. To this end we have developed a new way to access to these compounds using a metal-carbenoid mediated poly-ols and poly-amines insertion, the metal-carbenoid species bearing the bisphosphonate function.

Regarding the preparation of BPs as anticancer agents, we have developed a new synthetic pathway using a phosphine catalyzed α -P addition of phosphorated pronucleophiles to alkynylphosphonates as a key step. This enabled us to prepare thirty compound whose activity was evaluated on two cell lines (A431 and HuH7). Five of these compounds possess an activity equivalent to that of the compound described as the most active, the Zolédronate®.