

UNIVERSITE PARIS 13
« U.F.R. SMBH DE BOBIGNY »

N° attribué par la bibliothèque
/ / / / / / / / / / / / / / / /

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XIII

Discipline: CHIMIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

HATTAB Z' HOUR

Le 12 octobre 2010

SYNTHESE D'HETEROCYCLES PHOSPHORYLES DERIVES D'ACIDES AMINES.
APPLICATION A LA SYNTHESE D'ANTI-TUMORAUX DE NOUVELLE
GENERATION

Directeur de thèse : Pr Marc LECOUEY

Co-Directeur de thèse : Pr Nour Eddine AOUF

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

KABOUCHE Z.	Professeur Université Mentouri Constantine	Rapporteur
PIRAT J.L.	Professeur Université Montpellier II	Rapporteur
DJEGHABA Z.	Professeur Université Badji Mokhtar Annaba	Examineur
BENMOUSSA A.	Professeur Université Badji Mokhtar Annaba	Examineur
LECOUEY M.	Professeur Université Paris XIII	Directeur de thèse
AOUF N.	Professeur Université Badji Mokhtar Annaba	Co-Directeur de thèse

Je dédie ce travail à

La mémoire de *Zoumourouda*

Mon cher *père*

Ma chère *mère*

Mes frères, mes sœurs

Mes neveux, mes nièces et toute ma famille

Et surtout à mon oncle le Maquisard

Ferradj Ramdhane

Enfin, je tiens à remercier du plus profond de mon cœur mes amies,

Bani, Dalila et Soraya

qui m'ont fait l'immense bonheur de me soutenir jusqu'au bout. Je voudrais ici pouvoir leur dire à quel point je fus émue de leur présence à mes côtés.

Remerciements

Ce manuscrit rassemble les résultats obtenus lors de la thèse que j'ai effectuée au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de l'Université Badj-Mokhtar de Annaba et le Laboratoire CSPBAT de l'Université Paris13. Dans le cadre d'une thèse de doctorat ès-Science en Chimie.

Je tien tout particulièrement à exprimer ma reconnaissance envers le Professeur **Nour-Eddine AOUF** mon directeur de thèse. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir donné la possibilité de travailler au sein de son groupe. Je le remercie de m'avoir fait confiance durant ces années. Je lui témoigne un profond respect pour ses qualités non seulement scientifiques qui m'ont permis d'apprendre énormément, mais aussi pour ses qualités humaines.

Je remercie également Monsieur le Professeur **Marc LECOUCVEY**, Co-directeur de cette thèse, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, dont les conseils et la disponibilité scientifique m'ont permis de mener à bien cette thèse. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de l'étendue de ses connaissances.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur **Zeineddine DJEGHABA** à l'Université d'Annaba pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter d'être le président de ce jury.

Je remercie également M^{me} **Zahia KABOUCHE**, Professeur à l'Université de Constantine pour avoir voulu apporter son appréciation à cette thèse comme membre de jury. Qu'elle soit assurée de mes hautes considérations.

Je tiens aussi à remercier vivement **Jean-Luc PIRAT**, Professeur à l'Université Montpellier II pour l'attention qu'il a bien voulu donner à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.

Mes remerciements vont également à Monsieur **Amar BENMOUSSA**, Professeur à l'Université d'Annaba d'avoir accepté de juger ce travail ; qu'il trouve ici l'expression de mes vives considérations.

Je dois une fière chandelle à M^{me} **Carole Barbey** et M^{me} **Nathalie Dupont**, Maître de Conférences à l'Université Paris 13 qui sont venu à bout des cristaux les plus coriaces ! Je les remerciés chaleureusement pour leurs contributions à la partie cristallographique et à la diffraction des RX, pour leur disponibilités, leur aide, leur gentillesse, et nos nombreuses discussions scientifiques et amicales.

J'exprime ma reconnaissance à M^{me} **Maëlle Monteil**, Maître de Conférences à l'Université Paris 13 pour toutes les nombreuses et fructueuses discussions, ainsi que pour son aide précieuse sur les questions théoriques et pratiques.

Je remercie également **Julie Hardouin** et **Nadia Bouchemal** pour leur travail en spectrométrie de masse et en RMN. Je leur adresse toute ma reconnaissance pour leur disponibilité et leur application à avoir réalisé une grande partie des analyses rapportées dans ce manuscrit.

Je tiens également à témoigner ma gratitude à toutes l'équipes du laboratoire **C2B**, et surtout Monsieur **Erwann Guenin** Maître de Conférences à l'université Paris 13 pour sa solidarité, sa bonne humeur et de m'avoir accordé son aide quand j'en vais besoin.

Un petit clin d'œil amical, un peu particulier, à **Cécille Fougère** pour son aide.

Je remercie le Professeur **Malika Berredjem** pour son aide et ses précieux conseils qu'elle ma apportés.

Bien sûr, je ne saurai finir sans évoquer les membres du laboratoire **LCAO**, à la fois pour leurs précieux conseils scientifiques, leur bonne humeur et leur assiduité sportive...

Préambule

Ce travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur de l'Université de Badji-Mokhtar de Annaba, a fait l'objet d'une publication :

1- Variation in conformation and weak intermolecular interaction networks of substituted 3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-ones.

Z'hour Hattab.; Carole Barbey.; Maelle Monteil.; Pascal Retailleau.; Nour-Eddine Aouf .; Marc Lecouvey.; Nathalie Dupont. *Journal of Molecular Structure*, **2010**, 973, 144.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

ABREVIATIONS

LISTES DES FIGURES

LISTES DES SCHÉMAS

LISTES DES TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE

page 1

I. Chimiothérapie et hétérocycles phosphorylés

page 5

1.2. Action d'une drogue antitumorale

page 5

1.3. Les agents alkylants

page 6

1.4. Les oxazaphosphorinanes

page 10

1.5. Métabolisme des oxazaphosphorinanes

page 12

1.6. Utilisation de l'ifosfamide en recherche clinique

page 15

1.7. Effet indésirable et toxicité

page 16

1.8. Conclusion

page 17

II. Les bisphosphonates : du traitement de l'ostéoporose aux traitements des métastases osseuses

page 17

2.1. Introduction

page 17

2.2. Utilisation clinique

page 19

2.3. Mode d'action des bisphosphonates

page 21

2.4. Bisphosphonates et remodelage osseux

page 21

2.5. Bisphosphonates et cancers

page 23

2.5.1. Inhibition de la prolifération des cellules tumorales *in vitro*

page 23

2.5.2. Inhibition de l'adhésion cellulaire

page 25

2.5.3. Inhibition de la migration des cellules *in vitro*

page 25

2.5.4. Inhibition de l'invasion des cellules tumorales *in vitro*

page 26

2.5.5. Inhibition de la croissance tumorale et l'angiogenèse *in vivo*

page 27

2.5.6. Conclusion et perspectives

page 28

III. Objectifs du travail

page 29

CHAPITRE I Synthèse et réactivité des hétérocycles contenant le motif phosphorylé

page 32

Introduction

page 32

I. Synthèse des hétérocycles contenant le motif phosphorylé

page 35

I-1- Synthèse des oxazaphosphorinanes

page 35

I-2- Synthèse des composés bicycliques contenant le cycle d'oxazaphospholidin-2-one

page 36

I-3- Synthèse des composés tricycliques contenant le cycle d'oxazaphospholidin-2-one

page 38

I-4- Synthèses des oxazaphospholidin-2-ones dérivées de l'éphédrine

page 39

I-5- Synthèse des oxazaphospholidin-2-one dérivés de *N*-benzyle Valinol

page 39

I-6- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones à partir du dioxaphosphorimides

page 39

Conclusion

page 40

CHAPITRE II Chimie des groupements protecteurs

page 41

Introduction

page 42

II-1 Protection et clivage du fluorénylméthoxycarbonyl [fmoc]

page 43

a) Protection

page 43

b) Clivage

page 44

II-2- Protection et clivage du groupement Allyle

page 44

a) Protection

page 44

b) Clivage

page 45

II-3- Protection et clivage du benzyle [Bn]	page	46
a) Protection	page	46
b) Clivage	page	46
II-4- Protection et clivage du <i>tert</i> -butyloxcarbonyle [Boc]	page	47
a) Protection	page	47
b) Clivage	page	49
II-5- Protection et clivage du benzyloxycarbonyl [Cbz]	page	50
a) Protection	page	50
b) Clivage	page	51
CHAPITRE III Synthèse et étude structurale des oxazaphospholidin-2-ones	page	53
Introduction	page	54
III- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones chirales dérivés des L-aminoacides	page	55
III-1- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones <i>N</i> -benzylées	page	55
III-1-1- Synthèse des aminoesters chlorhydrates	page	55
III-1-2- Synthèse des aminoesters <i>N</i> - Benzoylés	page	57
III-1-3- Synthèse des aminoalcools <i>N</i> - Benzyles	page	59
III-1-4 Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones	page	61
III-2-Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégées par le groupement Boc	page	76
III-2-1- Synthèse d'aminoalcools 5	page	76
III-2-1 Synthèse d'aminoalcools protégés par le <i>ter</i> butyloxcarbonyle (Boc) 6	page	77
III-2-3 Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones 7	page	80
III-3-Synthèse des oxazaphospholidin-2-one protégée par le groupement Cbz	page	82
III-3-1- Synthèse d'aminoalcools protégés par le benzyloxy carbonyle (Cbz)	page	82
III-3-2- Synthèse d'oxazaphospholidin-2-one 13	page	83
III-4- Etude de la déprotection	page	85
III-4-1- Tentative d'élimination du groupement Bn et Cbz	page	85
III-4-1-1- Hydrogénation catalytique sous pression P=50 bar	page	85
III-4-1-2- Oxygénation	page	86
III-4-1-3 Elimination de groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyle (Boc)	page	87
III-5- Réaction de couplage des oxazaphospholidin-2-one et le bisphosphonate	page	89
III-5-1 Introduction	page	89
III-5-2 Réaction d'alkylation	page	91
III-5-3 Réaction de saponification 10	page	94
III-5-3-1 Réaction de chalogénéation de l'acide carboxylique 11b	page	95
III-5-4 Action du tris(triméthylsilyl)phosphite sur le chlorure d'acide 11b	page	97
Conclusion	page	98
CONCLUSION GENERALE	page	99
PARTIE EXPERIMENTALE	page	102
Conditions générales	page	103
I-1- Préparation des aminoesters chlorhydrate	page	105
Mode opératoire générale 1	page	105
I-2- Préparation des aminoesters <i>N</i> - benzoylés	page	108

Mode opératoire générale <u>2</u>	page	108
I-3- Préparation des aminoalcools N- Benzoyles	page	113
Mode opératoire générale <u>3</u>	page	113
I-4- Synthèse des oxazaphospholidin-2-one protégée par une fonction benzyle	page	117
Première méthode :	page	117
Mode opératoire générale (<u>4b</u> , <u>4c</u>)	page	117
Deuxième méthode :	page	120
Mode opératoire générale (<u>4a</u> , <u>4d</u>)	page	120
II-1- Préparation des β -aminoalcools	page	123
Mode opératoire générale <u>5</u>	page	123
II-2- Synthèse d'aminoalcools protégés par le butyloxy carbonyle (Boc).	page	125
Mode opératoire générale <u>6</u>	page	125
II-3- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégés par le butyloxy carbonyle (Boc) <u>7</u>	page	129
Mode opératoire générale <u>7</u>	page	129
II-4- Elimination de groupement <i>tert</i> -butyloxy carbonyle (Boc) <u>8</u>	page	131
Mode opératoire générale <u>8</u>	page	131
II-5- Réaction d'alkylation	page	133
Mode opératoire générale <u>9</u>	page	133
II-6- Réaction de saponification	page	135
Mode opératoire générale <u>10</u>	page	135
II-7- Réaction de chloration	page	136
Mode opératoire générale <u>11</u>	page	136
II-8- Réaction de couplage avec les bisphosphonates	page	137
Mode opératoire générale	page	137
III-1- Synthèse d'aminoalcools protégés par le benzyloxy carbonyle (Cbz)	page	137
Mode opératoire générale (12b).	page	137
III-2- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégés par le benzyloxy carbonyle (Cbz)	page	139
Mode opératoire générale (13b)	page	139
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	page	141

Liste des abréviations

Unité :

°C	: degré Celsius
g	: gramme
Hz	: hertz
ml, µl, N	: millilitre, microlitre, normale
µg, µM, mM	: microgramme, micromole, milimole
mn	: minute

Autres :

Ac	: acétyle
AcOEt	: acétate d'éthyle
Bn	: benzyle
Boc	: <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Cbz	: benzyloxycarbonyl
CCM	: chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	: chloroforme deutéré
CD ₃ OD	: méthanol deutéré
D ₂ O	: Eau deutérée
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DMPA	: 4-diméthyl-aminopyridine
Eq	: équivalent
F	: point de fusion
J	: constante de couplage
IR	: infra rouge
M	: masse moléculaire
MeOH	: méthanol
N-Boc	: N- <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
N-Bn	: N-benzyle
N-Cbz	: N-benzyloxycarbonyle
Ph	: phényle
Pd/C	: palladium sur charbon
R _f	: rapport frontal

Rdt	: rendement
RMN	: résonance magnétique nucléaire
<i>t</i>Bu	: <i>tert</i> -butyle
TFA	: trifluoroacacide acétique (acide trifluoroacétique)
TEA	: triéthylamine
THF	: tetrahydrofurane
SM	: spectrométrie de masse
Δ	: chaleur

Liste des schémas

N°	Titre	Page
1	Synthèse des oxazaphosphorinanes dérivés d'isoquinolines	34
2	Méthode de synthèse des réactifs phosphorylés.	35
3	Synthèse des oxazaphosphorinanes dérivés de l'estrone-1,3-dihydroxy et 1,3-aminoalcool	36
4	Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones bicycliques dérivés de L-proline	37
5	Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones tricycliques	38
6	Synthèses des oxazaphospholidin-2-ones dérivées de l'éphédrine	38
7	Synthèse des oxazaphospholidin-2-one dérivés de N-benzyle Valinol	39
8	Synthèse des oxazaphospholidin-2-one dérivés de dioxaphosphorimides	40
9	Protection d'une amine par le groupement Fmoc	44
10	Clivage de groupement Fmoc	44
11	Protection par le groupement Allyle	45
12	Clivage de groupement Allyle	45
13	Protection d'aminoolcool par le groupement Bn	46
14	Clivage de groupement benzyle par hydrogénation catalytique	46
15	Clivage de groupement benzyle par oxygénation	47
16	Protection d'aminoolcool par le groupement Boc	48
17	Protection d'une amine cyclique par le groupement Boc	48
18	Protection d'un monosaccharide par le groupement Boc	49
19	Clivage de groupement Boc par fusion	49
20	Clivage de groupement Boc par le TFA	50
21	Protection d'une amine par le groupement Cbz.	51
22	Produits libérés par le clivage de Cbz	51
23	Clivage de groupement Cbz d'une amine cyclique	52
24	Synthèse de cis et trans -1,3,2-oxazaphospholidin-2-ones	55
25	Synthèse des aminoesters chlorhydrates	56
26	Synthèse des aminoesters N- Benzoyles	58
27	Synthèse des aminoalcools N- Benzylées	60
28	Synthèse de 3-benzyle-4-R-2-phényle-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	62
29	Synthèse de 3-benzyle-4-R-2-phényle-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	62
30	Mécanisme proposé de la réaction de cyclisation	63

31	Synthèse des aminoalcools	76
32	Synthèse de <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-L- Aminoalcool	78
33	Synthèse de 4-R-2-phényle- 3-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	80
34	Synthèse de <i>N</i> -(benzyloxycarbonyl)-L-aminoalcools	82
35	Synthèse de 3-benzyloxycarbonyl-4-isopropyle-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	84
36	Essais d'élimination du groupement Bn et Cbz par hydrogénation catalytique	86
37	Tentatives d'élimination du groupement Bn par oxygénation	86
38	Elimination du groupement Boc par le TFA	87
39	Synthèse de 3-ethyl acetate-4-isopropyl-2-phényle-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	92
40	Synthèse de 3- acide acétique-4-isopropyl-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	94
41	Synthèse de 3-chlorure d'acyle-4-isopropyl-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one	96
42	Essai de couplage : Oxazaphospholidin-2-ones- Bisphosphonate	97

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Utilisation clinique des BP	20
2	Structure des réactifs phosphorylés	33
3	Synthèse d'amoester 1a-d.	56
4	Caractéristiques physico-chimiques d'amoesters <i>N</i> -benzoylés 2a-d.	58
5	Caractéristiques physico-chimiques d'amoalcools <i>N</i> - Benzyles 3a-d.	60
6	Efficacité de la réaction. Les rendements restent satisfaisants après l'ensemble des étapes de purification sucessives	64
7	Synthèse des amoalcools 5a-d.	76
8	Synthèse des <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)- <i>L</i> -amoalcools 6a-d.	79
9	Synhtèse des <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl) oxazaphospholidin-2-ones - 7b-c.	81
10	Synthèse de <i>N</i> -(benzyloxy carbonyl)- <i>L</i> -amoalcools 12b.	83
11	Synthèse de la <i>N</i> -(benzyloxy carbonyl oxazaphospholidin-2-ones) 13b.	84
12	Synhtèse d'oxazaphospholidin-2ones déprotégé 8b-c.	88
13	Caractéristiques physico-chimiques d'oxazaphospholidin-2ones acétylé 9b.	92
14	Synthèse du composé 10b.	95
15	Synthèse du composé 11b.	96

Liste des figures

Figure 1	5
Figure 2	6
Figure 3	8
Figure 4	9
Figure 5	10
Figure 6	11
Figure 7	13
Figure 8	16
Figure 9	17
Figure 10	25
Figure 11	27
Figure 12	28
Figure 13	29
Figure 14	29
Figure 15	33
Figure 16	41

Introduction Générale

Le cancer est, avec les maladies cardiovasculaires, l'une des premières causes de mortalité dans les pays industrialisés. En France, il est responsable d'environ 26% des décès, et en 2002, on comptait environ 250 000 nouveaux cas chaque année. Avec quelques 2,9 millions de nouveaux cas et 1,7 millions de pathologies chaque année en Europe. Les pathologies malignes demeurent un problème de santé publique préoccupant

Un cancer, ou tumeur maligne, correspond à une prolifération anormale et anarchique de cellules qui ne répondent plus aux systèmes de régulation de l'organisme (hormones, facteurs de croissance) contrôlant normalement la division, la différenciation et la mort cellulaires. Ces dérèglements cellulaires sont causés par d'importantes altérations génomiques (mutations) provoquées par différents types de facteurs dits cancérogènes (rayonnements, facteurs viraux cancérogènes chimiques).

Les carcinomes, tumeurs malignes qui se développent à partir de tissus épithéliaux, correspondent à la forme la plus courante des cancers (90%), les autres étant des sarcomes (d'origine conjonctive) et des tumeurs dites « liquides » (leucémies). On distingue trois types de carcinomes : les carcinomes épidermoïdes (ou squameux) qui dérivent des épithéliums de type malpighien (derme, muqueuses intestinales, muqueuses génitales...), les carcinomes urothéliaux (ou transitionnels) qui se développent au niveau de l'urothélium (cellules transitionnelles de la vessie), et enfin les adénocarcinomes (ou carcinomes glandulaires), qui se forment à partir des épithéliums de type glandulaire (partie glandulaire des seins et de la prostate, par exemple).

L'évolution d'une tumeur est généralement lente et se fait en plusieurs étapes. Elle résulte d'une régulation autocrine au sein du tissu tumoral ainsi que d'interactions paracrines entre le tissu tumoral et le tissu environnant. Ces interactions font intervenir divers facteurs de croissance et leur récepteur et influencent en grande partie la progression de la tumeur ainsi que sa néovascularisation (angiogénèse tumorale), indispensable à sa croissance¹. Ainsi, après

le développement de tumeurs primaires, certains clones cellulaires vont détruire et envahir les tissus avoisinants puis disséminer dans l'organisme *via* les nouveaux vaisseaux, formant ainsi des tumeurs secondaires, ou métastases.

La principale approche du traitement des carcinomes consiste à retirer chirurgicalement la tumeur. Cependant, lorsque celle-ci est déjà à un stade avancé (carcinome invasif avec éventuellement présence de métastases), l'opération n'est pas suffisante, et parfois même impraticable (en particulier dans le cas d'une atteinte d'organes vitaux). Aussi, la chirurgie est généralement complétée par une radiothérapie (rayons X, γ) et/ou une chimiothérapie (pré- ou post- opératoires).^{2,3} On a souvent recours à la radiothérapie pour le traitement des carcinomes de l'utérus⁴, de la vulve⁵. Différents traitements par chimiothérapie sont également utilisés pour ces cancers, soit en première intention (néo-adjuvant), soit après la chirurgie (adjuvant). Les anticancéreux fonctionnent presque tous selon les mêmes mécanismes : ils interfèrent avec la synthèse ou l'expression de l'ADN (agents alkylants comme le cisplatine et la mitomycine C, agents intercalants de type anthracyclines comme la doxorubicine, analogues des bases nucléotidiques comme le 5-Fluorouracyle), ou encore avec les mécanismes de la division cellulaire (antimitotiques de type alcaloïdes comme la vinblastine, ou taxanes comme le Taxol®). Leur efficacité a été démontrée dans le traitement de divers carcinomes comme les HNSCC⁶, les VSCC⁷, et encore les CSCC⁸, en particulier pour traiter les métastases^{9,10}. Cependant, ils sont associés à de nombreux effets indésirables du fait de leur toxicité pour les cellules saines. D'autre part, les patients développent souvent une chimiorésistance à certaines molécules¹¹. Généralement, plusieurs agents anticancéreux sont associés pour une meilleure efficacité et une moindre résistance^{12,13}. Certains auteurs proposent par ailleurs d'établir le profil génétique de résistance des cancers à certaines thérapies afin d'améliorer les traitements et d'éviter les phénomènes de résistance¹⁴.

D'autre part, de nombreuses études ont démontré les bénéfices de l'association de la radiothérapie à diverses chimiothérapies dans le traitement des carcinomes HNSCC¹⁵, VSCC¹⁶ et CSCC^{17,4} ont par exemple mis en évidence l'intérêt de l'utilisation d'une radiothérapie hyper-fractionnée en association avec une chimiothérapie pour diminuer le taux de récurrence de métastases lymphatiques.

Une hormonothérapie peut dans certains cancers (hormonodépendants) être envisagée après les traitements classiques¹⁸.

Cependant, du fait de la grande diversité des cancers ainsi que des phénomènes de pharmacorésistance, les traitements sont parfois inefficaces.

I. Chimiothérapie et hétérocycles phosphorylés

1.2. Action d'une drogue antitumorale

L'activité cytotoxique des drogues anticancéreuses résulte de leur interaction avec certains substrats cellulaires indispensables à la vie ou à la division cellulaire : ADN, ARN, protéines, enzymes. C'est suivant le type d'interaction ou la nature du substrat que l'on définira les grandes divisions de la chimiothérapie. De nombreuses recherches sont en cours afin de pouvoir mettre en place de nouvelles thérapies. Dans la pharmacopée des traitements antinéoplasiques, les hétérocycles occupent une place de choix. Dans la famille des agents alkylants, on peut citer les aziridines comme la mytomycine C ou les triazènes comme le temozolomide. Tous les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques tels que le methothrexate, la gemcitabine, le 5 FU et tous les inhibiteurs de kinase contiennent des hétérocycles. C'est l'action des agents alkylants que nous allons décrire plus précisément

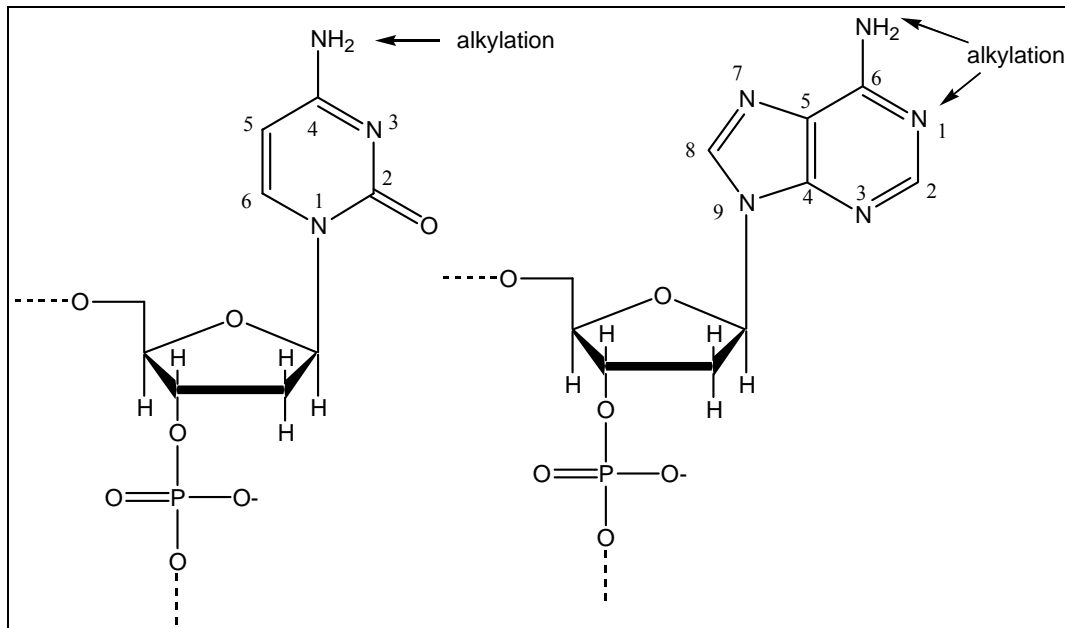


Figure 2 : Les structures des molécules de cytosine et de adénine.

La présence des deux fonctions alkylantes va déterminer la formation d'un pontage entre deux sites d'action. Ce pontage pourra avoir lieu sur le même brin l'ADN (intracaténaire) ou entre deux brins (intercaténaire)²¹. La formation de ce pontage va entraîner différents événements qui vont bouleverser le devenir cellulaire. Après avoir provoqué une modification des propriétés physico-chimiques et biologiques de l'ADN atteint, les différents systèmes de réparation de l'ADN vont être mis en jeu (endonucléase, polymérase, ligase) et vont essayer de corriger les modifications.

Dans la figure 3 sont représentés les principaux agents alkylants utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.

Parmi ces agents alkylants se trouvent des composés appartenant à diverses espèces chimiques comme les alkylsulfonates, les triazènes et les moutardes azotées. On trouve également des dérivés du cis-platine qui sont des inhibiteurs précoces de la synthèse des acides nucléiques.

Les moutardes azotées constituent un groupe important d'agents alkylants. C'est la recherche de formes de transport inactives de moutardes azotées qui a abouti au développement des oxazaphosphorinanes. En effet, l'hypothèse de départ qui a conduit à la synthèse des moutardes phosphoramides, était basée sur une activation sélective par une phosphoramidase (dont on a avait retrouvé un taux élevé dans certaines cellules tumorales).²² Cette enzyme était supposée hydrolyser une liaison PN endo ou exocyclique avec libération d'une entité alkylante. En fait, il s'est avéré par la suite que l'activation des moutardes azotées n'avait pas lieu dans des cellules cible comme il avait été postulé.

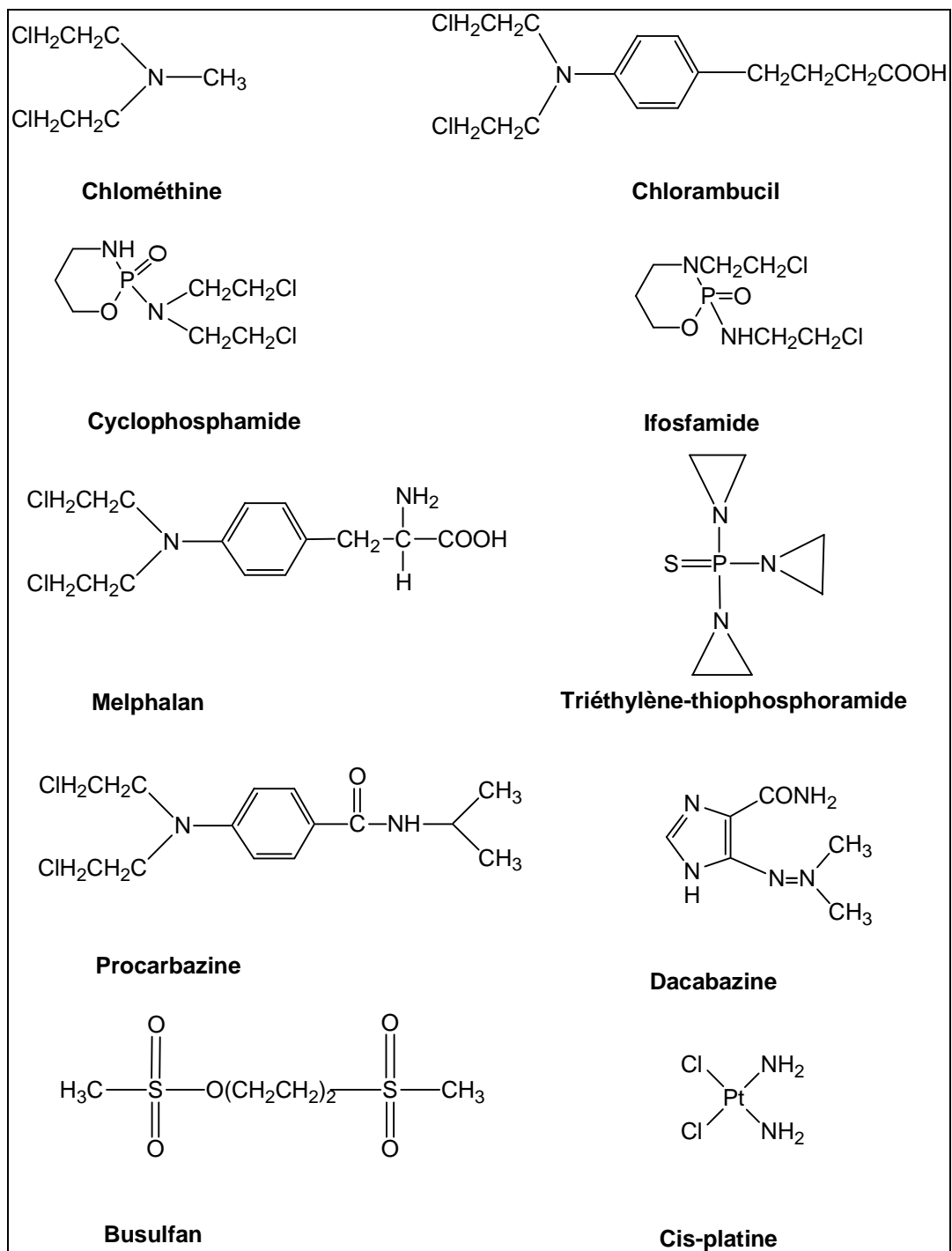


Figure 3 : Structure d'agents alkylants utilisés en chimiothérapie antitumorale.

L'action alkylante des composés de la famille des moutardes azotées s'explique par le passage par un ion aziridinium (figure 4).²³ L'attaque de cet ion par une fonction nucléophile

de l'ADN, conduira à un premier produit d'alkylation. Une seconde réaction conduira à la formation du pontage précédemment décrit.

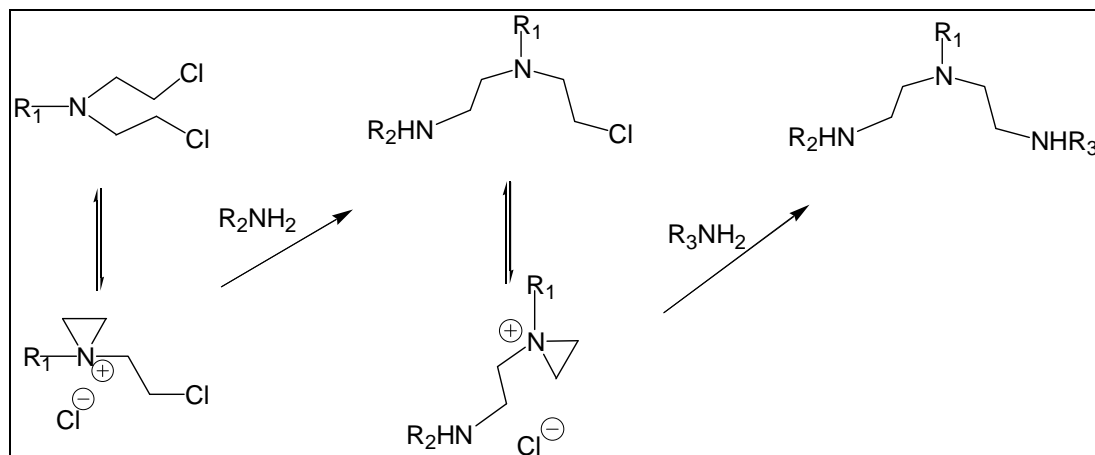


Figure 4 : Schéma d'alkylation par un ion aziridinium. (R_2 et R_3 sont des nucléotides de l'ADN)

1.4. Les oxazaphosphorinanes

Le premier composé de cette famille à avoir montré une utilité clinique, le cyclophosphamide, a été synthétisée en 1958 par Arnole et Bourseaux. Par la suite, le trofosfamide (1972), l'ifosfamide (1977) et plus récemment le mafosfamide^{24,25} ont montré également un bon potentiel antitumoral. La structure de tous ces composés est indiquée dans la figure 5. A l'heure actuelle, le cyclophosphamide (CP) et l'ifosfamide (Ifos) font partie des médicaments majeurs utilisés en médecine clinique.

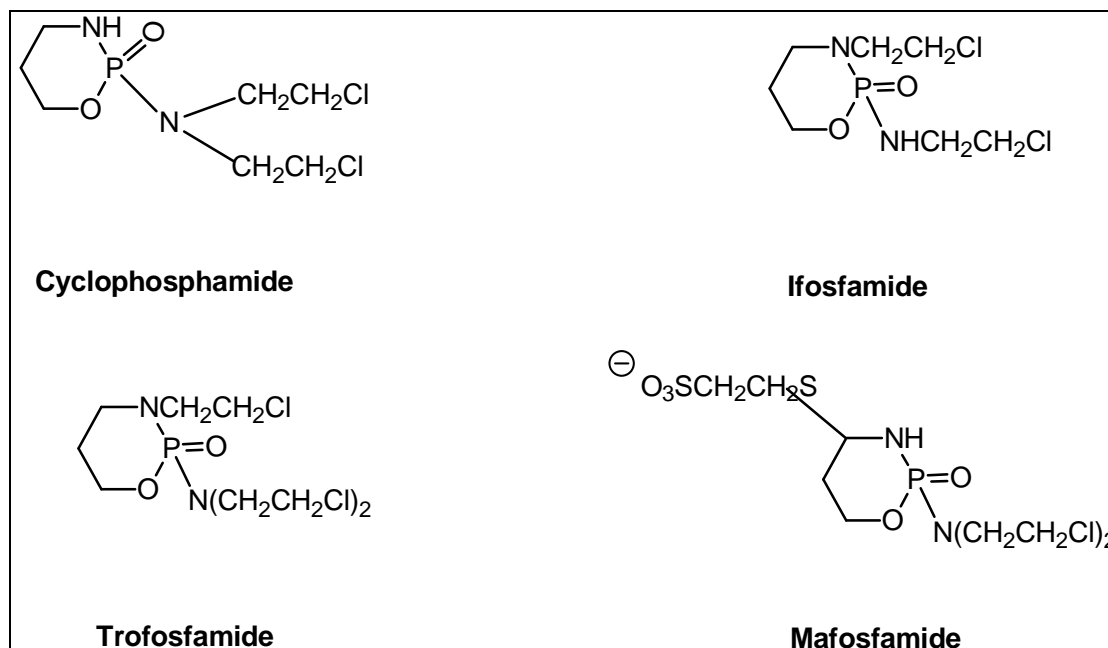


Figure 5 : Structure des oxazaphosphorinanes présentant une activité thérapeutique.

L'Ifos diffère pharmacologiquement du CP par le rapport entre le pouvoir curatif et toxique. Ainsi, l'action curative résiduelle de l'Ifos est plus cumulative que celle du CP alors que l'action toxique de l'Ifos est moins cumulative que celle du CP (figure 5).²⁶

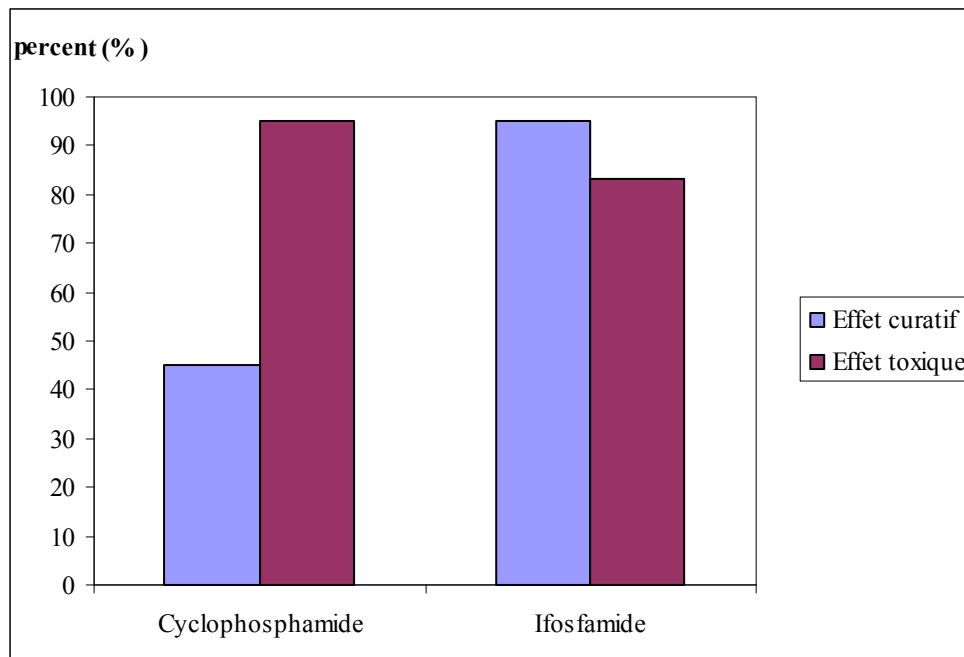


Figure 6 : Histogramme représentant l'effet curatif et l'effet toxique de l'Ifos et du CP.

Dans le cas d'une administration continue prolongée, l'Ifos apparaît donc comme un meilleur agent antitumoral que le CP.

Aujourd'hui différents cancers, par exemple les cancers du poumon ou du sein,²⁷ sont traités par des protocoles de soins incluant l'Ifos.

1.5. Métabolisme des oxazaphosphorinanes

L'ifosfamide est une prodrogue, comme son homologue de structure le cyclophosphamide.²⁶ Les deux métabolismes sont comparables avec imbrication de catabolismes sous dépendance enzymatique et purement chimique.²⁸ Celui de l'Ifos en diverge toutefois fondamentalement par l'existence d'une voie d'inactivation également sous dépendance enzymatique des cytochromes P 450 (3A 4). Dès son administration l'Ifos va subir l'effet d'un métabolisme hépatique au niveau des microsomes par l'action des

cytochromes P 450.²⁹ Sous leur influence la molécule mère va suivre 2 voies cataboliques différentes que l'on peut qualifier pour l'une d'inactivation et pour l'autre d'activation.

La voie d'inactivation va se traduire par la coupure d'une des chaînes chloroéthyl. Cette coupure peut se produire soit sur la chaîne exocyclique et donner naissance au 2-déchloroéthylifosfamide (2dIfos.) soit sur la chaîne intracyclique et fournir le 3-déchloroéthylifosfamide (3dIfos). Ce dernier est produit en plus grande quantité que le 2dIfos, l'ensemble peut représenter, selon les patients, de 25 à 50% de la dose administrée.³⁰ La production de ces 2 métabolites va s'accompagner, en quantité équimoléculaire, de la formation de chloracétaldéhyde. Ce composé est, selon la plupart des auteurs, responsable de la neurotoxicité de l'Ifos par similitude avec ce qui est observé pour l'hydrate de chloral. Les 2 métabolites ainsi formés vont rester dans la circulation générale et être éliminés par les urines. Ils sont tous deux dénués de toute activité antimétabolique et représentent donc une proportion non négligeable de produit inutilisable pour son action anticancéreuse.

La voie d'activation quant à elle se caractérise par une hydroxylation de la molécule mère en position 4 du cycle pour former le 4-hydroxyifosfamide (4OHIfos). Cette formation est également sous dépendance enzymatique des cytochromes P 450 (3A 4). Ce composé est le point clé du métabolisme de la drogue. Il est en effet le seul de tous les métabolites à pouvoir pénétrer à l'intérieur de la cellule. Cette forme chimique particulièrement instable est en équilibre avec la forme ouverte du cycle qui correspond au composé aldoifosfamide.

A partir de là, ce métabolite se scinde spontanément en 2 composés pour former d'une part la moutarde à l'azote et d'autre part l'acroléine. Cette acroléine pour une part ressort de la cellule et va être à l'origine de la toxicité vésicale du produit. Celle-ci est responsable des hématuries rencontrées avec l'ifosfamide. Toutefois l'emploi de Mesna a pallié à la plupart des cas rencontrés avant son utilisation et permis ainsi d'augmenter les doses administrées.

La moutarde à l'azote quant à elle est le véritable agent alkylant de la drogue. Après transformation en ion aziridium le produit va venir se fixer sur l'une des bases de l'ADN. L'autre bras va à son tour se transformer et venir réagir avec une autre base. Soit les deux bases ainsi reliées sont sur le même brin d'ADN et l'on parle de pontage intra brin soit celles ci sont situées sur l'un et l'autre brin et l'on parle alors de pontage inter brins. Ces pontages empêchent la réplication de l'ADN correspondant à la définition même d'un agent alkylant.

Il peut exister, par ailleurs, au niveau cellulaire une inactivation enzymatique des 2 composés qui sont parvenus à entrer dans la cellule. Le 4 OHifos va ainsi être transformé en 4 cétoIfosfamide et l'aldoIfosfamide en carboxyIfosfamide. Les 2 composés obtenus sont dépourvus de toute activité antinéoplasique et seront éliminés par voie urinaire.

On voit que ce métabolisme qui est à la fois sous dépendance enzymatique et purement chimique va générer d'une part un composé actif, plusieurs métabolites inactifs et des substances toxiques coproduites (figure 7).

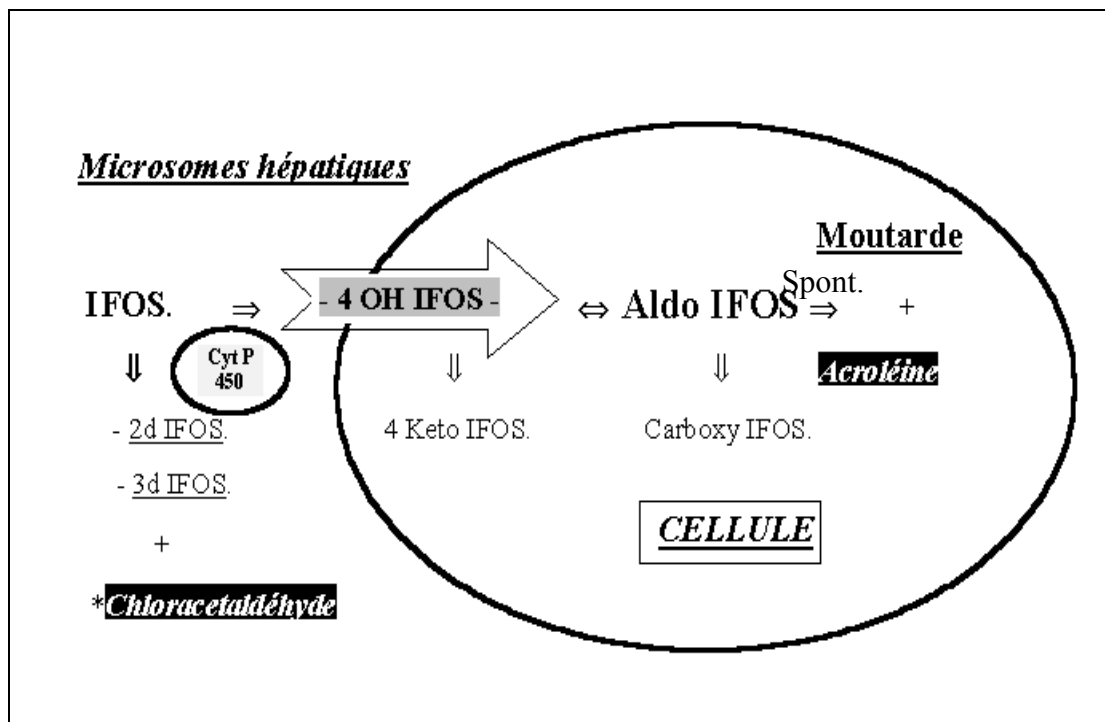


Figure 7 : mécanisme d'action simplifié de l'Ifosfamide

De plus ce métabolisme est sous la dépendance des Cyt P450. Ceux ci, le phénomène est bien documenté, sont inductibles. Dans le cas de l'Ifos les P 450 impliqués sont auto inductibles.³¹ Ce processus se manifeste dans les 24 heures qui suivent la première injection à condition que les concentrations circulantes de molécule mère soient suffisamment importantes (au moins 1.5 g/m² en 1 heure) pour provoquer cette auto induction.^{32,33} Cette dernière va impliquer une modification dans le catabolisme de la drogue et toute la complexité de son utilisation réside dans ce processus.

1.6. Utilisation de l'ifosfamide en recherche clinique

Malgré sa similitude de structure avec le cyclophosphamide, l'ifosfamide présente une activité alkylante partiellement différente de celui-ci qui justifie son utilisation clinique particulière. Il possède une activité anticancéreuse propre sur différent modèle expérimentaux.³⁴ Il présente un taux de réponse supérieur et une toxicité moindre que le cyclophosphamide sur 30 lignées de cancers humain.³⁵ Son activité a été démontrée sur des lignées résistantes au cisplatine, cyclophosphamide et anthracyclines³⁶. Enfin on note pour ce produit une additivité ou une synergie avérées avec de nombreux cytotoxiques tels que : paclitaxel, cisplatine, etoposide, vinorelbine et cytarabine.³⁷

Ce produit est devenu une molécule qui jouit d'une activité antitumorale de référence dans un certain nombre de pathologies. Il s'agit notamment :

- De nombreuse tumeurs solides comme les cancers bronchiques, cancers du poumon non à petites cellules,³⁸ de la sphère ORL, du sein, de l'ovaire,³⁹ du col de l'utérus, des testicules et surtout des sarcomes des tissus mous et des ostéosarcomes.

- En Hématologie des lymphomes Hodgkiniens et non-Hodgkiniens^{40,41} et des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Il peut être utilisé soit en mono-thérapie dans le sarcome des tissus mous de stade avancé ou métastatiques⁴² soit le plus souvent en poly-chimiothérapie. Dans ce cas il présente souvent une alternative prometteuse, dans le cancer du poumon ou de l’ovaire, aux traitements standards à base de platine. Il est d’ailleurs un acteur potentiel dans la réduction des résistances. A ce titre, il peut même être utilisé avec le cyclophosphamide présentant un rattrapage possible de patients résistant à ce dernier, suggérant une absence de résistance croisée. Il est également utilisé dans le cas de cancer de l’ovaire avec résistance au platine ou dans le cas de cancers du sein avec résistance aux anthracyclines.

Son mode d’administration est tout à fait modulable :

- soit en cycles courts, renouvelables toutes les 3 ou 4 semaines, sur 1 à 3 jours.
- soit en perfusions continues toutes les 3 à 4 semaines sur 2 à 6 jours.

1.7. Effet indésirable et toxicité

Comme tous les traitements de chimiothérapie, l’utilisation des oxazaphosphorinanes conduit à des effets secondaires propres aux agents alkylants mais aussi des effets secondaires spécifiques cette famille de produits.

L’urotoxicité a été un des freins à l’utilisation de ces composés jusque dans les années 90. L’acroléine libérée est éliminée par voie rénale et conduit à des cystites hémorragiques. Une solution a été trouvée en coadministrant du mercaptoéthane sulfonate de sodium ou Mesna qui réagit avec l’acroléine libérée via une réaction de Michael dans le glomérule rénal.

La néphrotoxicité et la neurotoxicité ont été aussi observées dans le cas de l’utilisation de l’Ifosfamide. La néphrotoxicité est expliquée par la production d’un métabolite le chloracétaldéhyde par une voie catabolique. La neurotoxicité reste mal expliquée.

1.8. Conclusion

Malgré les effets secondaires, les oxazaphosphorinanes font partie de l'arsenal thérapeutique des traitements de chimiothérapie. Les propriétés biologiques de ces hétérocycles phosphorés ne sont pas dues aux propriétés structurales du cycle mais à leur capacité à être métabolisé et à libérer les moutardes à l'azote.

Dans ce travail, nous souhaitons donc explorer les propriétés structurales de ces hétérocycles en les couplant à une autre famille d'anticancéreux : les bisphosphonates.

II. Les bisphosphonates : du traitement de l'ostéoporose aux traitements des métastases osseuses

2.1. Introduction

Les premiers bisphosphonates (BPs) ont été synthétisés au milieu du 19^e siècle. Ces composés, appelés aussi diphosphonates ont trouvé rapidement une application industrielle en raison de leur forte capacité de complexation des métaux⁴³ (figure 8).

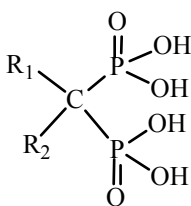


Figure 8

L'acide 1-hydroxyéthylène-1,1-bisphosphonique ou étidronate ($R_1=OH$; $R_2=CH_3$) a été utilisé comme détartrant et comme agent préventif de la corrosion des canalisations. Ce n'est que depuis les années 60 que les bisphosphonates ont trouvé une application thérapeutique dans différentes pathologies osseuses. Fleisch et al ont montré que ces composés sont les isostères stables des groupements pyrophosphates dans lesquels la liaison phosphoanhydride

(HO)₂P(O)-O-P(O)(OH)₂ est remplacée par un méthylène plus stable (HO)₂P(O)-CR₁R₂-P(O)(OH)₂ et comme le pyrophosphate, ils inhibent la formation, l'agrégation, la croissance et la dissolution des cristaux d'apatite^{44,45}. Le remplacement de l'oxygène entre les 2 groupements acides phosphoniques par un atome de carbone et donc de ces 2 substituants (R₁ et R₂) a permis d'ouvrir de réelles possibilités dans la conception de nouveaux agents thérapeutiques. Depuis 35 ans, trois générations de BP ont été développées. La première génération est représentée par l'étidronate et le clodronate. Ils constituaient des inhibiteurs peu puissants de la résorption osseuse. Pour la seconde génération, le groupement méthyle ou l'atome de chlore a été remplacé par une chaîne aminoalkyl simple, le pouvoir thérapeutique a été alors augmenté d'un facteur 1000. La troisième génération présentant un hétérocycle azoté ou une amine tertiaire plus lipophile a permis d'augmenter encore sensiblement l'activité biologique (Figure 9).

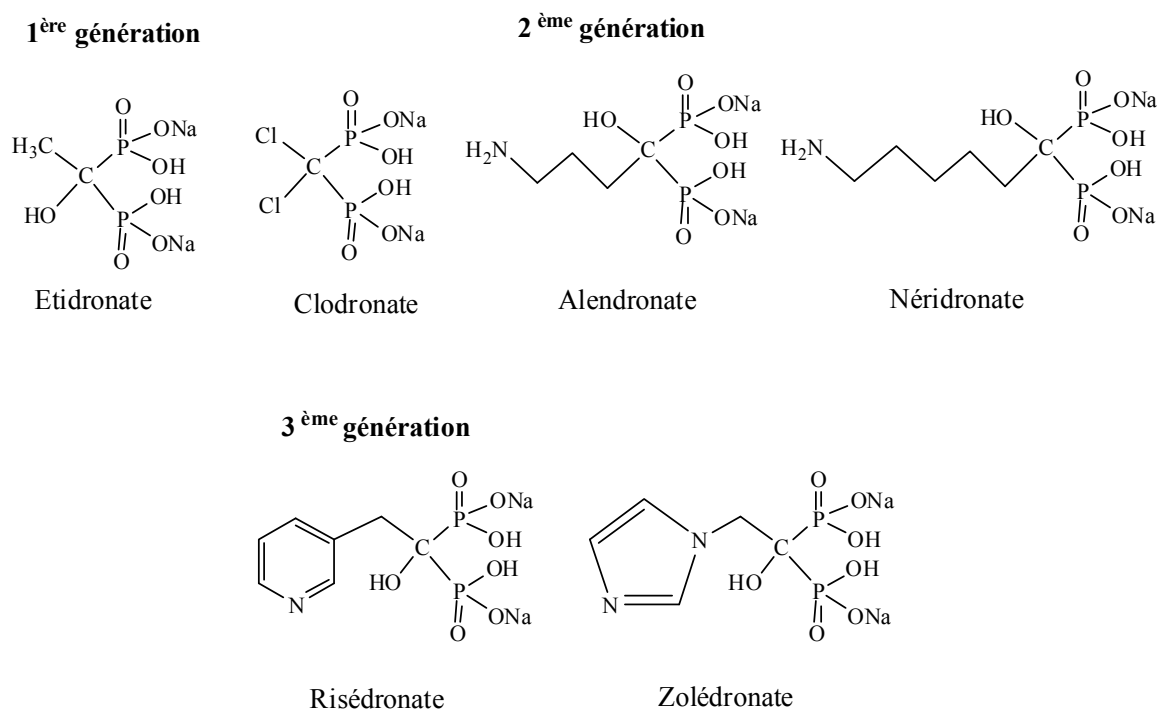


Figure 9

2.2. Utilisation clinique

Depuis la fin des années 60, les BP sont administrés chez l'homme pour tenter de résoudre certains troubles du métabolisme ostéocalcique. Ils sont ainsi utilisés actuellement en médecine pour leurs propriétés antirésorptives pour traiter et/ou prévenir les désordres osseux de l'ostéoporose, de la maladie osseuse de Paget ou encore de la dysplasie fibreuse des os. Certains BP (pamidronate et clodronate principalement) sont également utilisés en tant que palliatif dans le traitement des complications osseuses (ostéolyse, hypercalcémie, fractures, douleurs) associées aux métastases osseuses de certains cancers⁴⁶. Du fait de leur forte affinité pour l'os, les BP (marqués au technétium radioactif, ^{99m}Tc) sont par ailleurs utilisés en scintigraphie afin de détecter des métastases osseuses^{47, 48, 49}. L'utilisation des BP comme agents anti-inflammatoires et anti-arthritiques dans les pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde est en cours d'évaluation. Enfin, les BP sont nouvellement entrés dans l'étude des traitements des maladies parasitaires, de l'athérosclérose et dans la prévention du déchaussement des prothèses et du dépôt calcaire sur les dents^{48, 50} (tableau 1).

Ces dernières années, des observations cliniques ainsi que de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* suggèrent un bénéfice direct des BP en thérapie anticancéreuse⁵¹. En effet, ces études ont montré que parallèlement à leur activité anti-ostéoclastique, les BP exercent également une activité antitumorale, interférant avec la prolifération, la survie, l'adhésion, l'invasion et la progression métastatique de divers types de cellules tumorales^{52, 53}. Aussi, l'observation *in vitro* et *in vivo* de l'effet bénéfique de l'utilisation conjointe des BP et de différents agents anticancéreux est à l'origine de plusieurs essais cliniques actuellement en cours évaluant l'efficacité du clodronate, du pamidronate, du zolédronate et de l'ibandronate en thérapie anticancéreuse adjuvante (en particulier pour les cancers du sein et de la prostate)^{54, 55, 51}.

INDICATIONS	ACTIONS DES BP	BP UTILISES ACTUELLEMENT	BP EN ESSAI CLINIQUE
Traitement/Prévention OSTEOPOROSSES (post-ménauposique, endocriniennes)	- ↗ la densité minérale osseuse - améliorent les propriétés biomécaniques des os - ↘ le risque de fracture et les douleurs	Etidronate Clodronate Alendronate Risédronate	Zolédronate Ibandronate
Traitement MALADIE osseuse de PAGET	- ↘ le remodelage anormal osseux ainsi que les déformations du squelette	Etidronate Tiludronate Pamidronate Risédronate Zolédronate	
Traitement DYSPLASIE FIBREUSE des os	- ↘ les douleurs osseuses - ↗ la densité minérale osseuse	Clodronate Pamidronate	
Traitement HYPERCALCEMIES (induites par certains cancers ou hyperparathyroïdie)	- ↘ le taux de calcium	Etidronate Clodronate Pamidronate Zolédronate Ibandronate	
Traitement/Prévention COMPLICATIONS OSSEUSES des METASTASES osseuses (cancers du sein et de la prostate, myélomes multiples)	- ↘ l'ostéolyse - ↘ le risque de fracture et les douleurs	Clodronate Pamidronate	Zolédronate Ibandronate
SCINTIGRAPHIE OSSEUSE	- Détection des métastases osseuses (BP sous forme technétée)	MDP (médrionate) HEDP (étidronate) HDP (oxidronate)	
Traitement adjuvant ANTICANCEREUX	<u>EVALUATION</u> : - Effet préventif sur le développement métastatique - Effet curatif (tumeur primaire et métastases)		Clodronate Pamidronate Zolédronate Ibandronate
Traitement adjuvant POLYARTHRITE RHUMATOIDE	<u>EVALUATION</u> : - Effet sur l'↗ de la densité minérale osseuse - Effet sur la ↘ de l'inflammation		Pamidronate Alendronate Risédronate Zolédronate
Traitement MALADIES PARASITAIRES	<u>EVALUATION</u> : - Effet sur la prolifération parasitaire		Risédronate Autres N-BP
Traitement ATHEROSCLEROSE Prévention du déchaussement de prothèses et du dépôt calcaire dentaire	<u>EVALUATION</u> : - Effet sur la ↘ de calcifications anormales		Etidronate

Tableau 1 : Utilisation clinique des BP (Noms commerciaux : Etidronate : Didronel®; Clodronate : Clastoban®, Lytos® ; Pamidronate : Aredia® ; Tiludronate : Skélid® ; Alendronate : Fosamax® ; Risédronate : Actonel® ; Ibandronate : Bondronat® ; Zoledronate : Zometa®, Aclasta®).

2.3. Mode d'action des bisphosphonates

Les modes d'action des bisphosphonates diffèrent selon leur structure :

Les BPs possédant un groupement amine dans leur cycle (N-BPs), tels que le risédronate et l'alendronate, inhibent une enzyme clé de la voie du mévalonate, la farnésyldiphosphate synthétase, ce qui bloque la synthèse du farnésyldiphosphate et de ses dérivés dont le géranylgeranyldiphosphate. La conséquence de ce blocage est une inhibition de la farnéylation et de la géranylgeranylation de GTPases (Ras, Rac, Rab, Rho) nécessaires à la réorganisation du cytosquelette et à la formation de la bordure en brosse de l'ostéoclaste⁵⁶. Dans les cellules tumorales, les BPs bloquent en particulier la prénylation de la protéine Ras, inhibant ainsi la prolifération de ces cellules.

Les BPs ne possédant pas un groupement amine dans leur cycle, après avoir été incorporés dans l'ostéoclaste, sont métabolisés en analogues de l'ATP (AppCp-type) non hydrolisables, qui inhibent les enzymes ATP-dépendantes. Ces métabolites sont cytotoxiques et certains BPs (dont le clodronate) agissent comme prodrogues et sont convertis en métabolites toxiques⁵⁷.

2.4. Bisphosphonates et remodelage osseux

La famille des BPs comporte de nombreux composés de part la variabilité des chaînes carbonées R₁ et R₂. Les BPs possèdent une structure tridimensionnelle leur permettant de se lier à des ions divalents, notamment le calcium, et leur permet ainsi d'avoir pour cibles les sites ostéoclastiques du tissu minéralisé et d'inhiber la résorption osseuse⁴⁹. Les BPs sont ainsi principalement utilisés actuellement en médecine pour leur large potentiel thérapeutique, permettant le traitement d'un grand nombre de maladies caractérisées par un métabolisme anormal du calcium.

Généralement la chaîne R₁ est un groupement hydroxyle (OH), qui permet d'augmenter l'affinité du BP au tissu osseux minéralisé, mais n'ayant aucune incidence sur la résorption osseuse⁴⁹.

Le potentiel antirésorptif des BPs augmente lors de la modification de la structure de la chaîne R₂. Ainsi le remplacement d'un groupement hydrogène (médronate) ou chlorure (clodronate) des BPs de première génération par une chaîne R₂ comportant une amine primaire a donné naissance aux BPs de deuxième génération (pamidronate, alendronate, nérédronate, ibandronate, olpadronate...) dont le pouvoir antirésorptif est 10³ fois plus important que celui présenté par les BPs de première génération. La substitution de la chaîne R₂ par une amine tertiaire pouvant être intégrée dans un hétérocycle a donné naissance aux BPs de troisième génération (risédronate, zolédronate...) dont le pouvoir antirésorptif est 10⁶ fois plus important que celui présenté par les BPs de première génération.

La résorption osseuse est accrue de manière pathologique dans les métastases de certains cancers et de façon accélérée dans les différents types d'ostéoporose dont celle liée à l'âge. Les patients présentant ce type de métastases peuvent bénéficier de protocoles de traitements incluant les bisphosphonates⁵⁸⁻⁶⁰. Cette action anti-ostéoclastique des bisphosphonates se fait par induction de l'apoptose dans les ostéoclastes⁶¹[une inhibition de la voie du mévalonate et de la synthèse du cholestérol. De plus, les BPs augmentent la synthèse d'ostéoprotégérine par les ostéoblastes empêchant ainsi le recrutement et la maturation des ostéoclastes⁶². Les N-BPs qui inhibent la prénylation de Ras, empêchent la polarisation des ostéoclastes et donc la résorption de la matrice osseuse. Par ailleurs, les BPs inhibent les pompes à protons de la bordure plissée des ostéoclastes matures, ce qui a pour conséquence de rendre le milieu plus basique entraînant une résorption inefficace⁶³. Cette action antirésorptive est complétée par un effet stabilisant sur le composant minéral de la matrice osseuse.

2.5. Bisphosphonates et cancers

Le développement d'un cancer est un processus extrêmement complexe faisant intervenir plusieurs étapes. La prolifération incontrôlée des cellules tumorales provoque la formation dans un organe d'une masse tumorale. A partir d'une taille de 1 à 2 mm de diamètre cette tumeur va libérer des facteurs de croissance qui vont attirer et provoquer la multiplication des cellules endothéliales bordant les vaisseaux sanguins et lymphatiques proches de la tumeur. La formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins est dénommée angiogenèse tumorale⁶⁴, la formation des nouveaux vaisseaux lymphatiques correspond à la lymphangiogenèse⁶⁵. Les cellules tumorales secrètent également des métalloprotéases qui détruisent la matrice extracellulaire (tumeur invasive) et libèrent de cette dernière des facteurs de croissance angiogéniques et lymphangiogéniques. Les cellules tumorales peuvent dès lors, grâce à des molécules d'adhésion, migrer et pénétrer à l'intérieur des néovaisseaux. La migration des cellules tumorales via la circulation correspond à la phase de dissémination et après implantation dans d'autres organes, les cellules tumorales vont donner naissance à des métastases osseuses (le plus souvent ostéolytiques par activation des ostéoclastes), cérébrales, pulmonaires.

2.5.1. Inhibition de la prolifération des cellules tumorales *in vitro*

De nombreux auteurs ont montrés que les BPs inhibaient la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Cette inhibition de la prolifération ne résulterait pas d'une chélation du calcium⁶⁶.

Les bisphosphonates inhibent, *in vitro*, la prolifération de cellules tumorales mammaires⁶⁷⁻⁷¹ et de cellules tumorales de prostate⁷². Cette inhibition *in vitro* est due à l'apoptose des

cellules tumorales et s'accompagne d'une réduction de l'expression du gène *bcl-2*⁷⁰, d'un relargage de cytochrome C mitochondrial⁷³, et d'une activation de caspases⁶⁷ [en particulier de la caspase 3⁶⁸].

Les BPs inhibent *in vitro* la prolifération de cellules de myélomes par induction de l'apoptose^{74,75} et ont également été utilisés dans le traitement de leucémies lymphoblastiques^{76,77}.

Les doses permettant l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales *in vitro* varient non seulement suivant le type de BPs utilisé mais également suivant le type de lignée cellulaire étudiée. Actuellement, le BP commercialisé le plus actif sur la prolifération de cellules tumorales *in vitro* serait l'acide zolédronique qui, par exemple inhiberait la prolifération de cellules tumorales mammaires (MDAMB 231) pour des concentrations supérieures à 100 µM⁷⁸.

Nous avons récemment synthétisé une série de nouveaux BPs aromatiques et leur relation structure fonction a été étudiée en évaluant leurs propriétés antiprolifératives sur une lignée de cellules tumorales A431 (épidermoïdes vulvaires). Nos résultats montrent que l'introduction d'un groupe méthylène sur la chaîne latérale R₂ contenant un noyau pyridyl fait décroître l'activité du BP de 100x. Au contraire, cette même modification ne modifie pas l'activité antiproliférative des composés possédant une chaîne R₂ phényl. La substitution du noyau phényl avec différents atomes influence l'activité des BPs. L'ordre d'activité décroissante (brome>chlore>fluor=aucune modification) suit de façon très proche la baisse du volume atomique. De plus, des modifications de la position de l'atome de brome sur le cycle affectent aussi l'activité. Le composé le plus actif est celui possédant un brome en position para sur le cycle⁷⁹.

2.5.2. Inhibition de l'adhésion cellulaire

Les cellules tumorales mammaires et de prostate adhèrent fortement à l'os *in vitro*⁸⁰. L'inhibition de l'adhésion tumorale induite par les BPs^{80,81} est dose dépendante. L'ordre relatif du potentiel des BP sur l'adhésion est ibandronate > risédronate > pamidronate > clodronate, les maxima d'inhibition étant atteints pour des concentrations comprises entre 10^{-8} M et 10^{-6} M⁸².

Il existe une reconnaissance stéréospécifique des BPs par les cellules de cancers du sein et de la prostate. La présence de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ sur les cellules tumorales favorise l'adhésion de ces cellules à l'os. Les BPs diminueraient l'affinité de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ à la matrice extracellulaire et/ou l'activation de quelques GTPases prénylés (Ras, Rho) nécessaires à l'activité des intégrines⁸²

2.5.3. Inhibition de la migration des cellules *in vitro*

L'effet des BPs a été testé sur la migration des cellules en chambre de Boyden. Ce modèle est constitué d'un filtre poreux comportant une couche mince de fibronectine sur laquelle sont déposées les cellules. Les cellules sont susceptibles de traverser le filtre sous l'influence de chémoattractants. Après 10 h les cellules ayant traversé le filtre sont dénombrées.

Nous avons, suivant cette technique, étudié la migration de cellules tumorales A 431 (carcinome épidermoïde). Pour des doses de 50 μ M, l'inhibition était respectivement de 99% et 43% pour le pamidronate et l'alendronate, alors que le nérédronate n'avait pas d'effet. Les BP MM 101 et MM 80 que nous avons synthétisés présentaient respectivement des inhibitions de 64% et 98% à 100 μ M (figure 10).

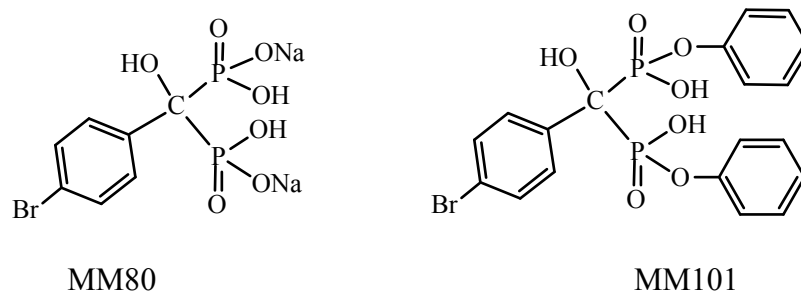


Figure 10 : Formule de MM101 et MM80

De manière comparable les cellules HUVEC (Human umbilical vein endothelial cell) sont inhibées à plus de 90% par le zolédronate à 100 μ M, alors que le clodronate n'a pas d'effet

83

2.5.4. Inhibition de l'invasion des cellules tumorales *in vitro*

L'invasion tumorale est importante pour la formation des métastases. Elle nécessite à la fois la migration des cellules tumorales et l'activité protéolytique de métalloprotéases secrétées par les cellules tumorales afin de favoriser leur détachement de la matrice extracellulaire.

Les études menées sur les cellules de carcinomes mammaires (MDAMB 231) et de prostate (PC 3 et DU 145) ont permis de classer les BPs en fonction de leur action anti invasive : zolédronate > ibandronate > risédronate > clodronate⁸⁰. Les maxima d'inhibition étant atteints pour des concentrations comprises entre 10^{-8} et 10^{-6} M.

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré que les BPs inhibaient l'activité (mais non pas de la production) de métalloprotéases matricielles des cellules de carcinomes mammaires ou de prostate^{80,84,85}.

2.5.5 Inhibition de la croissance tumorale et de l'angiogénèse *in vivo*

L'angiogenèse est constituée de plusieurs étapes telles que la prolifération des cellules endothéliales et leur réarrangement dans l'espace pour former des tubes capillaires.

Des données récentes soulignent l'implication très probable de facteurs angiogéniques dans le développement des métastases osseuses. Ainsi, Van der Pluijm et al., dans un travail utilisant un modèle murin *in vivo* de métastases expérimentales de cellules mammaires (MDA MB 231), ont émis l'hypothèse que l'augmentation de l'expression de facteurs angiogéniques (VEGF) et ostéolytique (PTH) par les cellules tumorales serait impliquée dans l'ostéotropisme et l'ostéolyse des métastases osseuses ⁸¹

Peu d'études ont porté sur le potentiel anti-angiogénique des BPs, et la majorité d'entre elles ont été menées sur des modèles non tumoraux. Fournier et al ont montré que l'ibandronate et le zolédronate réduisent la prolifération des cellules endothéliales et la formation de tubes capillaires *in vitro*, ainsi que la revascularisation de la prostate de rats castrés et traités à la testostérone⁸⁶. Une autre étude démontre que le clodronate, le pamidronate et le zolédronate exercent une activité antiangiogénique dans le modèle de membrane chorioallantoïdienne de poulet et que l'administration systémique de zolédronate inhibe chez la souris, l'angiogenèse d'implants sous cutanés imprégnés de FGF 2 ⁸⁷. Une étude, chez des patients présentant des métastases osseuses et traités par le pamidronate, a démontré une baisse du VEGF circulant, connu pour être un facteur proangiogénique ⁸⁸.

Sebbah-Louriki et al. ont démontré qu'un BP (BP 7033), dérivé du phényl acétate de sodium (figure 11), inhibait la croissance de tumeurs mammaires MCF 7ras xéno greffées chez la souris nude et présentait des effets anti angiogéniques ⁸⁹.

Nous avons montré que ce BP 7033 présentait des activités anti tumorales et était un inhibiteur de l'angiogenèse dans des modèles *in vitro* aussi bien que dans des modèles de tumeurs A431 xéno greffées chez la souris nude ⁹⁰. Dans ce modèle *in vivo*, la croissance

des bisphosphonates est encore réduite par leur forte complexation avec le calcium et les autres ions divalents dans l'espace intestinal⁹⁶. Leur administration est souvent associée à des troubles gastriques et à d'autres effets secondaires^{99,100}. Afin d'améliorer leurs effets thérapeutiques, différentes solutions ont été proposées. La première consiste en l'utilisation d'un vecteur peptidique greffé sur la chaîne latérale de l'acide bisphosphonique¹⁰¹. D'autres études suggèrent d'encapsuler la drogue dans des microsphères¹⁰² ou dans des liposomes¹⁰³. Le développement de la nouvelle méthode de synthèse des bisphosphonates, ouvre de réelles perspectives dans la conception de nouveaux agents thérapeutiques plus efficaces.

3. Objectifs du travail

Depuis quelques années, notre laboratoire développe la synthèse, l'étude structurale, la réactivité et l'évaluation biologique d'hétérocycles du type oxazaphospholidinone **1**, cyclosulfamide **2**, oxazolidinone N- sulfamoylé **3** pour la synthèse de pseudonucléosides (figure 12).

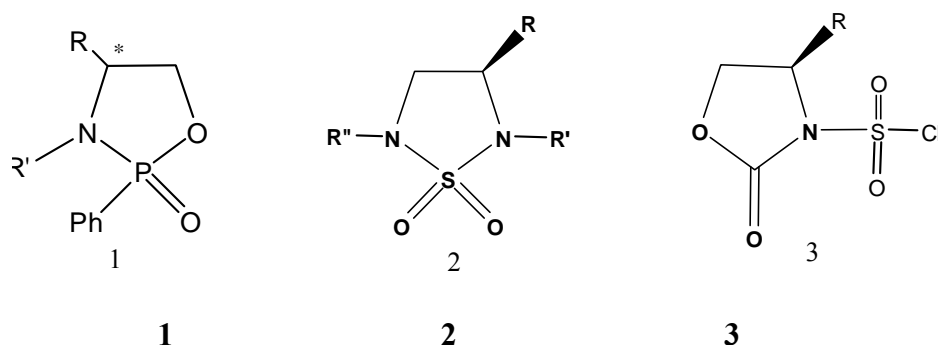


Figure 12

Pour ma part, je me suis intéressé plus particulièrement à la synthèse d'hétérocycles phosphorylés de type **1** et au couplage de ces composés avec des bisphosphonates. La stratégie de synthèse proposée est la suivante.

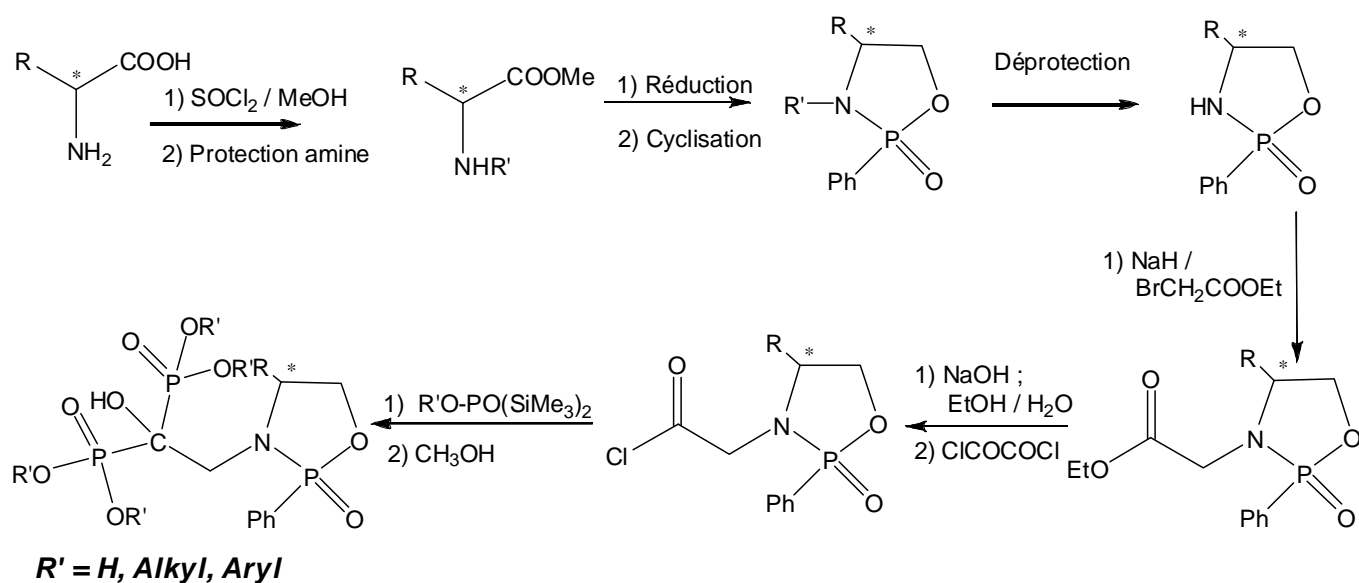


Figure 13 :Stratégie de synthèse proposée

Dans cette stratégie nous observons que le groupement protecteur sur l'azote joue un rôle prépondérant. Nous nous proposons de synthétiser une série des composés hétérocycliques phosphorylés protégés par différents groupements protecteurs (**Figure 14**).

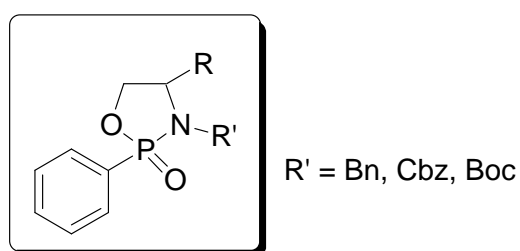


Figure 14 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégés par différents groupements protecteurs.

Nous étudierons ensuite les méthodes de déprotection. et de couplage. Le manuscrit est organisé en deux parties distinctes.

La première partie regroupe trois chapitres :

Le premier chapitre sera consacré à la situation bibliographique du sujet : les méthodes de synthèse, les propriétés chimiques ainsi que leurs applications en synthèse organique des oxazaphospholidines.

Dans le deuxième chapitre, sera développée la chimie des groupements protecteurs

Notre contribution sera abordée au troisième chapitre, elle regroupe les différentes synthèses et l'étude structurale des oxazaphospholidines.

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse de bisphosphonates et aux essais de couplage sur l'hétérocycle.

La partie expérimentale et les annexes constituent la seconde partie.

Chapitre I

Synthèse et Réactivité des hétérocycles contenant le motif phosphoryle

Introduction

Plusieurs études ont été consacrées à la synthèse et au développement des hétérocycles contenant le motif phosphoryle ^{104 105}

L'introduction de ce motif peut se faire par substitution nucléophile à partir d'un dérivé phosphoré halogéné ou aminé. On peut citer l'utilisation de réactifs commerciaux comme l'oxychlorure de phosphore, le dichlorométhylphosphonate, le dichlorophénylphosphonate, le dichlorobenzylphosphonate, et le dichlorobis(diéthylamino) phosphine. (Tableau-2).

Tableau-2 : Structure des réactifs phosphorylés.

Trichlorure Phosphite	Dichlorométhyl phosphonate	Dichlorophenyl phosphonate	Dichlorobenzyl phosphonate	Dichlorobis(2chloroethylamino) phosphine
POCl_3	MeP(O)Cl_2	PhP(O)Cl_2	BnP(O)Cl_2	$\text{N(EtCl)}_2\text{P(O)Cl}_2$

Les 1,3,2-oxazaphosphorino[4,3-a]isoquinolines (**7**) ont été synthétisés par les réactions du homocalycotomine (**6**) avec les dérivés phosphorés appropriés dérivés de l'oxychlorure de phosphore, des dichloroaminophosphonate ou des dichlorophénylphosphonate (**Schéma-1**)

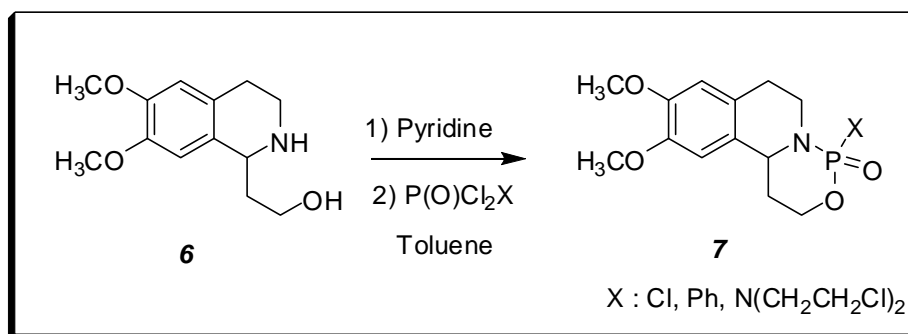


Schéma-1 : Synthèse des oxazaphosphorinanes dérivés d'isoquinoline.

Notre choix s'est porté sur le dichlorophényl phosphonate (PPDC). Il présente des avantages. Il est commercial, facile à utiliser.

Le PPDC (**10**) possède deux sites électrophiles, sur l'atome de phosphore. La forte réactivité du site est due à la polarisation de la liaison P=O induite par l'effet attracteur des halogènes et du groupement phényle. La présence de deux halogènes permet d'envisager des réactions de double substitution. Un substrat adapté doublement nucléophile conduirait à des réactions de cyclisation. La réactivité de PPDC a fait l'objet de plusieurs investigations, notamment dans les réactions de cyclisation (**Figure-15**).

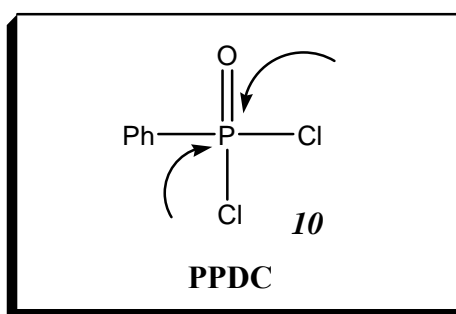


Figure-15 : Structure et réactivité de PPDC.

La préparation du dichlorophénylphosphonate (**9**) a fait l'objet de plusieurs investigations et des méthodes performantes ont été mises au point.^{106 107}

Le procédé le plus largement répandu consiste à faire réagir le dichloroalkylthiophosphonate, RP(S)Cl_2 R= Me, Et, Ph (**8**), avec un équivalent de chlorure de

thionyle (SOCl₂) sous pression à 150°C durant 5 à 8 h. Les rendement obtenues sont quantitatifs (**Schéma-2**).

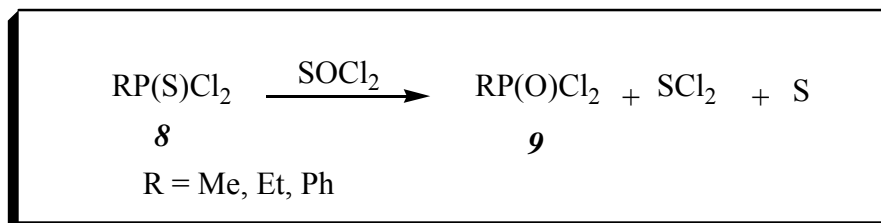


Schéma-2 : Méthode de synthèse des réactifs phosphorylés.

I-Synthèse des hétérocycles contenant le motif phosphoryle.

Plusieurs hétérocycles contenant le motif phosphorylé ont été synthétisés, par différentes méthodes. L'accès aux hétérocycles à six et cinq chaînons se fait par la réaction d'aminoalcool ou bien d'acide aminé avec les différents réactifs de dichlorophénylphosphonate.

Ces hétérocycles sont très intéressants sur plusieurs plans : ils sont très utilisés en synthèse organique, ils sont d'excellents catalyseurs, ils sont également présents dans certains composés présentant une activité biologique.

I-1- Synthèse des oxazaphosphorinanes.

L'hétérocycle phosphorylé à six chaînons d'oxazaphosphorinane est une des drogues anticancéreuses utilisées en clinique.

Les dérivés d'oxazaphosphorinane ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique.^{18, 106 107} pour élucider le mécanisme d'action du cyclophosphamide et augmenter

ainsi son efficacité comme agent anti-tumoral, de nombreux dérivés d'oxazaphosphorinanes ont été synthétisés.

Le dioxa-et oxazaphosphorinane (**12a**), (**12b**) ont été synthétisés à partir de l'estrone-1,3-dihydroxy et 1,3-aminoalcool (**11**) avec le dichlorophénylphosphonate sous forme de deux diastéréoisomères (**Schéma-3**).¹⁰⁸

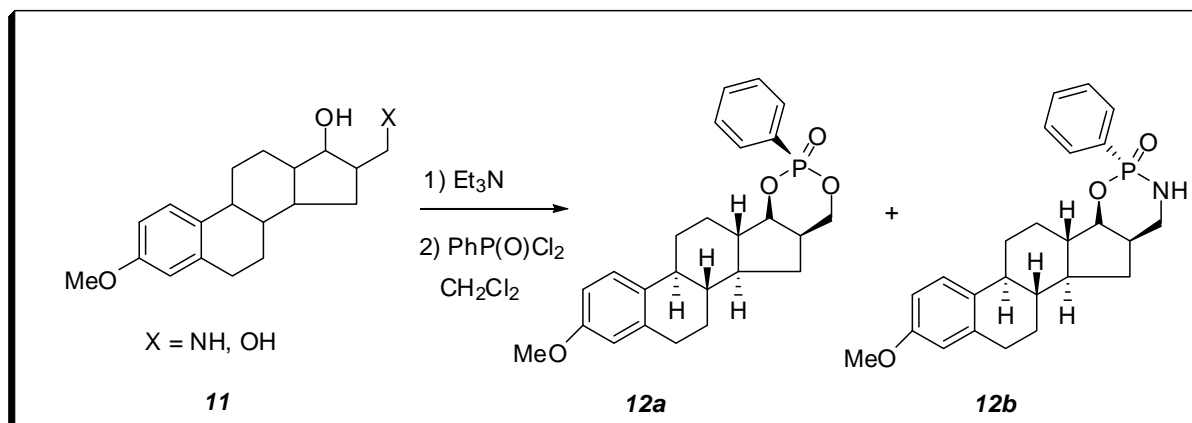


Schéma-3

I-2- Synthèse des composés bicycliques contenant le cycle d'oxazaphospholidin-2-one.

La réaction des dérivés de la L-proline (**13**) avec le dichlorophénylphosphonate et le dichlorométhylphosphonate conduit aux l'oxazaphospholidin-2-ones (**14**). Ces composés sont considérés comme des intermédiaires, pour la synthèse des phosphinamides (**15**) qui sont des catalyseurs efficaces pour la réduction de cétone par le borane. Chaque composé est entièrement stable dans les conditions de réaction et a pu être récupéré et réutilisé après la réaction (**Schéma 4**).¹⁰⁹

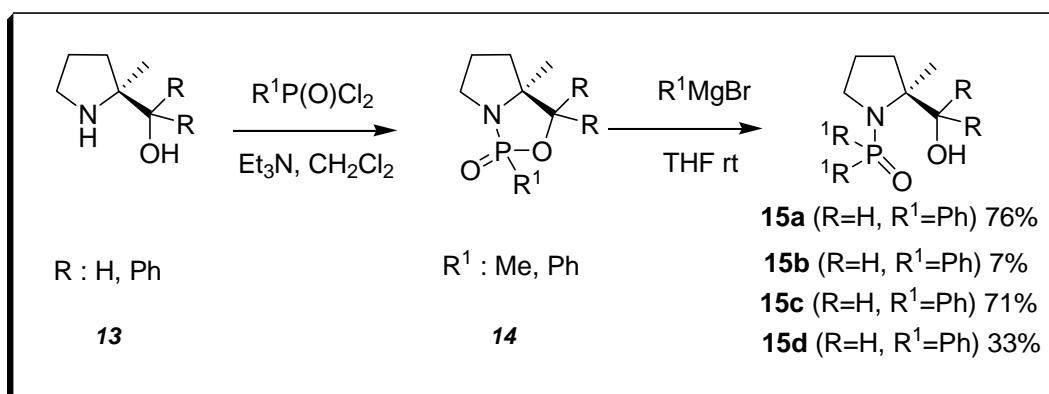


Schéma-4 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones bicycliques dérivés de L-proline.

I-3- Synthèse des composés tricycliques contenant le cycle d'oxazaphospholidin-2-one.

La synthèse des composés tricycliques portant le motif oxazaphospholidin-2-one (**17**) se fait par deux méthodes :

-Le traitement de l'ainoalcool par le dichlorophénylphosphonate dans le toluène permet l'accès aux deux diastéreoisomères (**17a**) et (**17b**).

-Le composé (**17**) est également préparé par une réaction de cyclisation entre l'aino phosphine et l'ainoalcool pour obtenir l'oxazaphospholidine (**18**), suivie d'une oxydation par le *tert*-butyl hydroperoxide dans le toluène. Cette réaction se fait d'une manière stéréosélective pour obtenir le diastéreoisomère pur (**17a**).

L'oxyde chiral d'oxazaphospholidine (**17a**) est un catalyseur très efficace, il est utilisé dans la réduction asymétrique des cétones par le borane (**Schéma 5**).¹¹⁰

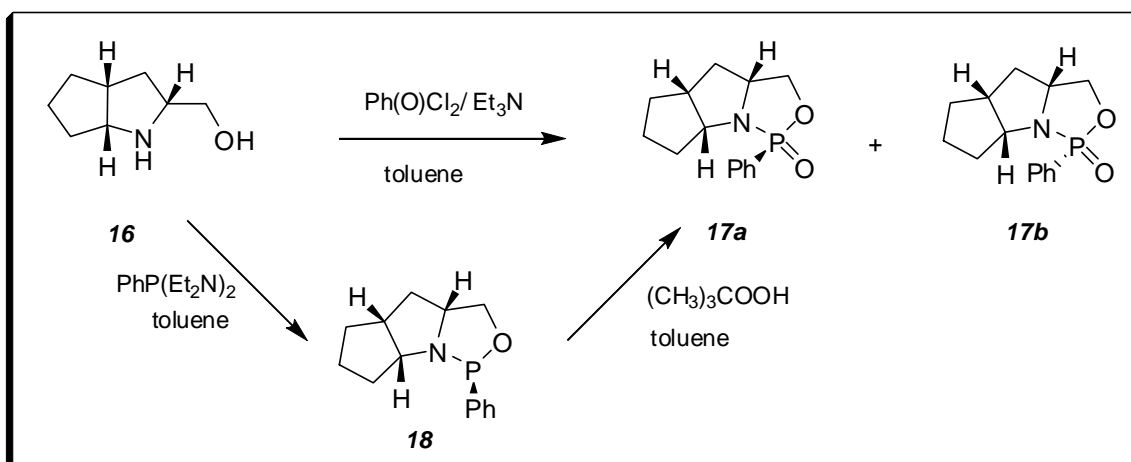


Schéma-5 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones tricycliques.

I-4- Synthèses des oxazaphospholidin-2-ones dérivées de l'éphédrine.

Ces dernières années, la stéréochimie des dérivés hétérocycliques phosphorés dérivés de l'éphédrine a été intensivement étudiée. Une série d'étude a été consacrée à l'utilisation de (1 R, 2 S) l'éphédrine en tant qu'auxiliaire chiral.

La réaction de l'éphédrine (**19**) avec le dichlorobenzylphosphonate conduit à 2-benzyl-4 méthyl-5-phényl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.¹¹¹

Les deux diastéreoisomères (epimères sur le phosphore) ont été aisément séparés pour donner l'isomère (**20a**) de configuration (2 R) et l'isomère (**20b**) de configuration (2 S) (Schéma 6).¹⁷

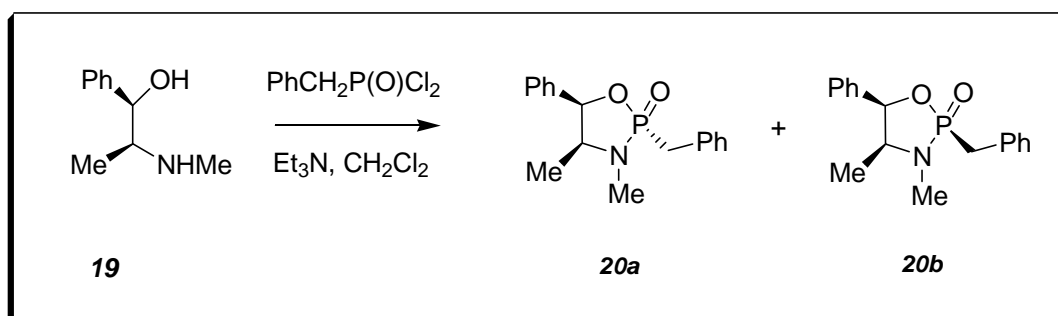


Schéma-6 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones dérivées de l'éphédrine.

I-5- Synthèse des oxazaphospholidin-2-one dérivés de *N*-benzyle Valinol.

Selon la méthode décrite par Katigiri, N et Coll,¹¹² la condensation de *N*-benzyle (L)-valinol (**21**) avec le dichlorométhylphosphonate a fourni un mélange de deux diastereoisomères (rapport 55:45) (**22a**) (2 R, 4S) et (**22b**) (2 S, 4S) (schéma7).¹¹³

Un seul dérivé a été décrit (**4b**) similaire à (**22b**) où le groupement Me a été remplacé par le groupement phényle, il s'agit de (2S, 4S) 3-benzyl-4-isopropyl-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.

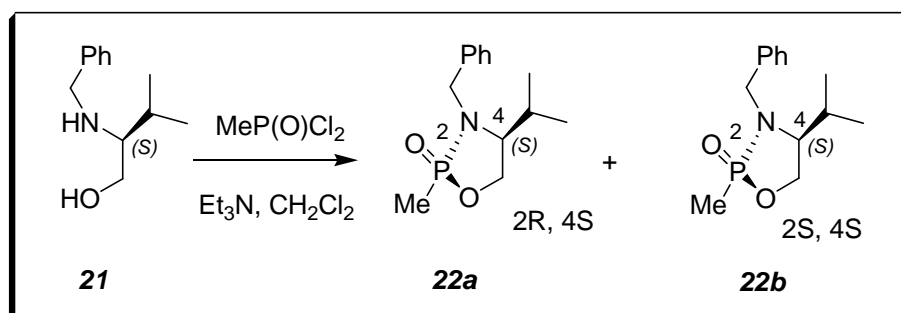


Schéma-7 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones dérivés de *N*-benzyle Valinol.

I-6- Synthèse des oxazaphospholidin-2-one à partir du dioxaphosphorimides.

L'action du trifluorure de bore dans l'éther sur le dioxaphosphorimides (**23**) conduit aux oxazaphospholidin-2-ones (**25**) en passant par l'intermédiaire (**24**) (Schéma-8).¹¹⁴

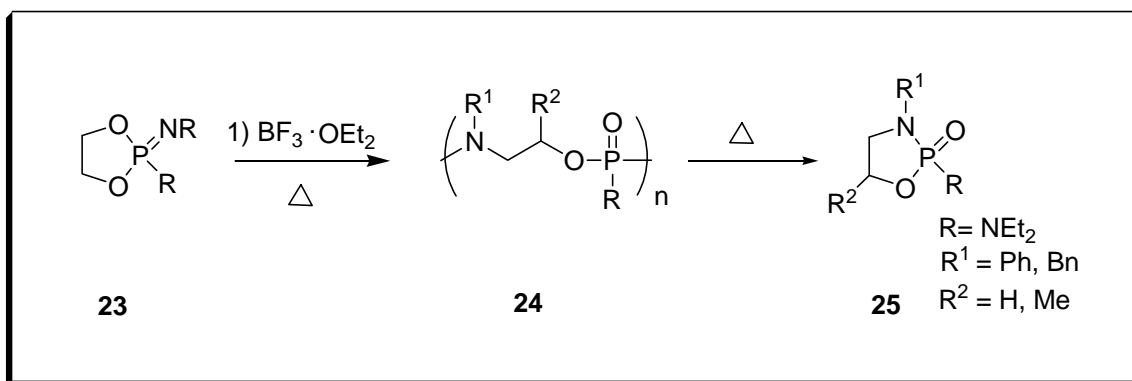


Schéma-8 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-one dérivés de dioxaphosphorimide.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté l'essentiel sur la synthèse et la réactivité des hétérocycles phosphorylés à cinq et à six chaînons. L'insertion de motif phosphorylé permet l'accès aux hétérocycles phosphorylés qui peuvent présenter des propriétés biologiques et chimiques intéressantes.

La réactivité des hétérocycles phosphorylés apparaît dans leurs utilisations comme catalyseurs, précurseurs, intermédiaires et ligands chiraux en synthèse asymétrique.

Dans le chapitre suivant, nous développons l'accès aux des hétérocycles phosphorylés à cinq chaînons : les oxazaphospholidin-2-ones protégées et substituées sur l'azote.

Chapitre II

Chimie des Groupements Protecteurs

I Introduction

La chimie du phosphore utilise dans ses différentes étapes des groupements protecteurs, orthogonaux et spécifiques, notamment dans la synthèse des hétérocycles convenablement protégés. Dans le cadre du présent travail, nous avons utilisé les groupements protecteurs dans nos synthèses multi étapes d'hétérocycles phosphorylés.

En synthèse organique, la chimie des groupements protecteurs a pris un essor considérable ces dernières années en témoignent des nombreuses publications qui paraissent chaque année.¹¹⁵ {Humljana, 2005 #109}¹¹⁶ Les stratégies d'introduction et le clivage des groupements protecteurs sont abondamment décrites par Green.¹¹⁷

La protection et la déprotection séquentiel de n'importe quelle molécule polyfonctionnelle tel que (acides, amines, sucres, peptides, protéines, acides nucléiques etc....) nécessite l'utilisation d'un réactif protecteur sélectif et efficace dans des conditions douces et bien adaptées aux composés polyfonctionnels.

Il y a sept conditions stratégiques qui définissent un groupement protecteur :

- Le coût de la protection et de la déprotection ne doit pas être trop élevé.
- Facilement et efficacement introduit.
- Facile à caractériser par les méthodes spectroscopiques.
- Stable dans les différentes conditions plus au moins dures.
- Orthogonales vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- Stable vis à vis des différentes techniques de séparation et de purification.

Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de protection.

Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonctions (carboxyles, amines, hydroxyles) sont : Fmoc, Cbz, Bn, Boc, Allyle, OAc...etc. (**Figure-16**).

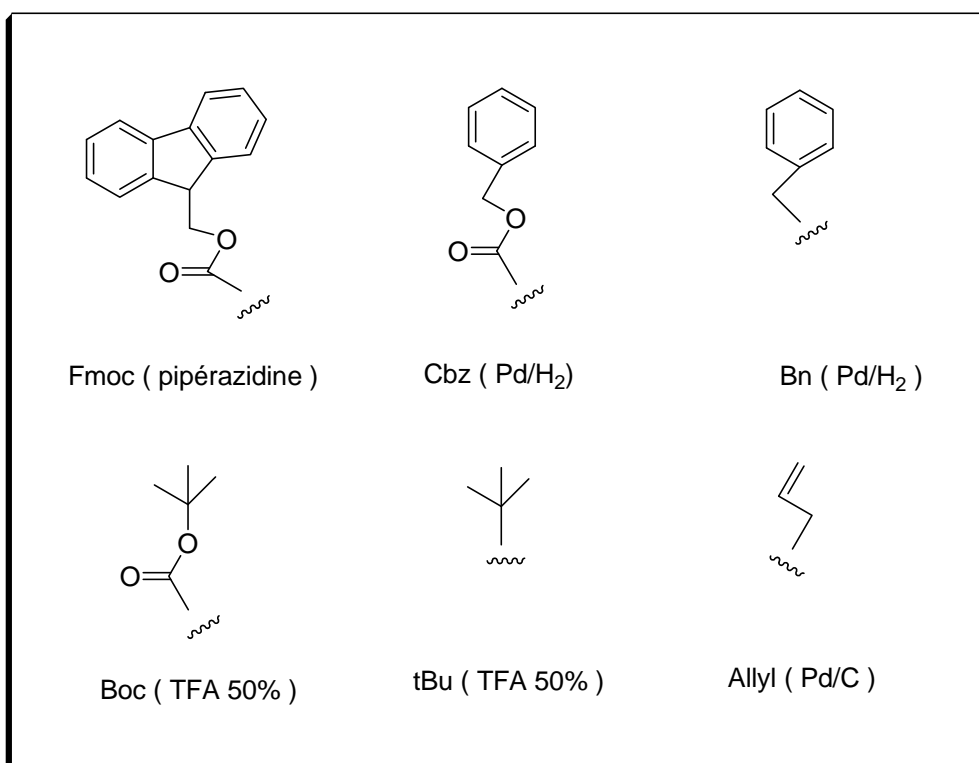


Figure 16 : Les principaux groupements protecteurs.

Chaque fonction nécessite un groupement protecteur spécifique Fmoc, Boc, Z, sont utilisés pour la fonction amine et les OAc, Allyle, *t*Bu, pour la fonction Hydroxyle et certains groupements sont utilisés pour deux ou trois fonctions (Bn, Bz).^{118,119}

II-1 Protection et clivage du fluorénylméthoxycarbonyl [Fmoc].

Le groupement **Fmoc** est un excellent groupement protecteur de la fonction amine eu égard de sa stabilité en milieu acide, ce qui permet d'éliminer d'autres groupements.

a) Protection

La protection de la fonction amine peut s'effectuer comme suit (**Schéma-9**).^{120,121}

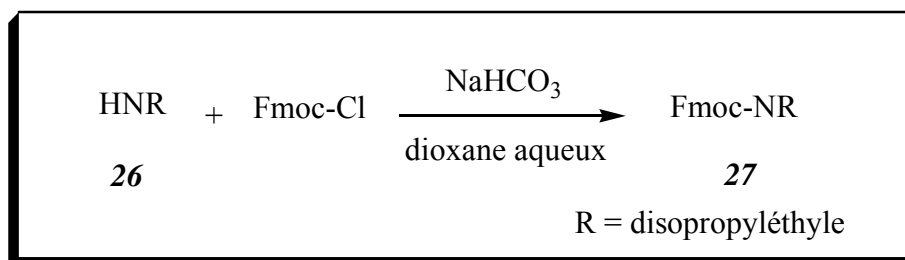


Schéma-9 : Protection d'une amine par le groupement Fmoc.

b) Clivage

Ce groupement est généralement stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, il a été observé que dans des conditions particulières, il peut être clivé en milieu $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, AcOH , MeOH ¹²¹, mais généralement stable dans des conditions douces avec une base aminée tel que la pipéridine pour conduire à l'amine libre et le dibenzofulvène¹²² (**Schéma-10**).

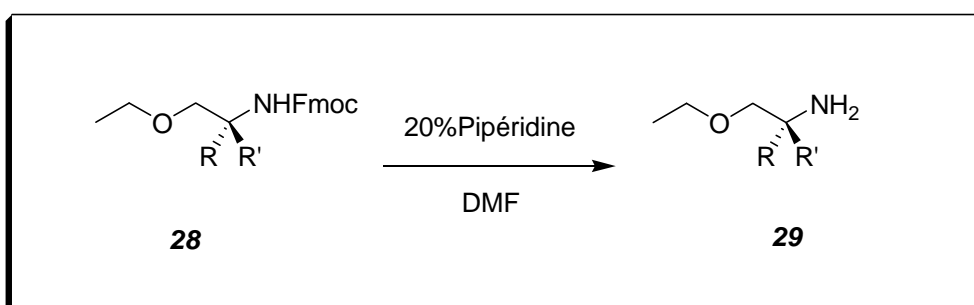


Schéma-10 : Clivage de groupement Fmoc.

La déprotection de **Fmoc** de la fonction amine (**28**) est effectuée avec 20% de pipéridine dans le DMF.¹²³

II-2- Protection et clivage du groupement Allyle.

a) Protection

La protection par le groupement Allyle ce fait par une méthode assez générale qui a été appliquée pour la préparation des allylamines (**Schéma-11**).^{124, 104,125}

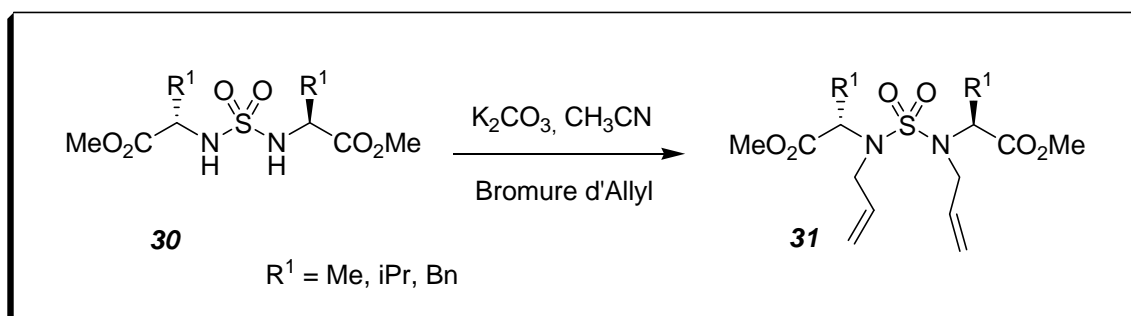


Schéma-11 : Protection par le groupement Allyl.

Le groupement allyl (Protecteur –activateur entre dans des réactions de cyclisation).

b) Clivage

Ce groupement peut être clivé par plusieurs méthodes dont la plus performante, est celle qui utilise le Rhodium-catalysé,¹²⁶ Pd/C, MsOH, H₂O,¹²⁷ et Pd(Ph₃P)₄, RSO₂Na¹²⁸ (**Schéma-12**).

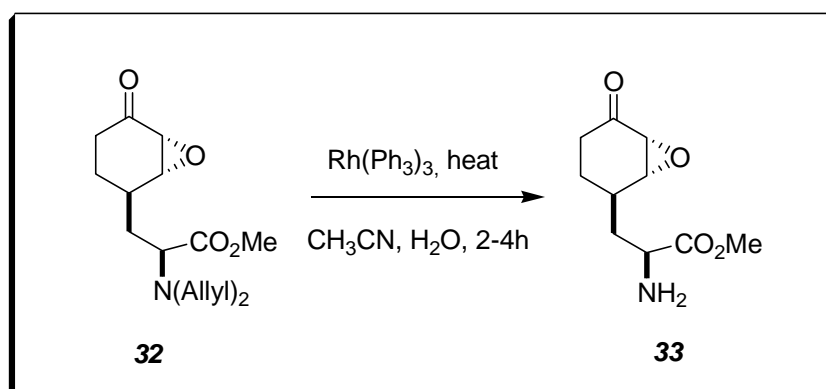


Schéma-12 : clivage de groupement Allyle.

L'isomérisation de Rhodium-catalysé, Ru(cod)(cot) a été employée pour convertir l'allylamine en amine.

II-3- Protection et clivage du benzyle [Bn].

a) Protection

Le groupement benzyle (Bn), est introduit par différentes méthodes.^{129, 130, 131}

La protection de la fonction amine d' aminoalcool se fait en présence du chlorure de benzyle en présence d'une base et à reflux, les rendements annoncés sont excellents (Schéma-13).¹³²

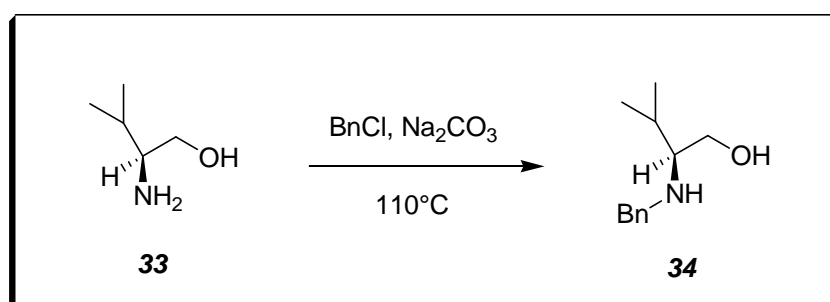


Schéma-13 : Protection d' aminoalcool par le groupement Bn.

b) Clivage

Le groupement benzyle peut être éliminé par différentes méthodes comme l'hydrogénation catalytique en présence d'hydrogène et le Pd/C. Elle se fait souvent dans un solvant alcoolique (Schéma-14).¹³³

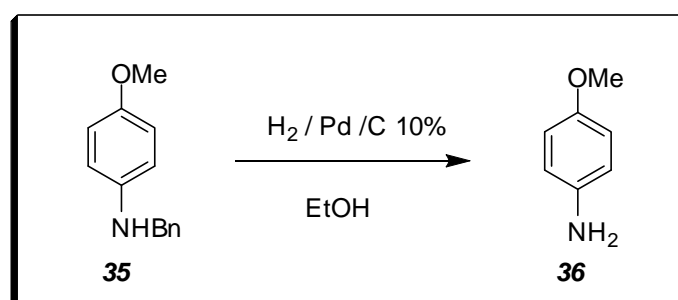


Schéma-14 Clivage de groupement benzyle par hydrogénation catalytique.

Des méthodes utilisant des procédés oxydatifs ont été aussi décrites: le traitement des hétérocycles de *N*-benzyle avec du *ter*-butanoate de potassium dans le DMSO et de l'oxygène à température ambiante, conduit à des produits débenzylés avec des rendements élevés. Ce procédé peut être utilisé sur différents hétérocycles contenant la fonction tels que les imidazoles, les pyrazoles, les indazoles, les carbazoles et les indoles (**Schéma-14**).¹³⁴

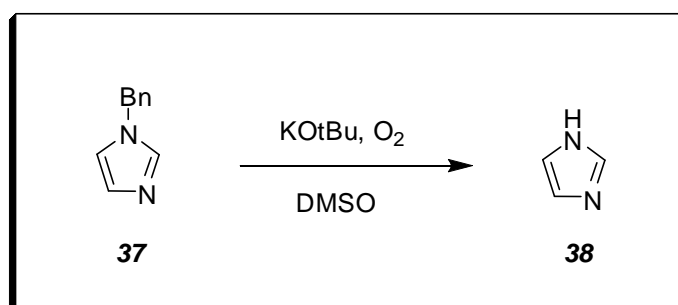


Schéma-15 : Clivage de groupement benzyle par oxygénation.

II-4- Protection et clivage du *tert*-butyloxcarbonyle [Boc].

Le groupement Boc est le plus utilisé en synthèse peptidique pour la protection de la fonction amine, il présente de nombreux avantages, il est inerte vis-à-vis de beaucoup de réactifs nucléophiles, très facile à introduire et sa libération se fait avec des rendements quantitatifs.

a) Protection

Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature. La protection sélective de la fonction amine d'un aminoalcool (**39**) se fait en présence de DMAP dans l'acétonitrile (**Schéma-16**).¹³⁵

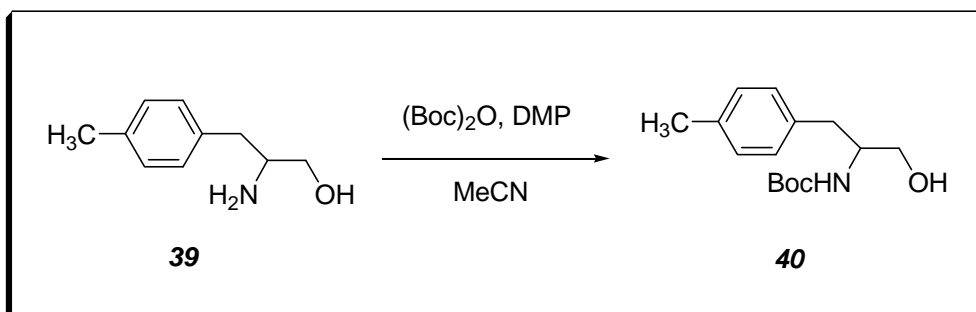


Schéma-16 : Protection d' aminoalcool par le groupement Boc.

Ce groupement est largement utilisé pour la protection la fonction amine d'hétérocycles (Schéma-17).¹³⁶

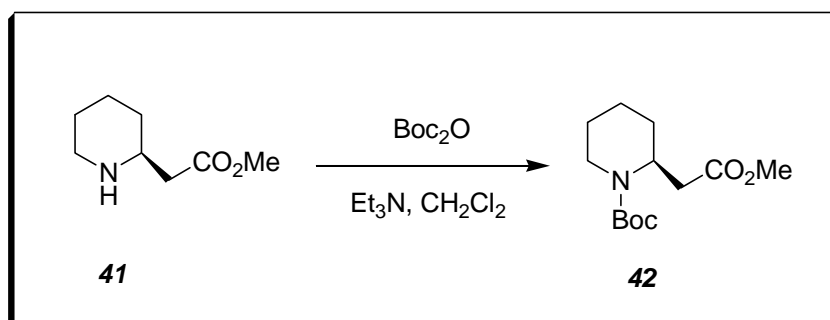


Schéma-17 : Protection d'une amine cyclique par le groupement Boc.

Ce groupement est également utilisé pour protéger les fonctions amines de divers monosaccharides sous la forme de carbamate de *ter*butyle. La réaction est menée dans le mélange dioxane /eau, en milieu basique en présence de (Boc)₂O (Schéma-18).¹³⁷. Elle se fait de manière chimiosélective.

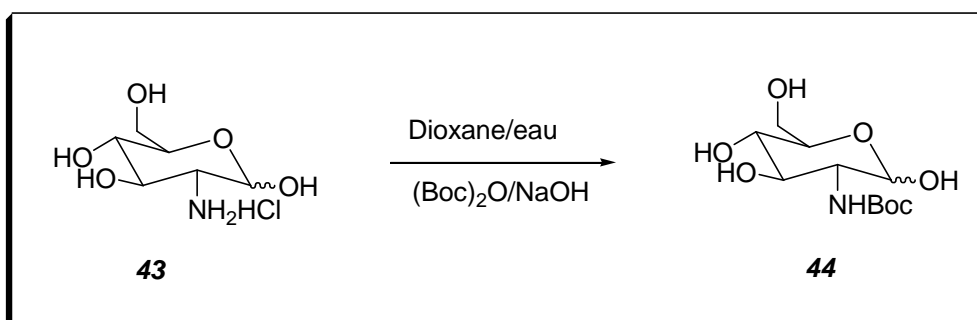


Schéma-18 : Protection d'un monosaccharide par le groupement Boc.

b) Clivage

De nombreuses méthodes de clivages du Boc dans différents types de composés ont été décrites dans la littérature.^{138, 139, 140, 141, 142, 143} Ces méthodes de déprotection utilisent des conditions opératoires différentes. Elles sont réalisées dans la plupart des cas en milieu acide comme HCl (10%) ou TFA (50%), ou par 10% d'acide sulfurique H₂SO₄ dans le dioxane. Ce groupement peut aussi être libéré dans des conditions thermiques drastiques (185°C, 20-30 min).

Dans un travail antérieur de notre laboratoire, N. klaï et Coll¹⁴⁴ ont décrit une nouvelle méthode de deprotection de Boc par utilisation d'une quantité catalytique de l'iode (I₂) suivi d'une élévation de la température jusqu'au point de fusion du substrat (**Schéma-19**).

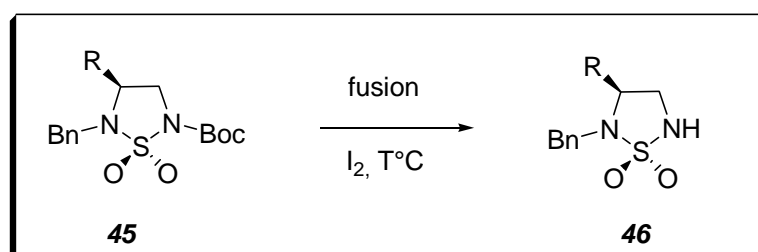


Schéma-19 : Clivage de groupement Boc par fusion.

En présence de deux groupements orthogonaux (Bn, Boc), l'utilisation du TFA, permet un clivage chimiosélective avec d'excellents rendements.

L'élimination du tertibutyloxcarbonyle (Boc) par l'acide trifluoacétique (TFA) à 50% (v/v) dans le dichlorométhane ou le méthanol anhydre^{145, 146} permet d'obtenir le produit déprotégé avec rétention de la configuration initiale(**Schéma-20**).

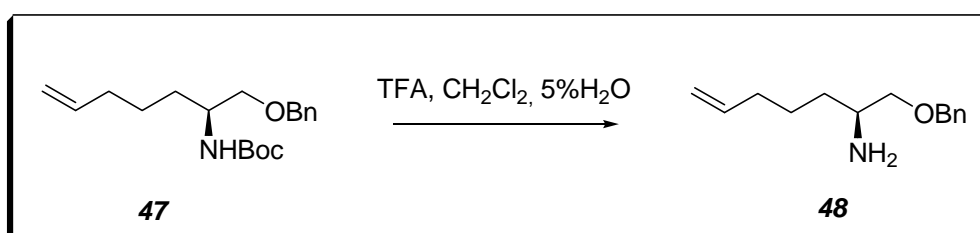


Schéma-20 : Clivage de groupement Boc par le TFA.

II-5- Protection et clivage du benzyloxycarbonyl [Cbz].

a) Protection

Le groupement Cbz est très utilisé en synthèse peptidique pour la protection permanente des fonctions amines lors de la construction de la chaîne peptidique.^{147, 148-150}

Le réactif utilisé pour effectuer la réaction de protection sur l'amine est le chloroformiate de benzyle en présence de catalyseur 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane (**Schéma-21**).

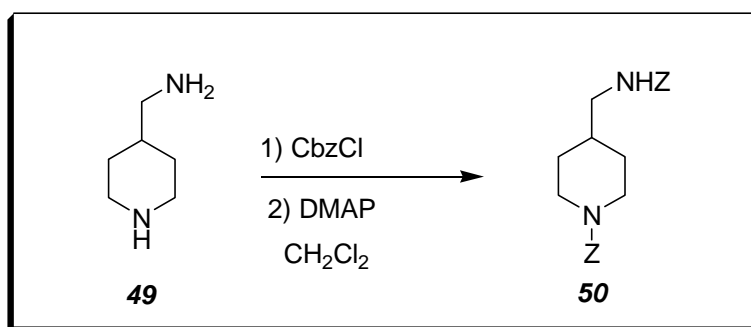


Schéma-21 : Protection d'une amine par le groupement Cbz.

b) Clivage

La déprotection du groupement Cbz des fonctions amines s'effectue par plusieurs méthodes.^{151, 152, 153, 154}

Généralement la libération du groupement Cbz s'effectue facilement par hydrogénolyse catalysée par du palladium sur charbon. Les produits de l'hydrogénation sont le toluène et un acide carbamique qui se décompose spontanément en libérant l'amine par perte de dioxyde de carbone (**Schéma-22**).

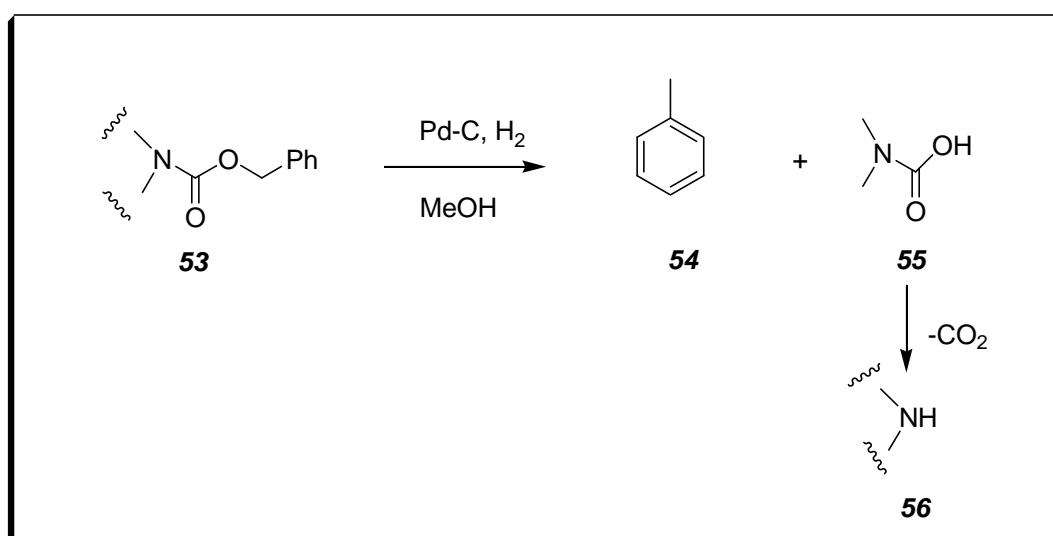


Schéma-22 : Produits libérés par le clivage de Cbz.

En présence d'ammoniaque ou d'acétate d'ammonium, il est possible de libérer chimiosélectivement Cbz en présence d'un éther de benzyle (**Schéma-23**).¹⁵⁵

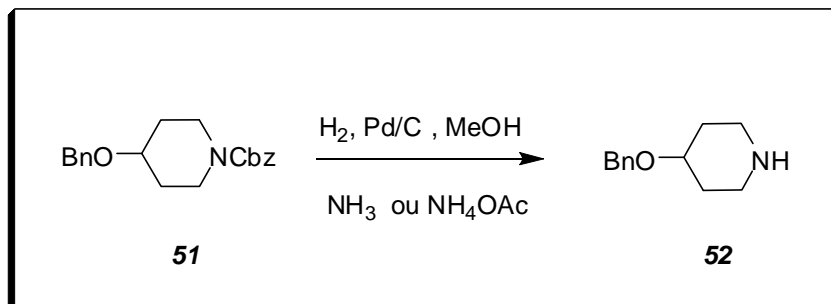


Schéma-23 : Clivage de groupement Cbz d'une amine cyclique

CHAPITRE III

Synthèse et Etude Structurale des Oxazaphospholidin-2-ones.

Introduction

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord décrire les différentes voies d'accès aux oxazaphospholidin-2-ones dérivés d'acides aminés protégés par différents groupes protecteurs tels que : le benzyle (Bn), le butyloxycarbonyl (Boc), et le benzyloxycarbonyl (Cbz). Les différentes méthodes de clivage de ces groupes protecteurs seront également abordées.

Le groupe benzyle est introduit sur l'azote de l'aminocarbonate par benzylation suivie d'une réduction ; par contre le groupe butyloxycarbonyl, et benzyloxycarbonyl sont introduits sur l'azote de l'aminoolcool.

La réaction du dichlorophényl phosphite (PPDC) avec l'aminoolcool en milieu basique peut conduire à des hétérocycles phosphorylés.

Plusieurs méthodes de synthèse ont été développées, elles permettent d'accéder à des hétérocycles par des voies aisées, performantes et stéréosélectives utilisant des réactifs commerciaux et bon marché.

La réaction de 2-*tert*-butylamino-1,2-diphényléthanol racémique avec un dichlorure phosphonique conduit aux oxazaphospholidin-2-ones (phosphonamidates cycliques) sous forme de deux diastéréoisomères (**58a**), (**58b**), séparés par chromatographie sur colonne. Leurs structures ont été confirmées en utilisant la spectroscopie RMN¹H, ³¹P et ¹³C. La diffraction des rayons X a permis de confirmer la configuration relative de l'atome de phosphore de chaque diastéréoisomère (RSRP/SRSP) et (RSSP/SRRP), respectivement. Cependant, les diastéréoisomères peuvent être simplement interprétés comme des isomères *cis* et *trans*. (**Schéma-24**).¹⁵⁶

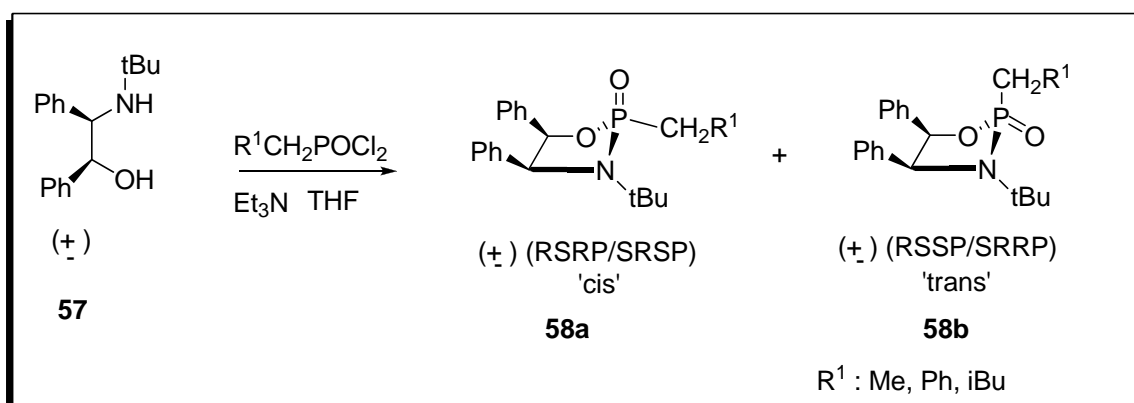


Schéma-24 : Synthèse de cis et trans -1,3,2-oxazaphospholidin-2-ones.

III- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones chirales dérivés des L-aminoacides

III-1- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones N-benzylées.

La synthèse des hétérocycles protégés par le groupement benzyle, se fait en quatre étapes d'aménagement fonctionnel à partir d'acide aminé commercial.

III-1-1- Synthèse des aminoesters chlorhydrates.

Les aminoesters sous la forme de chlorhydrates **1a-d** sont préparés selon la méthode décrite par Brunner et Hubber.¹⁵⁷ Elle consiste à faire réagir le chlorure de thionyle sur l'acide aminé qui donne un intermédiaire réactionnel instable ; ce dernier réagit avec le méthanol pour conduire aux aminoesters sous forme de chlorhydrate avec des rendements quantitatifs (Schéma-25).

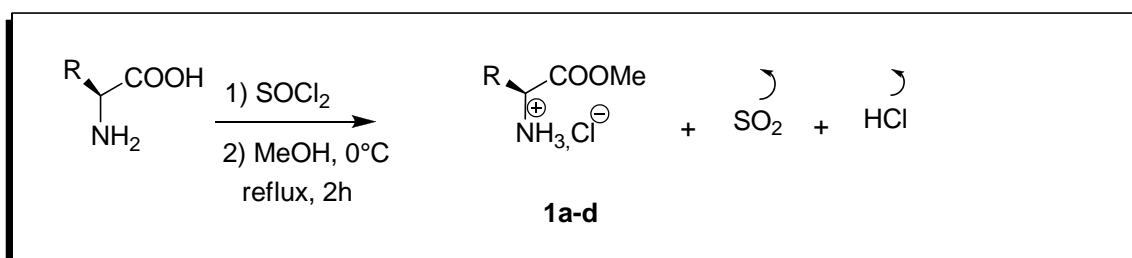


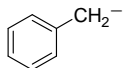
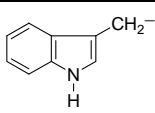
Schéma-25 : Synthèse des aminoesters chlorhydrates.

. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Ils sont révélés à la ninhydrine et ne migrent pas.

Les chlorhydrates d' aminoesters synthétisés sont obtenus sous forme de poudre blanche.

Les différentes structures des composés synthétisés **1a-d** sont regroupées dans le tableau-3. Il apparaît que quelque soit le résidu aminé R, les rendements sont quantitatifs

Tableau-3 Synthèse d' aminoesters 1a-d.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
1a	Glycine	H	99	180-182
1b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	97	166-168
1c	Phénylalanine		99	216-218
1d	Tryptophane		99	160-162

• Caractérisation

Les aminoesters chlorhydrates ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : **IR**, **RMN ¹H** et **RMN ¹³C**.

En **IR**, les composés **1a-d** présentent une bande intense du groupement carbonyle (C=O) vers $1740 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique d'une fonction ester. On observe parallèlement la disparition de la bande large caractéristique de la vibration de valence OH de l'acide carboxylique.

En **RMN ¹H**, les aminoesters sont caractérisés par l'apparition d'un singulet vers 3,8 ppm des trois protons du groupement méthoxy (OCH₃).

En **RMN ¹³C**, les aminoesters sont caractérisés par l'apparition d'un signal de groupement méthoxy OCH₃ vers $40 \pm 15 \text{ ppm}$.

III-1-2- Synthèse des aminoesters *N*- Benzoylés.

D'après la littérature, l'accès aux aminoesters *N*-benzoylés **2a-d** est réalisé selon la méthode décrite par S-R. Hitchcock et Coll.¹¹⁶ Cette réaction se fait en deux étapes in-situ (déprotection-benzoylation). Le chlorhydrate **1a-d** d' aminoester est traité par le carbonate de potassium afin de générer l' aminoester. La fonction amine ainsi produite peut réagir avec le chlorure de benzoyle. La réaction se fait à 0°C dans le chloroforme. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. On observe très rapidement l'apparition d'un produit plus polaire, et la disparition totale de l' aminoester au bout 3 heures (**Schéma-26**).

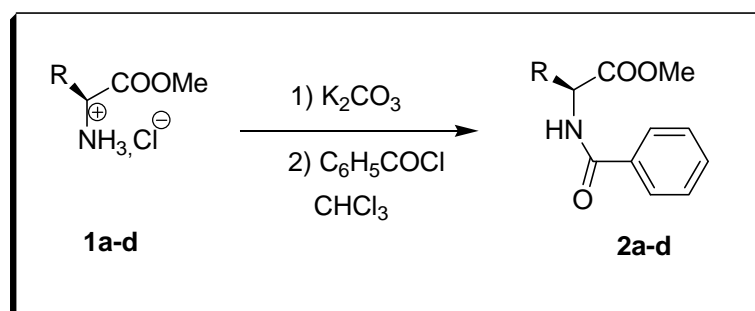


Schéma-26 : Synthèse des aminoesters *N*- Benzoylés.

Les aminoesters *N*-benzoylés sont recueillis sous forme de solide blanc après recristallisation dans l'éther diéthylique. Comme le montre le tableau 3, les rendements obtenus sont satisfaisants.

Tableau-4 : Caractéristiques d'acides aminés *N*-benzoylés 2a-d.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
2a	Glycine	H	75	83-85
2b	Valine	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} $	83	113-115
2c	Phénylalanine	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2^- \end{array} $	82	77-79
2d	Tryptophane		75	121-123

• **Caractérisation**

En **IR**, les aminoesters *N*-benzoylés sont caractérisés par des bandes intenses caractéristiques des fonctions :

- Fonction amide vers $1630 \pm 15 \text{ cm}^{-1}$
- Fonction amine secondaire (NH) ($3270\text{-}3420 \text{ cm}^{-1}$).
- Fonction carbonyle d'un ester (CO) ($1740 \pm 20 \text{ cm}^{-1}$).

En **RMN ^1H** , la structure des aminoesters *N*-benzoylés est confirmée par l'apparition de nouveaux signaux par rapport à l'aminoester de départ.

Un signal caractéristique de l'hydrogène (NH), et un multiplet des cinq protons du phényle (C_6H_5).

En **RMN ^{13}C** , la structure des aminoesters *N*-benzoylés est confirmée par l'apparition : d'un signal du groupement ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$) observé à 167 ppm et des signaux du cycle aromatique vers $127 \pm 7 \text{ ppm}$.

III-1-3- Synthèse des aminoalcools *N*- Benzyles.

Les aminoalcools *N*-benzylés **3a-d** sont préparés selon la méthode décrite par X-H. Xu et Coll.¹⁵⁸ La réduction des aminoesters *N*-benzoylés est réalisée par l'hydrure de lithium et d'aluminium (LiAlH_4) en milieu THF. La réduction n'est pas chimiosélective, les deux fonctions amide et ester sont réduites pour donner les aminoalcools *N*-benzylés **3a-d** (**Schéma-27**).

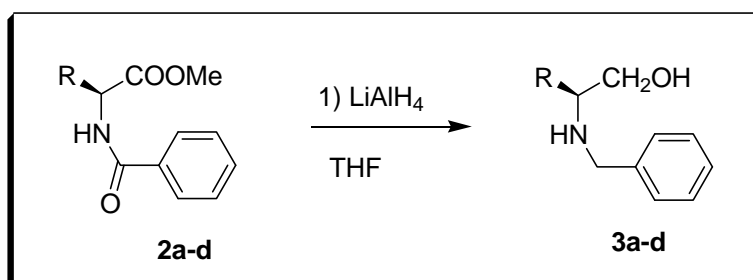


Schéma-27 : Synthèse des aminoalcools *N*- Benzylés.

Le tableau-5 illustre l'efficacité de la réaction. Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements lorsque le résidu aminé est non fonctionnel. Dans le cas de l'indole du tryptophane, le rendement obtenu est légèrement plus faible.

Tableau-5 : caractéristiques physico-chimiques d' aminoalcools *N*- Benzyles **3a-d.**

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
3a	Glycine	H	96	huile
3b	Valine	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} $	91	huile
3c	Phénylalanine	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	98	59-61
3d	Tryptophane	$ \begin{array}{c} \text{C}_8\text{H}_6\text{N} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	74	94-96

• Caractérisation des différents produits

Les structures des produits réduits ont été identifiées par l'IR et la RMN du proton.

IR : Par rapport au produit précurseur, on remarque la disparition de deux bandes :

-Fonction carbonyle de la fonction ester

-Fonction carbonyle de la fonction amide

-Apparition d'une bande d'absorption de la fonction (OH) à 3200-3420 cm^{-1} .

RMN ^1H , La disparition du singulet du méthoxy (CH_3O) et l'apparition d'un système relatif à deux protons adjacents au proton porté par le carbone asymétrique ainsi que la présence du signal de (OH) confirme la structure attendue. La réduction est également confirmée par le signal deux protons du méthylène de ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).

RMN ^{13}C , la réduction est confirmée par la disparition des deux signaux des groupements ($\text{C=O}_{\text{ester}}$) et ($\text{C=O}_{\text{amide}}$).

III-1-4 Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones.

Nous avons utilisé deux méthodes décrites dans la littérature pour accéder aux oxazaphospholidin-2-ones à partir d'aminoalcools *N*-benzyles **3a-d**.

La Première méthode décrite par T. Martinek et Coll ¹⁵⁹ elle permet d'accéder à partir des aminoalcools *N*-benzyles aux oxazaphospholidin-2-ones en mettant à profit la réactivité du dichlorophénylphosphonate (PPDC). Cette méthode utilise la pyridine comme base pour la déprotonation. La réaction est suivie par **RMN ^{31}P** à température ambiante (**Schéma-28**).

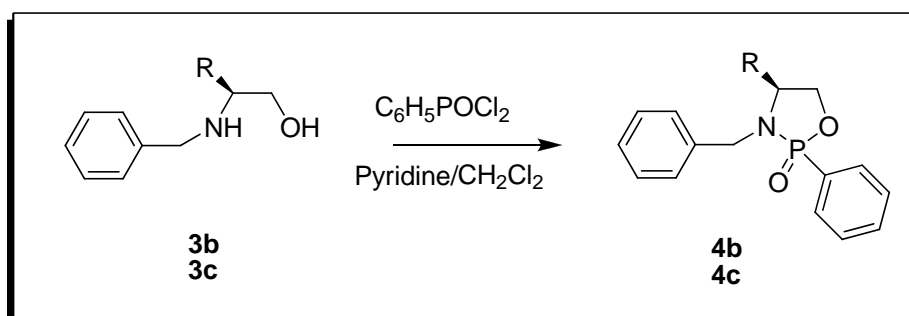


Schéma-28 : Synthèse de 3-benzyle-4-R-2-phényle-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one via la première méthode.

La deuxième méthode décrite par J-L. Vasse et Coll.¹¹³ consiste à introduire successivement, au produit dissout dans le dichlorométhane anhydre la triéthylamine et le PPDC à température ambiante. L'évolution de réaction est suivie par RMN ³¹P (Schéma-29).

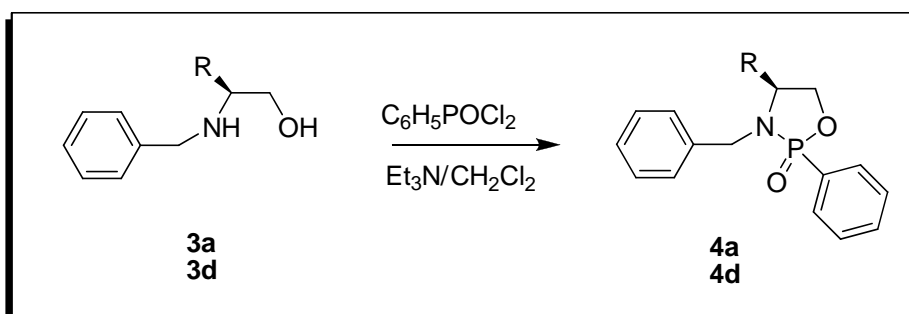


Schéma-29 : Synthèse de 3-benzyle-4-R-2-phényle-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one via la deuxième méthode.

La cyclisation se fait selon le mécanisme suivant :

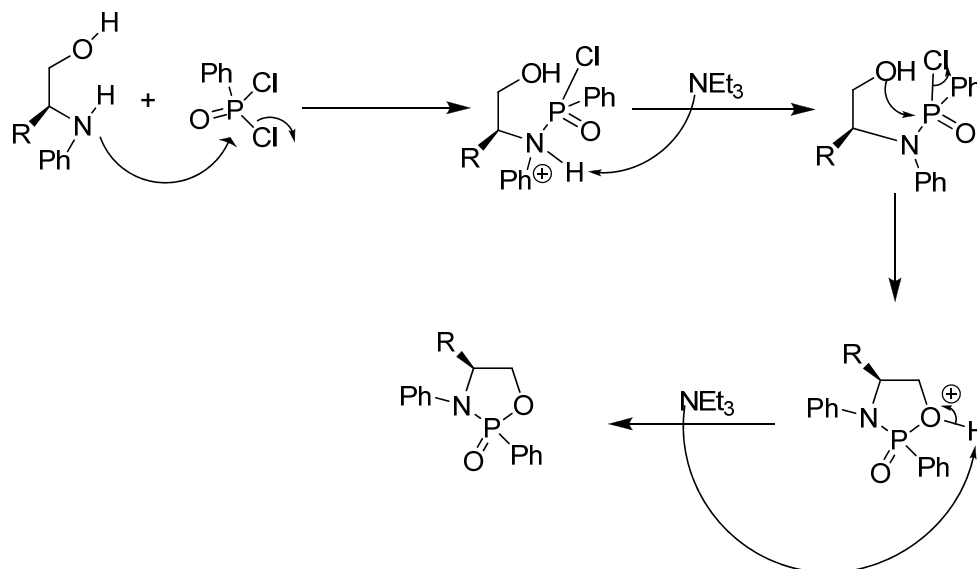


Schéma-30 : Mécanisme proposé de la réaction de cyclisation.

Le mécanisme de la cyclisation est décrit dans le schéma 30. La première étape est une réaction de substitution nucléophile. La fonction la plus réactive de l'aminoalcool c'est-à-dire l'amine réagit via une substitution nucléophile sur le phosphore avec départ nucléofuge de l'ion chlorure. Le chlorhydrate d'ammonium formé est neutralisé par la triéthylamine. La seconde réaction de substitution se produit ensuite. La fonction hydroxyle peut substituer le second chlore et ainsi former l'hétérocycle phosphoré. L'hydroxonium ainsi formé est immédiatement neutralisé par un deuxième équivalent de triéthylamine.

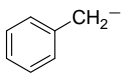
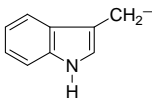
Les produits cyclisés apparaissent moins polaire en CCM que les aminoalcools et sont révélées au molybdène et à la ninhydrine.

Les produits cyclisés sont obtenus après purification sur colonne de gel de silice éluée avec le mélange DCM-AcOEt. Cette étape de purification permet d'obtenir des mélanges de produits avec principalement les produits attendus.

Afin d'améliorer la pureté, les hétérocycles phosphorés ont été recristallisés dans un mélange hexane et éther.

Les produits **4a**, **4b**, **4c** sont recueillis sous forme des cristaux. alors que le composé **4d** est recueilli sous forme d'une poudre jaune. L'analyse RMN ^1H a montré que le composé **4d** est présent sous la forme de 2 diastéréomères. Nous avons ensuite voulu séparer les deux diastéréoisomères par une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au mélange de solvant (DCM/AcOEt 80 : 20) afin de pouvoir les recristalliser.

Le tableau 6 illustre l'efficacité de la réaction. Les rendements restent satisfaisants après l'ensemble des étapes de purification successives

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
4a	Glycine	H	74	78-80
4b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	68	127-129
4c	Phénylalanine		57	82-84
4d	Tryptophane		74	85-87

• Caractérisation

Les produits cyclisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN¹H**, **RMN³¹P**, **RMN¹³C**, **SM** et **RX**.

En **IR**, la cyclisation est caractérisée par l'apparition de deux bandes d'absorption des liaisons :

(P=O) vers $1200 \pm 50 \text{ cm}^{-1}$

(P-O) vers $1000 \pm 30 \text{ cm}^{-1}$.

La disparition des deux bandes d'absorption de la fonction (NH) et la fonction (OH) confirme la cyclisation

En **RMN¹H**, la cyclisation se traduit par la disparition du signal des protons des deux fonctions (OH), (NH) et l'apparition des protons du cycle phényle (C₆H₅).

En **RMN³¹P**, la cyclisation est confirmée par l'apparition du signal du phosphore. Pour le produit **4a** on observe un seul signal, par contre pour les produits **4b**, **4c**, **4d** on observe deux signaux, il s'agit des deux diastéréoisomères, confirmés par rayons X

En **RMN¹³C**, la cyclisation est confirmée par l'apparition des signaux du cycle aromatiques vers les champs les plus déblindé entre $128 \pm 10 \text{ ppm}$.

En **SM**, la structure des composés cyclisés est confirmée par l'apparition du pic moléculaire $[M+H]^+$, et $[M+H+H_2O]^+$ d'abondance relative de 100%.

- **Attribution des configurations absolues par diffraction des rayons X**

La configuration absolue des composés **4a**, **4b** et **4c** a été déterminée sur la base des résultats de l'analyse radio-cristallographique de monocristaux obtenus par recristallisation des produits **4a**, **4b**, **4c** ; issus de la cyclisation entre l'aminoalcool protégé par le groupement benzyle et le PPDC ; à température ambiante dans un mélange de solvants [hexane/éther, 3 :1, v/v].

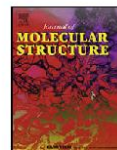
Les recristallisations des produits **4a** et **4b** ont été immédiates tandis que celle du produit **4c** a été observée au bout de 24 heures. Aucun monocristal de taille et de qualité suffisante n'a pu être obtenu dans ces conditions avec le composé **4d**.

Le composé **4a**, 3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, cristallise sous forme racémique, les 2 énantiomères P2R et P2S étant présents dans la maille du cristal. Pour le composé **4b**, 3-benzyl-2-phenyl-4-(propan-2-yl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, seul le diastéréoisomère P2S, C4S est présent dans le cristal. Enfin, le composé **4c**, 3,4-dibenzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, présente un mélange des deux diastéréoisomères (P2S, C4S) et (P2R, C4S) dans l'unité asymétrique; la configuration C4S étant fixée par la configuration de l'acide aminé utilisé lors de la synthèse.

Les résultats de l'étude comparée de ces structures, de l'échelle locale de la molécule à celle du cristal, à partir des données de la diffraction des rayons X sur monocristaux sont regroupés dans une publication (Variation in conformation and weak intermolecular interaction networks of substituted 3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-ones ; Zhour Hattab, Carole Barbey, Maelle Monteil, Pascal Retailleau, Nour-Eddine Aouf, Marc Lecouvey, Nathalie Dupont, Journal of Molecular Structure, 973, 2010, pages 144–151)

ajoutée dans les pages suivantes. L'analyse complète des structures cristallographiques et de leur empilement dans l'espace a notamment permis de mettre en évidence le rôle important joué par les réseaux de liaisons faibles, notamment de type π/π et CH/π , dans la stabilisation des édifices tridimensionnels observés.

Toutes les mesures des données de diffraction X ont été réalisées à température ambiante ($20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$) sur un diffractomètre Nonius de géométrie Kappa équipé d'un détecteur CCD en utilisant le rayonnement de $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) et un monochromateur de graphite. Les structures cristallographiques ont été résolues par la méthode directe, puis affinées par la méthode des moindres carrés sur F^2 ($I > 2\sigma(I)$) en utilisant différents modules du programme SHELXL par le biais de l'interface WinGX.



Variation in conformation and weak intermolecular interaction networks of substituted 3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-ones

Zhour Hattab^{a,b,1}, Carole Barbey^{a,1}, Maelle Monteil^a, Pascal Retailleau^c, Nour-Eddine Aouf^b, Marc Lecouvey^a, Nathalie Dupont^{a,*}

^a Université Paris 13, UFR SMBH, Laboratoire CSPBAT, FRE 3043 CNRS, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex, France

^b Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Groupe de Chimie Bioorganique, Faculté des Sciences, Département de Chimie, Université d'Annaba, Algeria

^c Service de Cristallographie, Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 1 avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 February 2010

Received in revised form 22 March 2010

Accepted 22 March 2010

Available online 27 March 2010

Keywords:

Organophosphorus

Oxazaphospholidinone

Heterocycles

X-ray structure

Weak intermolecular interactions

Aromatic-hydrogen bonding patterns

ABSTRACT

The crystal structures of three 3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one derivatives have been determined by X-ray diffraction. Synthesis of compound (I), a racemic mixture of (2S) and (2R)-3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, compound (II), (2S,4S)-3-benzyl-2-phenyl-4-(propan-2-yl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one and compound (III), a mixture of (2S,4S) and (2R,4S)-3,4-dibenzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one were easily carried out starting from the corresponding N-protected amino alcohols and phenyl-phosphonic dichloride. Crystal structure of (I) and (III) exhibit monoclinic symmetries as (II) exhibits orthorhombic symmetry. Their packings are ensured by a combination of different types of weak non-covalent and competitive effects, in particular, π/π stacking against CH/ π hydrogen bonds. The significance of this study lies in the comparison drawn between these crystal structures and those of several of its simple analogues.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The chemistry of heterocyclic compounds derived from trivalent and pentavalent phosphorus has been investigated in many papers and reviews [1]. Heterocyclic organophosphorus derivatives are used in various scientific fields such as medicinal chemistry and structural chemistry. Considerable interest attaches to the preparations and uses of the pentavalent phosphorus compounds, containing O–P–N linkages in the ring [2–4].

In this paper, we report the synthesis and structural analysis of compound (I), a racemic mixture of (2S) and (2R)-3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, compound (II), (2S,4S)-3-benzyl-2-phenyl-4-(propan-2-yl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one and compound (III), a mixture of (2S,4S) and (2R,4S)-3,4-dibenzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.

Packings of the three crystal structures presented herein are the result of individually weak but synergistic non-covalent interactions like CH/ π hydrogen bonds that have recently begun to receive any attention or π/π stacking effects that have been more fre-

quently described [5–7]. As a matter of fact, no classical interactions in organic solid state structures like typical hydrogen bonds can herein be observed.

A search of the Cambridge Structural Database [8] for 1,3,2-oxazaphospholidin-2-one fingerprint revealed 52 hits but a restriction on 2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one derivatives revealed only five hits, namely (2S,5S)-2,4,4-triphenyl-3-oxa-1-azaphosphorylbicyclo(3,3,0)octane [Compound (IV), CSD refcode HEWQUV] and four different stereoisomers of 3,4-dimethyl-2,5-diphenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one [Compound (V), CSD refcodes JOFRIF for (2R,4S,5R) absolute configuration, JOFREB and JOFREB01 for (2S,4S,5R) absolute configuration and SIKGUO for (2R,4S,5S) absolute configuration] [9–12].

Scheme 1 resumes the structures of the CSD hits and the three compounds detailed in this paper.

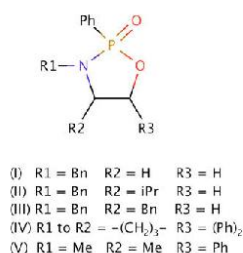
Before this study, four crystal structures of the 2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one derivatives were described in the $P2_12_12_1$ space group (No. 19, refcodes JOFREB, JOFREB01, JOFRIF and SIKGUO) and the fifth in the $P2_1$ space group (No. 4, refcode HEWQUV). Herein, we introduced the crystal structures of (I) described in $P2_1/c$ (No. 14), (II) in $P2_12_12_1$ space group (No. 19) and (III) in the $P2_1$ space group (No. 4).

This paper concerning the results of structural studies of the title compounds (I)–(III) would appear to be the first with a variable R2 group as R1 and R3 groups do not change. This is also the first

* Corresponding author. Address: Université Paris 13 – U.F.R. SMBH, Laboratoire CSPBAT FRE CNRS 3043 – Equipe C2B, 74 rue Marcel Cachin, F 93017 Bobigny Cedex, France. Tel.: +33 (0) 1 48 38 77 74; fax: +33 (0) 1 48 38 76 25.

E-mail address: nathalie.dupont@univ-paris13.fr (N. Dupont).

¹ Contributed equally to the publication.



Scheme 1. Chemical formulas for the three compounds (I)–(III) analysed in this paper and the five analogous CSD hits (IV, CSD refcode HEWQUV) and (V, CSD refcodes JOFRIF, JOFREB, JOFREB01 and SIKGUO) discussed herein.

study for such compounds with a mixture of two different stereoisomers.

Analysis will begin by showing the substituent effects at a molecular scale. In the three crystal structures, the five-membered ring solid state conformations are compared with those of the five

structural CSD hits. The saturated ring of 1,3,2-oxazaphospholidines can exist in several conformations on the cyclopentane pseudorotation pathway. The conformation adopted depends on the substituents both at phosphorus and on the ring.

In a second time, parallel structural studies on compounds (I)–(III) will be done to study the substituent effects on the local environment and tridimensional packings as nature and volume of the R2 group vary from a single hydrogen atom in (I) to an isopropyl in (II) and a benzyl group in (III). Thus, in (I), only one asymmetric center is observed at phosphorus P(2) whereas in the two other compounds, there are two asymmetric centers per molecule at phosphorus P(2) (and also P(7) in (III)) and at carbon C(4) (and also C(9) in (III)).

2. Results and discussion

2.1. Synthesis and crystal growth

Synthesis of compound (I), a racemic mixture of (2S) and (2R)-3-benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, compound (II), (2S,4S)-3-benzyl-2-phenyl-4-(propan-2-yl)-1,3,2-oxazaphospholi-

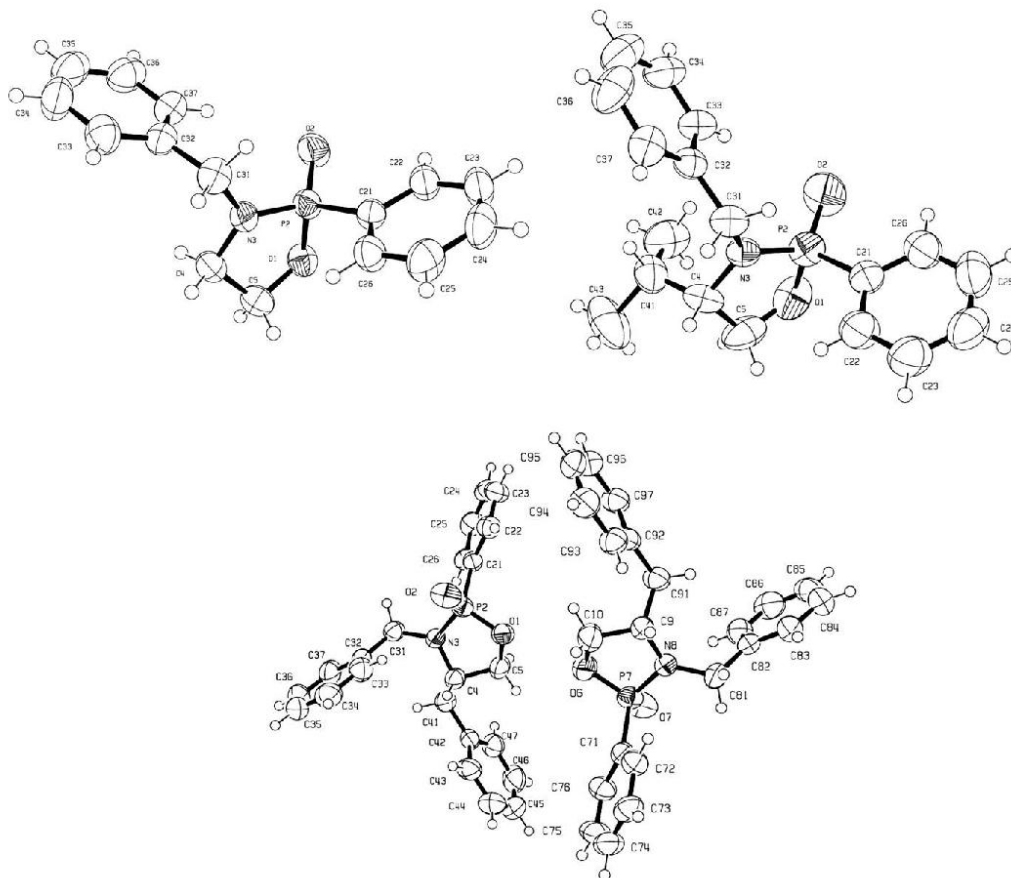


Fig. 1. ORTEP [15] views of the asymmetric units of (I) (top left), (II) (top right) and (III) (bottom) showing the atom-numbering schemes. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii.

din-2-one and compound (III), a mixture of (2*S*,4*S*) and (2*R*,4*S*)-3,4-dibenzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one were easily carried out starting from the corresponding *N*-protected amino alcohols and phenyl-phosphonic dichloride. Configuration on carbon C(4) is fixed by the *S* configuration of the amino acid used for the synthesis except for compound (I) obtained with non-chiral glycine. Crystals of the three compounds were grown from ether-hexane solutions.

2.2. Single-crystal structures of (I)–(III) from molecular to packing scales

In terms of the detailed treatment of the structures, certain conventions have been applied.

In the following text, to facilitate aromatic interaction analysis, the centroid of an aromatic ring made of C(21)–C(26) is named E2 and the same method is used for any other aromatic ring in the three structures. If necessary, capital letters are used to distinguish different molecules in the description. When describing π/π intermolecular interactions, distances between centroids are compared with those observed in the crystal structure of benzene taken as a Ref. [13]. This means that typical distances between centroids range from 3.3 to 3.8 Å for π/π face-to-face or parallel stacking interactions, up to 5 Å for π/π edge-to-face or T-shaped interactions and from 3.4 to 3.6 Å with an offset up to 2 Å for π/π displaced stacking interactions. In the three crystal structures described herein, weak π/π effects with inclined moieties, that derive from T-shaped interactions with angles between rings planes different from 90°, are taken into account for interactions distances between centroids up to 5 Å.

Distances and angles involving centroids measurements but also figures have been done using CCDC CSD Mercury 2 software [14].

2.3. Molecular scale

The asymmetric units of the two first structures (I) and (II) are only composed of one molecule whereas it is composed of two

stereoisomers in a pseudosymmetric arrangement in the crystal structure of (III). An ORTEP view with numbering scheme of the asymmetric entities for the three crystal structures is given in Fig. 1.

In the crystal structure of (II) and (III), C(4) (and C(9) in (III)) adopts an *S* configuration due to synthesis conditions [16–19]. Moreover, in (II), the phenyl ring at P(2) and isopropyl at C(4) are arranged anti within the five-membered ring, this leads to an *S* configuration at phosphorus P(2). In (III), the phenyl ring at P(2) and the benzyl substituent at C(4) are arranged syn with respect to the five-membered ring, while substituents at P(7) and C(9) adopt an anti arrangement; that leads to an *R* configuration at phosphorus P(2) and an *S* configuration at phosphorus P(7).

The crystal structures of (I) and (II) exhibit a C(5) envelope conformation in which this atom is above the O(1)–P(2)–N(3)–C(4) plane. (III) adopts a C(4) envelope with this atom above the C(5)–O(1)–P(2)–N(3) plane and a O(6) envelope in which this atom is below the P(7)–N(8)–C(9)–C(10) plane. The P=O bond lengths range between 1.453 and 1.469 Å and are typical for phosphoryl P=O double bonds.

For the three crystal structures, the sum of angles at N(3) [P(2)–N(3)–C(4) + P(2)–N(3)–C(31) + C(4)–N(3)–C(31)] (and at N(8) [P(7)–N(8)–C(9) + P(7)–N(8)–C(81) + C(9)–N(8)–C(81)]) in compound (III) are 359.3°, 358.3°, 357.9° and 358.5°, consistent with trigonal planar geometry at nitrogen. Such observations have already been done on similar compounds [10]. At a molecular scale, comparison shows a close similarity in the ring conformation and angles in the molecules with the five similar structures already present in the CSD.

2.4. Local intermolecular environment

Local environment around a central molecule giving rise to dimers in the crystal structure of (I) is detailed on Fig. 2. Details of the local organization around a central molecule in the crystal structure of (II) and around a dimer in (III) are given respectively on Figs. 3 and 4.

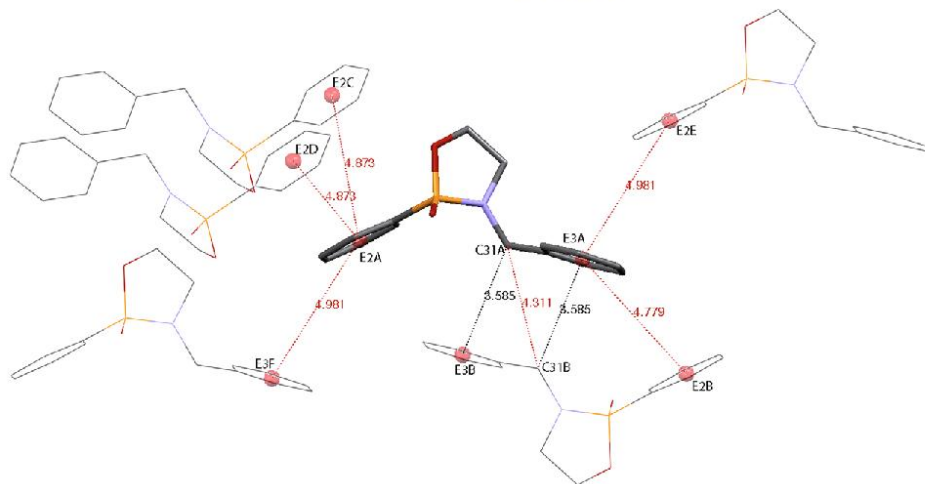


Fig. 2. Compound (I): detail on the local environment of a molecule A (represented with sticks) and its next-neighbouring entities (represented with wireframes). Distances between centroids (represented with red circles) are written in red. C–H/ π hydrogen bonds ensure the formation of a dimer with a molecule B. C–H/ π hydrogen bonds lengths are written in black. Hydrogen atoms are omitted for clarity. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

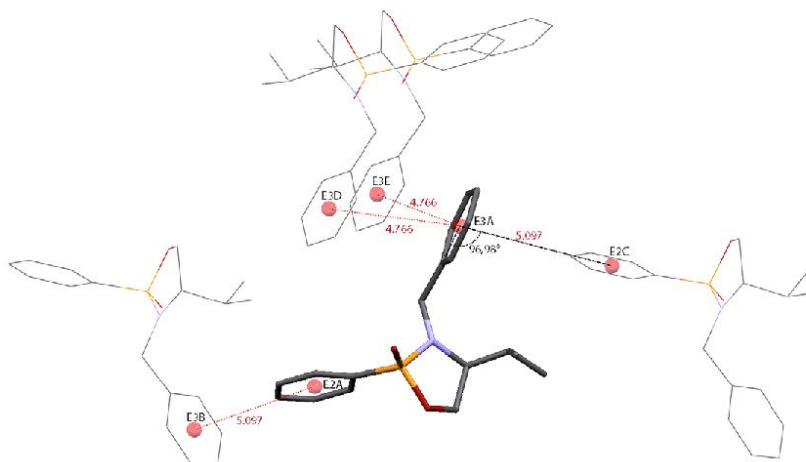


Fig. 3. Compound (II): detail on the local environment of a molecule A (represented with sticks) and its next-neighbouring entities (represented with wireframes). Distances between centroids (represented with red circles) are written in red. Angle of 96.98° between E2A and E2C (the same is observed between E2B and E2A) aromatic ring planes confirms the presence of T-shaped π/π interaction. a -axis is along the E2D–E2E direction. Hydrogen atoms are omitted for clarity. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

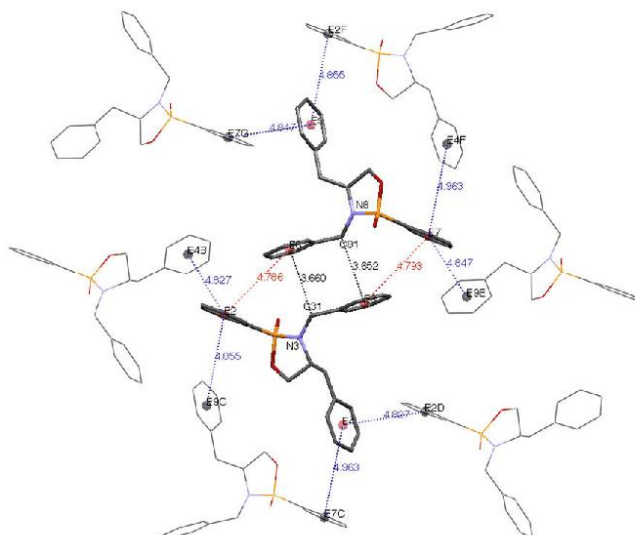


Fig. 4. Compound (III): detail on the local environment of dimer (represented with sticks) and its next-neighbouring entities (represented with wireframes). C–H/ π hydrogen bonds ensure the formation of a dimer with a molecule B. C–H/ π hydrogen bonds lengths are written in black. Distances between centroids (represented with red circles in the dimer and grey circles outside) are written in red intra dimer and in blue inter dimer. Hydrogen atoms are omitted. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

CH/ π hydrogen bonds, observed in the crystal structure of (I) and (III), have a directional preference with the CH pointing towards the centroid E of an aromatic ring and are described using C...E and H...E distances and (CHE) angles in comparison with the medium values given for that kind of weak intermolecular bonds after a complete analysis of the CSD (Table 1) [5,6].

The crystal structure of (I) is described in the centrosymmetric space group $P2_1/c$ (No. 14). Thus, this structure is composed of a racemic mixture of R and S configuration at phosphorus

Table 1
Intermolecular C–H/ π hydrogen bonds parameters (distances in Å and angles in $^\circ$) for compounds (I) and (III) in comparison with medium values given for that kind of weak intermolecular bonds after a complete analysis of the CSD [3].

Compounds	Interaction C–H...E	d (C...E)	d (H...E)	(CHE) angle
(I)	C(31)A–H(31A)...E3B	3.585	2.680	155.35
(III)	C(81)–H(81)...E3	3.652	2.748	155.44
(III)	C(31)–H(31)...E5	3.660	2.742	157.91
Medium values	C(sp ³)–H...E	Not given	2.75 ± 0.10	157 ± 15

P(2). Two symmetric entities of (I) form a dimer via two mutual short intermolecular CH/ π hydrogen bonds that link the phenyl group represented by its centroid E3B of the second molecule to C(31A) via H(31A) of the first entity and vice versa. Distances and angle, reported in Table 1, are consistent with those reported [5,6]. On the other hand, intermolecular offset π/π stacking be-

tween E3A and E3B cannot be really taken into account because of the too large offset distance, almost 3 Å in comparison with a typical offset distance of 1.6–1.8 Å for this kind of interaction and despite an expected stacking distance of almost 3.6 Å. This set of weak intermolecular CH/ π hydrogen bonds is combined in the dimer with a pair of π/π inclined stacking effects with distances

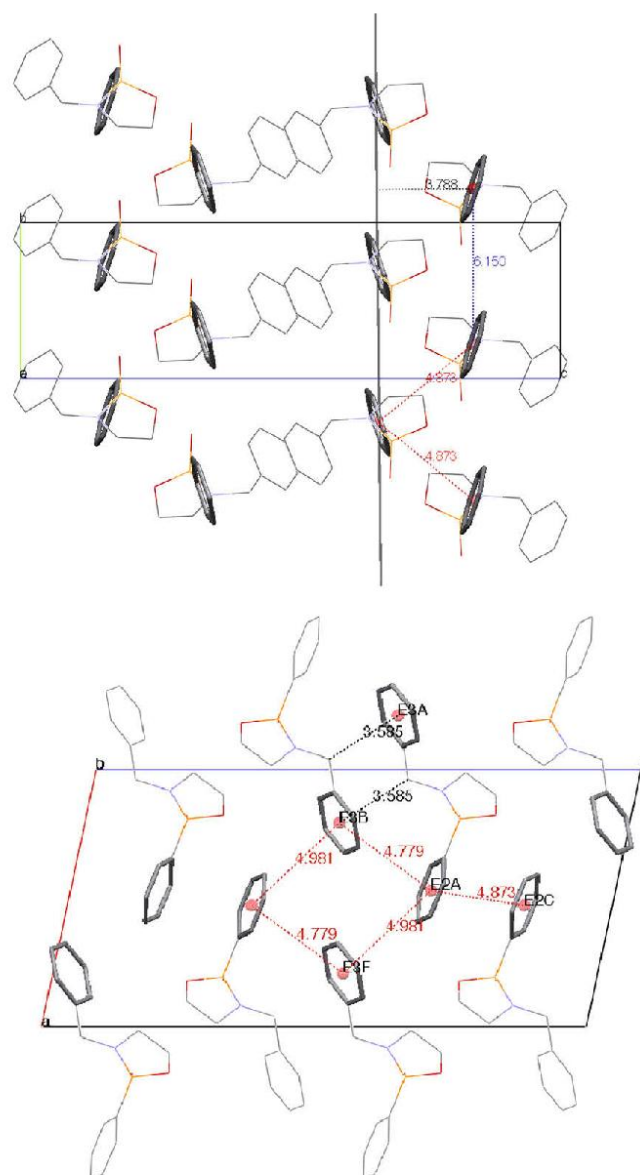


Fig. 5. Molecular packing of (I) as viewed down the crystallographic *a*-axis (top) and *b*-axis (bottom). Infinite "zig-zag" ribbons along the *b*-axis are made of two parallel π -stacks separated by 3.788 Å, interstack distance is in blue. Connectivity between two slices is ensured in the *a* direction by CH/ π hydrogen bonds. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

of 4.779 Å between E3A and E2B (and mutually between E2A and E3B).

In the crystal structure of (I), a central molecule A is also connected to four other molecules C to F via weak π/π effects with inclined ring moieties, with distances of 4.873 Å from E2A to E2C and from E2A to E2D and longer distances of 4.981 Å from E3A to E2C and E2A to E3F.

Distances and angles observed for these interactions lie in the same ranges than those recorded by Castellano et al. in a review about the multiple type of interactions with arenes [7].

In the crystal structure of (II), no similar dimer organization is observed. Starting analysis from a center molecule called A, different kind of next-neighbour interactions can be depicted. Almost along the *c*-axis, this molecule A presents two favorable edge-to-face π/π interactions with distances of 5.097 Å from E2A to E3B and from E3A to E2C. These distances are almost equal to the distance of 5.025 Å between the centroids of the ring centers observed for the most favorable interaction

T-shaped observed in the crystal structure of benzene [13]. Along the *a*-axis, one can also consider the alternative π/π effect with inclined ring moieties, with a distance of 4.766 Å from E3A to the followings E3D and E3E. Like the five other structures already described for compounds (IV) and (V), the structure of (II) is not described in a centrosymmetric space group and is only made of one unique stereoisomer. This gives rise to very similar organization at a local scale but also at a larger packing scale for all those crystal structures.

In the crystal structure of (III), the two stereoisomers adopt a pseudosymmetry organization. In fact, in respect with the presence of two different stereoisomers in the two crystal structures, even if (III) is not described in a centrosymmetric space group, (I) and (III) adopt a very similar local organization. The two stereoisomers form a dimer obtained via two mutual CH/ π hydrogen bonds, with the geometric parameters reported in Table 1. They are combined with two mutual π/π effect with inclined ring moieties with a distance of 4.786 Å from E2A to the following

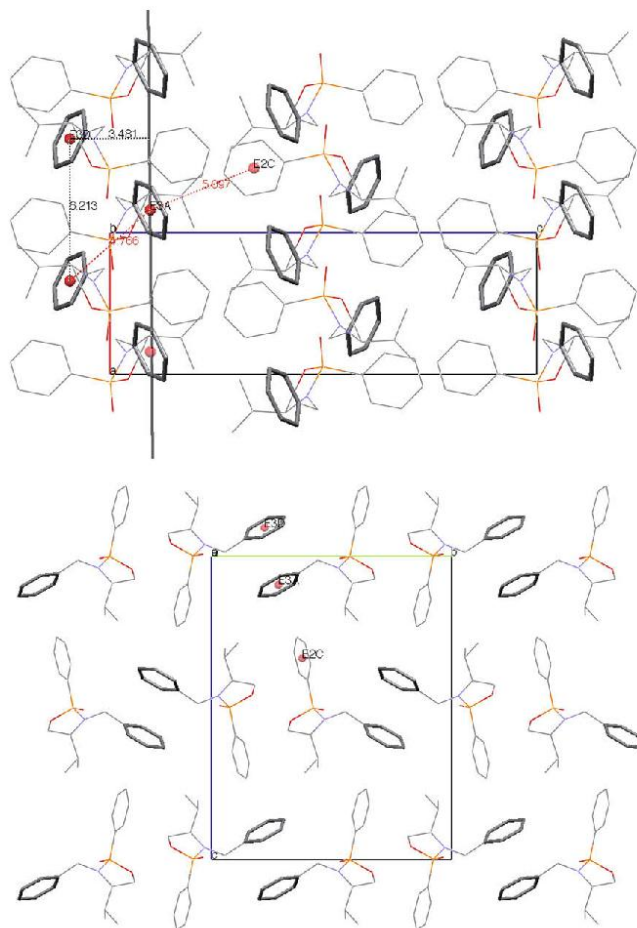


Fig. 6. Molecular packing of (II) as viewed down the crystallographic *b*-axis (top) and *a*-axis (bottom). Infinite "zig-zag" ribbons along the *a*-axis are made of two parallel π -stacks separated by 3.481 Å, interstack distance is 6.213 Å. Connectivity between two slices is ensured in the *c* direction by T-shaped π/π E3A–E2C interaction.

E8A and a distance of 4.793 Å from E3A to E7A. This dimer is connected tri-dimensionally at least to six other molecules from six different dimers via inclined π/π interactions if we just consider the π/π inclined stacking interactions with a center to center distance up to 5 Å.

2.5. Tridimensional packing

The three crystal structures can be described as sandwich structures with very different natures of the connectivity between slices.

In the crystal structure of (I), Fig. 5, and (II), Fig. 6, infinite “zig-zag” π/π ribbons, along the *b*-axis and composed of E2 centroids in (I) and along the *a*-axis and composed of E3 centroids in (II), are constructed as if they were a part of an “herringbone” structure [20,21]. Such a motif is created when two adjacent π stacks roll in the opposite direction before being translated by half an interstack length along the stack direction. Two adjacent π stacks are separated in the *c* direction by 3.788 Å in (I) and 3.481 Å in (II). Interstack distances are 6.150 Å in (I) and 6.213 Å in (II).

In (I), slices are made of those “zig-zag” ribbons connected themselves via π/π effects to E3 centroids in the *c* direction. These slices pile along the *a*-axis and are connected from each other via short intermolecular CH/ π hydrogen bonds by a thin layer containing also the five-membered rings.

In (II), slices are made of a succession of infinite “zig-zag” π/π ribbons along the *a* direction separated in the *b* direction by a zone containing the rest of the molecules without any particular interaction. Two successive slices are separated by an half unit cell and pile up along the *c* direction. They are connected themselves via T-shaped E3A...E2C π/π interactions.

In (III), the tridimensional organization is very similar to (I) but π/π chains, almost parallel to *c*-axis, present a different geometry in helix when going from E7A to E7E via E4B, E2C and E9D. Slices are made of parallel combination of these chains in the *a* direction. They pile up and are separated by an half unit cell in the *b* direction. Connectivity between two slices is ensured via short intermolecular CH/ π hydrogen bonds by a layer containing also the five-membered rings (see Fig. 7).

3. Conclusions

This comparison shows a close similarity at the molecular scale in the ring conformation and angles in the molecules with the five similar structures already present in the CSD. Herein, the three crystal structures contain a five-membered ring with an envelope conformation.

Distances and angles for π/π interactions are closed to those observed in the benzene crystal structure taken as reference.

At a larger view, the mutual presence of two different stereoisomers in the crystal structures of (I) and (III) gives rise to new and different local organizations in dimers essentially connected by CH/ π weak hydrogen bonds whereas it's limited to a unique molecule in (II) with a similar tridimensional organization to the precedent studies on analogous compounds. In the crystal structure of (II), each molecule makes in particular two favorable edge-to-face T-shaped π/π interactions with two next-neighbours. In the three crystal structures, despite different space groups and spatial organizations, sandwich structures are observed. In (I) and (II), within the slices, π/π interactions of pairing with inclined ring moieties give rise to infinite ribbons as those observed in part of herringbones structures whereas in the crystal structure of (III), π/π interactions with inclined ring moieties allows the construction of helical chains as part of slices. In (I) and (III), slices are connected from each other via short intermolecular CH/ π hydrogen bonds by a thin layer containing also the five-membered rings, whereas in (II) they are connected via T-shaped E3A...E2C π/π interactions.

The study of those three crystal structures shows how capital is the comprehension of the establishment of weak intermolecular interaction networks. Every crystal must be considered as an ordered supramolecular system and is, according to Dunitz, “a supermolecule par excellence” [22].

4. Experimental

4.1. Materials and methods

4.1.1. Synthesis

1,3,2-Oxazaphospholidin-2-ones are prepared from the coupling reaction of phosphonic dichloride or phosphoryl trichloride

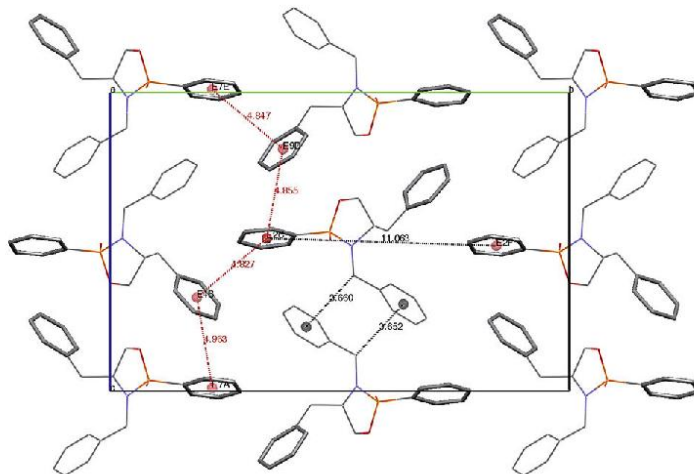


Fig. 7. Molecular packing of (III) as viewed down the crystallographic *a*-axis. Parallel infinite “helical” chains elongating along the *c*-axis form slices parallel to (*ac*) planes. Connectivity between slices is ensured in the *b* direction via C–H/ π hydrogen bonds.

Table 2
Crystallographic data for compounds (I)–(III).

Compound reference	Compound (I)	Compound (II)	Compound (III)
Chemical formula	C ₁₅ H ₁₈ NO ₂ P	C ₁₈ H ₂₂ NO ₂ P	C ₂₂ H ₂₂ NO ₂ P
Formula mass	273.26	315.34	363.38
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
<i>a</i> (Å)	10.553(2)	6.2126(1)	6.1590(2)
<i>b</i> (Å)	6.150(2)	14.7204(6)	21.8580(7)
<i>c</i> (Å)	21.783(4)	18.6418(8)	14.2178(5)
α (°)	90.00	90.00	90.00
β (°)	101.961(5)	90.00	91.933(2)
γ (°)	90.00	90.00	90.00
Unit cell volume (Å ³)	1383.0(6)	1704.8(1)	1912.9(1)
Temperature (K)	293	293	293
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁
No. of formula units per unit cell, <i>Z</i>	4	4	4
Absorption coefficient, μ (mm ⁻¹)	0.196	0.168	0.159
No. of reflections measured	4707	3117	6254
No. of independent reflections	2522	3117	6254
Final <i>R</i> values [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.046	0.039	0.043
Final w <i>R</i> (<i>F</i> ²) values [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.115	0.089	0.093
Final <i>R</i> values (all data)	0.067	0.061	0.070
Final w <i>R</i> (<i>F</i> ²) values (all data)	0.128	0.100	0.106
Goodness of fit on <i>F</i> ²	1.081	1.047	1.029

with aminoalcohol derivatives. Thus, all three compounds have been prepared in four steps: esterification, benzoylation, reduction and cyclization; starting from glycine, (S) valine and (S) phenylalanine respectively for compounds (I)–(III). The first three stages are extensively described in the literature [16–19].

To a solution of N-protected amino alcohol (S)-2-(benzylamino)-3-phenylpropan-1-ol (1.2 g, 3.3 mmol) in 50 mL of anhydrous toluene was added successively dropwise 1 equivalent of anhydrous pyridine in toluene (25 mL) and phenyl-phosphonic dichloride (0.64 g, 3.3 mmol) in toluene (5 mL). The mixture reaction was stirred at 6–10 °C under a nitrogen atmosphere for 1 h. When the addition was complete, anhydrous pyridine in 10 mL of anhydrous toluene was added, and the mixture was left to stand overnight at room temperature. The reaction mixture was washed successively with water (3 × 50 mL), hydrochloric acid (3 M, 2 × 50 mL) and sodium hydroxyde (3 M, 2 × 50 mL). Organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtrated and evaporated under vacuum, to give a yellow oil.

Products were purified by gel chromatography. When possible, diastereoisomers have been separated but in most cases, a diastereoisomeric mixture is obtained. Their structures were assigned using ³¹P, ¹³C and ¹H MNR spectroscopies.

4.1.2. Crystal structure determinations

Data collection and structural analysis were performed on a Nonius Kappa CCD diffractometer equipped with a normal-focus,

2 kW sealed tube X-ray source (graphite–monochromated Mo K α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å) at a temperature of 20 ± 2 °C.

Data collections have been done with COLLECT and data reduction with HKL DENZO and SCALEPACK [23,24].

Crystal structures were solved by direct methods and Fourier techniques and were refined by full matrix least squares on *F*² (*I* > 2 σ (*I*)) using the SHELXL crystallographic software package via the WINGX gui [25,26]. Data were corrected from Lorentz, polarization effects and for absorption with SCALEPACK.

Table 2 lists a summary of crystal data and parameters for the three compounds. The complete sets of structural parameters in CIF format are available as Electronic Supplementary Publications from the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 759,361–759,363).

Acknowledgments

This study was supported by cooperation between University Paris 13 (Hubert Curien Tassili Program) and University of Annaba (CMEP 08MDU729).

References

- [1] L.D. Quin, *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus*, John Wiley and Sons, New York, 2000.
- [2] J.L. Vasse, S. Goumain, V. Levacher, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 1871.
- [3] S.V. Ley, S.J. Taylor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 1813.
- [4] E.J. Cabrita, C.A.M. Afonso, A.G. Santos, *Tetrahedron* 60 (2004) 11933.
- [5] M. Nishio, *CrystEngComm* 6 (2004) 130.
- [6] M. Nishio, Y. Urnezawa, K. Honda, S. Tsuboyama, H. Suezawa, *CrystEngComm* 11 (2009) 1757.
- [7] E.A. Meyer, R.K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 42 (2003) 1210.
- [8] CSD, Version 5.30 of November 2008; F.H. Allen, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 58 (2002) 380.
- [9] M.P. Gamble, A.R.C. Smith, M. Wills, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 6068.
- [10] C.H. Schwalbe, G. Chopra, S. Freeman, J.M. Brown, J.V. Carey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1991) 2081.
- [11] G.H. Chen, J.L. Hsu, W.B. Yang, J.M. Fang, G.H. Lee, Y.H. Liu, Y. Wang, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* 46 (1999) 797.
- [12] S.C. Welch, J.A. Levine, I. Bernal, J. Cetrullo, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 5991.
- [13] G. Klebe, F. Diederich, *Philos. Trans. Roy. Soc. London, Ser. A* 345 (1993) 37.
- [14] C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* 41 (2008) 466.
- [15] Ortep-3 for Windows L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [16] J.M. Brown, J.V. Carey, M.J.H. Russell, *Tetrahedron* 46 (1990) 4877.
- [17] N. Katagiri, M. Yamamoto, T. Iwaoka, C. Kaneko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 20 (1991) 1429.
- [18] C.J. Moody, C.N. Morfitt, A.M.Z. Slawin, *Tetrahedron: Asymmetr.* 12 (2001) 1657.
- [19] W.H. Hersh, L. Klein, L.J. Todaro, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 7355.
- [20] A. Gavezotti, G.R. Desiraju, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 44 (1988) 427.
- [21] M.D. Curtis, J. Cao, J.W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 4318.
- [22] J. Dunitz, in: G.R. Desiraju (Ed.), *Perspectives in Supramolecular Chemistry: The Crystal as a Supramolecular Entity*, Wiley, Chichester, 1996, pp. 1–30.
- [23] COLLECT, Bruker AXS BV, 1997–2004.
- [24] HKL DENZO and SCALEPACK, Z. Otwinowski, W. Minor, 1997.
- [25] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* 64 (2008) 112.
- [26] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837.

III-2-Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégées par le groupement Boc.

Pour la synthèse des hétérocycles protégées par le groupement Boc et Cbz elle se fait en trois étapes à partir d'aminoacides commerciaux.

III-2-1- Synthèse d'aminoalcools 5.

Les aminoalcools **5a-d** sont préparés selon la méthode décrite par J. Humljan et Coll¹⁶⁰. Nous avons utilisé comme réducteur le borohydrure de sodium (NaBH_4) en suspension dans le THF et l'iode (I_2). La réduction de l'aminoalcool est totale au bout de 18 heures d'agitation à reflux (**schéma-31**).

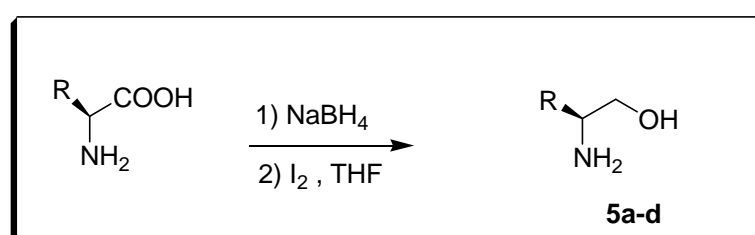
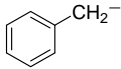
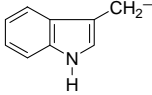


Schéma-31 : Synthèse des aminoalcools.

Les aminoalcools sont obtenus sous forme d'huile avec des rendements élevés comme le montre le tableau 7.

Tableau-7 : Synthèse des aminoalcools 5a-d.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
5a	Glycine	H	80	huile
5b	Valine	$\begin{matrix} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{matrix}$	83	huile

5c	Phénylalanine		86	63-65
5d	Tryptophane		76	huile

• Caractérisation

En **IR**, la réduction de l'acide aminé est caractérisée par la disparition de la bande d'absorption de la fonction carbonyle et l'apparition d'une bande large vers 3400 cm⁻¹ caractéristique de la fonction hydroxyle (OH).

En **RMN¹H**, la réduction de l'acide aminé est confirmée par l'apparition d'un large signal du proton (OH), l'apparition du signal des deux protons du CH₂ à 2,3 ppm sous forme de doublet dédoublé confirme la structure attendue.

III-2-2 Synthèse d'aminoalcools protégés par le *ter*butyloxycarbonate (Boc) 6.

La protection *N*-Boc des aminoalcools est menée selon la méthode décrite par A. Saitoh et Coll.¹⁶¹ L'aminoalcool **5** dissout dans le dichlorométhane anhydre est mis en réaction avec le dicarbonate de di-*ter*-butyle (Boc)₂O à température ambiante en présence de triéthylamine (**Schéma-32**).

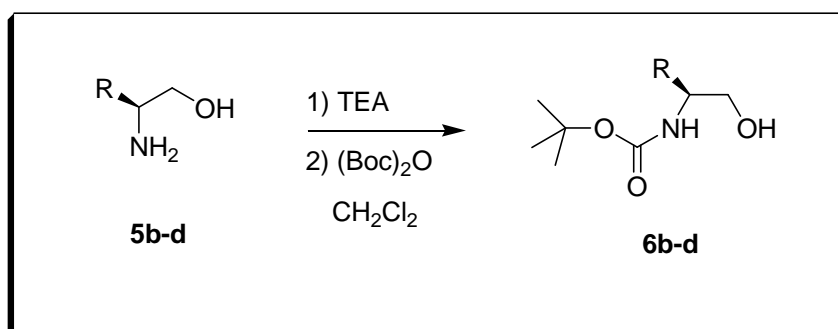
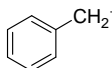
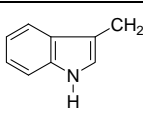


Schéma-32 : Synthèse de *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L- Aminoalcool.

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Les produits protégés apparaissent moins polaires. Après purification sur colonne de gel de silice éluée à l'aide d'un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle, les produits purifiés se présentent sous forme d'huile ou de poudre.

Comme le montre le tableau 9, la protection du groupement amine par BOC est efficace dans la plupart des cas. Les rendements sont satisfaisants. En revanche la synthèse du composé 6a a échoué. Nos n'avons jamais pu obtenir l'aminoalcool dérivés de la glycine dans des conditions satisfaisantes

Tableau-8 : Synthèse des *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-Aminoalcools **6a-d**.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
6a	Glycine	H	Produit insoluble dans le DCM	X
6b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	94	huile
6c	Phénylalanine		78	91-93
6d	Tryptophane		71	115-117

• Caractérisation

En **IR**, la protection est confirmée par l'apparition de la bande du groupement carbonyle (C=O, $1705 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$) de la fonction amide.

En **RMN¹H**, les structures obtenues sont confirmées par la présence d'un singulet vers 1.36 ppm des neufs protons *tertio*-butyliques.

En **RMN¹³C**, la protection est confirmée par la présence des deux signaux du *tert*-butyle le carbone quaternaire vers 80 ppm et les trois carbones de méthyle vers 29 ppm.

III-2-3-Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones 7.

La cyclisation des produits se fait selon la méthode décrite par J-L. Vasse et Coll.¹¹³ Elle consiste à introduire successivement, au produit **6** dissout dans le DCM anhydre la triéthylamine et le PPDC à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par RMN ³¹P (Schéma-33).

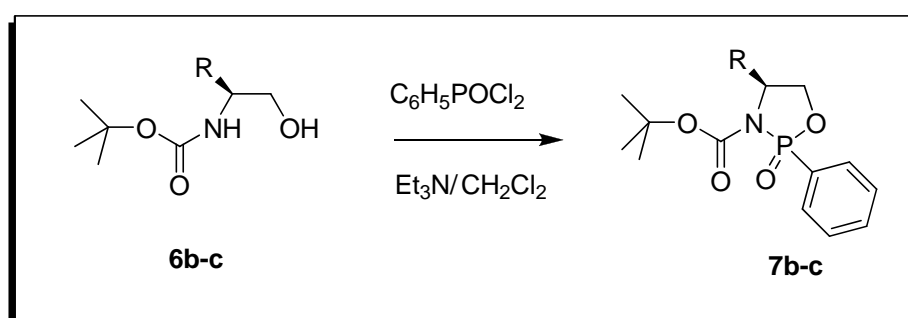
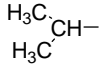
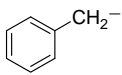
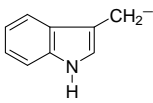


Schéma-33 : Synthèse de 4-R-2-phényl- 3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.

Les oxazaphospholidin-2-ones protégées apparaissent moins polaires que les aminoalcools correspondants en CCM. Les produits sont obtenus sous forme d'huile après purification sur colonne de gel de silice après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle.

Comme le montre le tableau 9, les produits **7b** et **7c** sont obtenus dans d'excellents rendements. En revanche, la réaction a échoué dans le cas su tryptophane.

Tableau-9 Synthèse des *N*-(*ter* Butoxycarbonyl)oxazaphospholidin-2-ones - **7b-c**.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
7b	Valine		76	huile
7c	Phénylalanine		82	264-266
7d	Tryptophane		/	X

• **Caractérisation**

En **IR**, la cyclisation est confirmée par la disparition des bandes d'absorption des fonctions (OH) et (NH) et l'apparition d'une bande intense à 1200 cm⁻¹ (P=O).

En **RMN¹H**, les produits cyclisés sont facilement identifiés par l'apparition d'un multiplet des protons aromatiques et la disparition des deux signaux des protons (NH) et (OH).

En **RMN¹³C**, la cyclisation est confirmée par la présence des pics du cycle aromatique.
128-139 ppm.

En **SM**, la structure des composés cyclisés est confirmée par l'apparition du pic moléculaire [M+H₂O+H]⁺ d'abondance relative de 100%.

III-3- Synthèse des oxazaphospholidin-2-one protégée par le groupement Cbz.

III-3-1- Synthèse d'aminoalcools protégés par le benzyloxy carbonyle (Cbz).

Le produit est préparé selon la méthode décrite par C.Sperandio et Coll.¹⁵⁰ Le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) est introduit par l'action de chloroformiate de benzyle sur l'aminoalcool **5** dissout dans le DCM anhydre en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur. Le mélange réactionnel est porté à reflux durant 24 heures (Schéma-34).

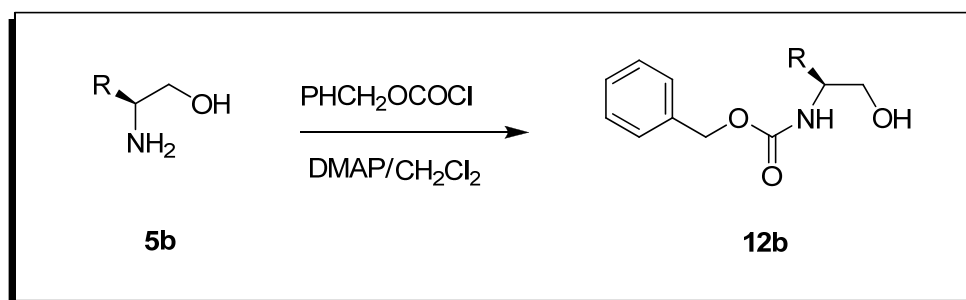


Schéma-34 : Synthèse de *N*-(benzyloxycarbonyl)-*L*-aminoalcools.

L'aminoalcool protégé par le groupement (Cbz) est moins polaire que son précurseur, il est révélé à la ninhydrine et soluble dans le DCM.

Le produit est recueilli quantitativement sous forme d'huile après purification sur colonne de gel de silice. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange (DCM-AcOEt).

La protection sous la forme de benzyloxycarbonyl a été réalisée avec le dérivé de la valine et a donné un rendement très satisfaisant

Tableau-10 : Synthèse du *N*-(benzyloxycarbonyl)-L-aminoalcool **12b**.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
12b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	90	huile

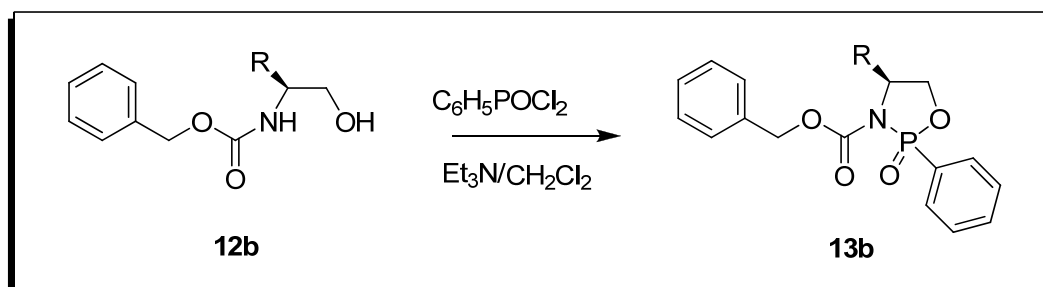
• **Caractérisation**

En **IR**, la protection est confirmée par l'apparition de la bande d'absorption de la fonction amide. et des bandes caractéristiques du cycle aromatique.

En **RMN^{1H}**, la protection est confirmée par l'apparition des deux singulets (**CH₂-O**) et (**C₆H₅**).

III-3-2- Synthèse d'oxazaphospholidin-2-one 13.

La cyclisation de l'aminoalcool **12b** se fait selon la méthode décrite par J-L. Vasse et Coll.¹¹³ Elle consiste à introduire successivement, au produit **12b** dissout dans le DCM anhydre la TEA et le PPDC a température ambiante. L'évolution de réaction est suivie par **RMN ³¹P (Schéma-35)**.



**Schéma-35 : Synthèse de 3-benzyloxycarbonyl-4-isopropyle-2-phenyl
-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.**

L'analyse par CCM montre que le composé est moins polaire que l'aminoalcool protégé. Le produit est obtenu sous forme d'huile après purification sur colonne de gel de silice.

Tableau-11 : Synthèse de la *N*-(benzyloxycarbonyl oxazaphospholidin-2-ones) **13b.**

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de fusion
13b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	87	huile

• Caractérisation

En **IR**, la cyclisation est confirmée par la disparition des deux bandes d'absorption de la fonction (OH) et (NH) et l'apparition des deux bandes d'absorption de la fonction (P=O) et (P-O).

En **RMN¹H**, la cyclisation est confirmée par la disparition des signaux (OH) et (NH), et l'apparition d'un multiplet des protons de (C₆H₅).

En RMN¹³C, on note l'apparition de nouveaux signaux d'un système aromatique.

III-4- Etude de la déprotection.

Les méthodes classiques de déprotection des groupements protecteurs sont l'hydrogénolyse dans le cas de Bn, Cbz, et l'acidolyse dans le cas de Boc. Ces protections peuvent être éliminées facilement et génèrent sur ces hétérocycles un site nucléophile qui peut être mis à profit dans des réactions de substitution nucléophile et de condensation.

Les essais de la déprotection de groupement benzyle (Bn) des produits **4a-d** et le benzyloxycarbonyl (Cbz) **13 b** ont été menée selon deux méthodes :

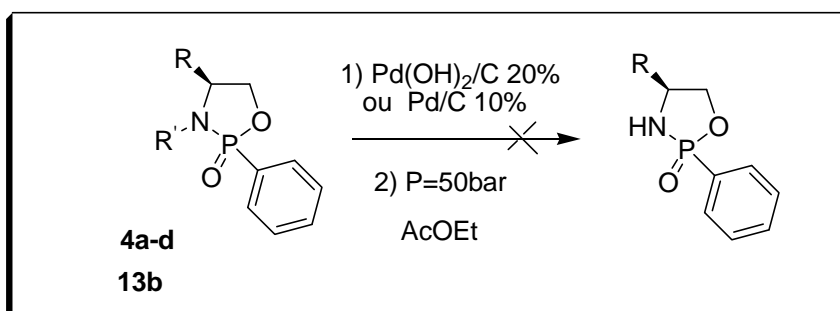
- Hydrogénation catalytique avec un apport d'hydrogène sous pression de 50 bar.
- Oxygénation.

Le Boc est facilement éliminé par l'acide trifluoroacétique (TFA).

III-4-1- Tentative d'élimination du groupement Bn et Cbz.

III-4-1-1- Hydrogénation catalytique sous pression P=50 bar.

L'hydrogène est introduit dans la solution contenant le produit à déprotéger **4a-d**, **13b**. La réaction se fait dans l'acétate d'éthyle ou le méthanol en présence d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% ou de Pd sur charbon à 10% comme catalyseur sous pression P = 50 bar. La réaction est également menée sous une pression de 1 bar. Dans tout les cas de figure, le mélange est chauffé à 50°C durant une nuit, selon la méthode décrite par C. Murali et Coll ¹⁶² (**Schéma-36**).



**Schéma-36 : Essais d'élimination du groupement Bn et Cbz
par hydrogénation catalytique.**

Les résultats obtenus ont montré une inefficacité des méthodes proposées. Dans les cas produits protégés sont retrouvés à la fin de la réaction.

III-4-1-2- Oxygénation.

Les essais d'élimination de groupement benzyle par oxygénation ont été menés selon la méthode décrite par A. A. Haddach et Coll¹³⁴. Cette méthode consiste à additionner successivement 1 équivalent de produit **4a-d** avec 10 équivalents de DMSO anhydre et 7 équivalents de *tert*-butoxide de potassium dissout dans le THF anhydre. L'oxygène est barboté dans le mélange réactionnel durant 10 minutes. L'évolution de cette réaction est suivie par RMN ³¹P et par CCM (Schéma-37).

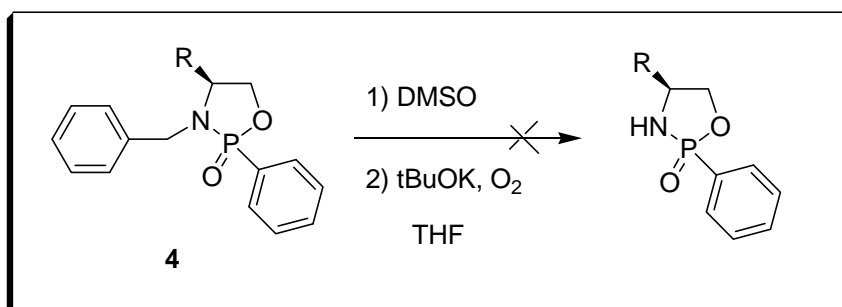


Schéma-37 : Tentative d'élimination du groupement Bn par oxygénation.

L'analyse RMN ^{31}P et ^1H montre que l'oxygénation n'ont pas donné les résultats escomptés.

Nous avons donc abandonné ce type de groupement protecteur

III-4-1-3 Elimination de groupement *tert*-butoxycarbone (Boc).

Le groupement *ter*-butoxycarbone (Boc) de produit **7** est facilement éliminé par d'acide trifluoroacétique (TFA) à 50% (v/v) dans le dichlorométhane. Cette réaction est réalisée à température ambiante (Schéma38).

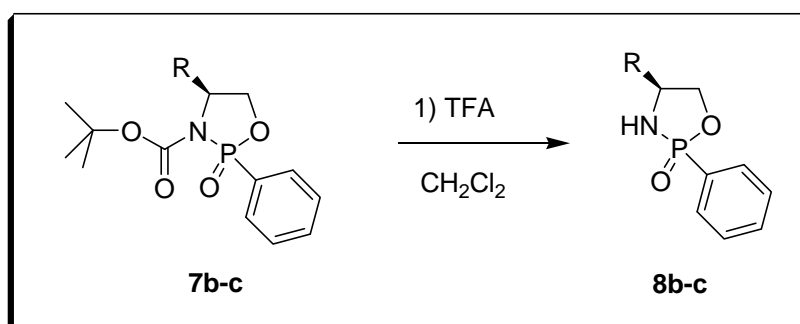
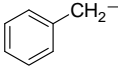


Schéma-38 : Elimination du groupement Boc par le TFA.

La déprotection est totale au bout d'une heure d'agitation à température ambiante, les produits sont recueillis quantitativement sous forme d'huile jaune cristallisable.

Comme le montre le tableau 12, les résultats obtenus sont satisfaisants

Tableau-12 : Synthèse d'oxazaphospholidin-2ones déprotégé **8b-c**.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	(°C)Point de Fusion
8b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	87	272-274
8c	Phénylalanine		68	

• Caractérisation

En **IR**, le clivage est confirmé par la présence de la bande d'absorption de la fonction (NH) de l'hétérocycle.

En **RMN ¹H**, le clivage du (Boc) est caractérisé par la disparition du signal des 9 protons du *tert*-butyle.

En **RMN ¹³C**, la structure des produits clivés est confirmée par la disparition des deux signaux du *tert*-butyle.

En **SM**, le clivage est confirmé par l'apparition d'un pic moléculaire d'abondance relative à 100% qui correspond à $[M + H_2O + H]^+$.

III-5- Réaction de couplage des oxazaphospholidin-2-one et le bisphosphonate.

III-5-1 Introduction

Pour introduire un groupement bisphosphonate sur une molécule, il existe plusieurs méthodes de synthèse. Le substrat de départ est soit un acide carboxylique soit un dérivé d'acide.¹⁶³

Le premier procédé, le plus utilisé dans l'industrie, permet d'accéder aux produits désirés en une seule étape. Il consiste à chauffer un mélange d'acide carboxylique en présence d'acide phosphoreux et de trichlorure de phosphore à 100°C pendant plusieurs heures suivie d'une hydrolyse par HCl (schéma 1).

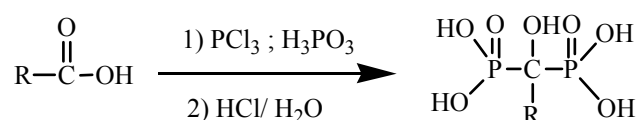


Schéma 1

Les conditions de cette réaction ont été très étudiées. En effet, depuis 1970, plus de cinquante brevets et articles ont été publiés. Les inconvénients de cette méthode sont cependant nombreux. En effet, les conditions opératoires drastiques ne sont pas adaptées à des substrats fragiles et la méthode est inefficace en série aromatique. De plus, l'extraction du bisphosphonate du milieu réactionnel est souvent délicate à mettre en œuvre. Il nécessite l'utilisation de procédés de purification très onéreux.

La seconde procédure est une méthode indirecte qui passe par la synthèse d'esters bisphosphoniques suivi d'une étape de déalkylation. Les α -cétophosphonates sont aisément préparés suivant la réaction de Michaelis Arbuzov, à partir d'un phosphite de structure $\text{P}(\text{OR})_3$ et d'un chlorure d'acide. L'ester bisphosphonique est ensuite normalement obtenu par une réaction de l' α -cétophosphonate avec un dialkylphosphite $\text{HOP}(\text{OR})_2$.

L'étape de déalkylation est réalisée soit par hydrolyse en milieu acide chlorhydrique soit par un traitement au bromotriméthylsilane suivie d'une méthanolyse (schéma 2).

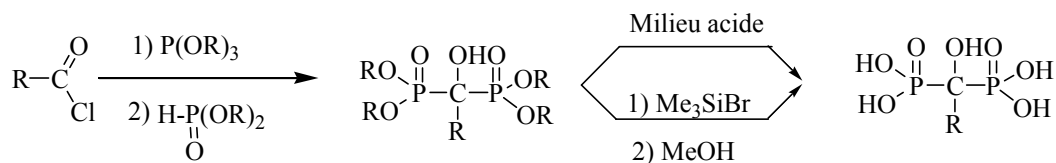


Schéma 2

La synthèse des esters bisphosphoniques fait l'objet d'un programme d'étude approfondie au laboratoire^{164,165}. Industriellement, ce procédé est peu utilisé en raison de la multiplication du nombre d'étapes et le coût engendré pour chaque étape de purification. De plus, les esters bisphosphoniques sont peu stables et se réarrangent immédiatement en phosphonophosphate à haute température ou en milieu basique¹⁶⁶ (schéma 3).

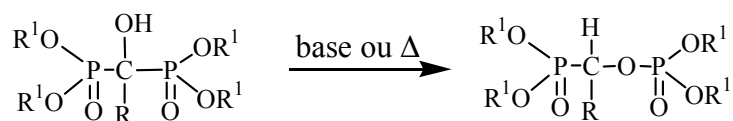


Schéma 3

Nous avons cependant réussi à améliorer sensiblement la synthèse des tetraesters en les préparant en une seule étape à partir du trialkylphosphite et du chlorure d'acide correspondant¹⁶⁷. Mais aucun des deux procédés de synthèse ne permettent d'accéder à des acides bisphosphoniques partiellement estérifiés.

Nous avons développé de nouvelles stratégies de synthèse à partir d'un chlorure d'acide et du tris(triméthylsilyl)phosphite ou d'un phosphite partiellement silylé. Nos premiers résultats ont montré que cette méthode permet de préparer les acides bisphosphoniques¹⁶⁸ mais aussi les monoesters, les diesters et les triesters pour la première fois, en une seule étape dans des conditions douces (schéma 4).

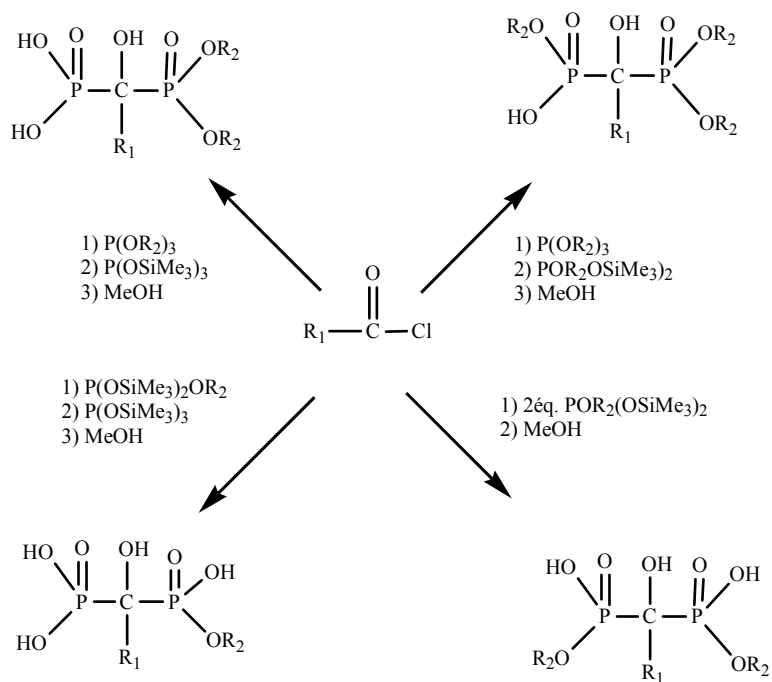


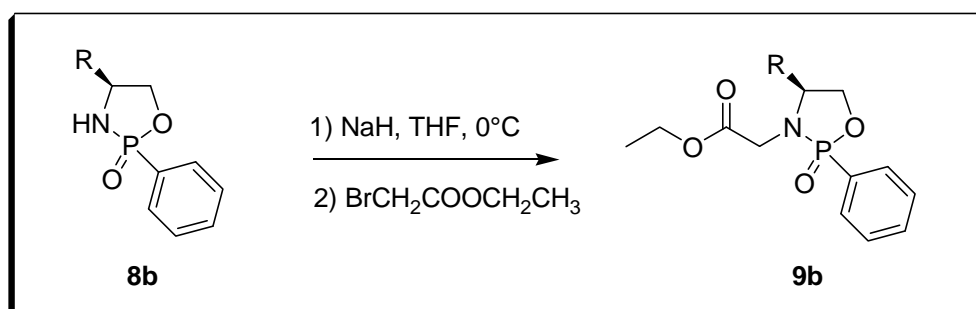
Schéma 4

Nos premiers résultats avec le groupement $\text{R}_2 = \text{Me}$ ont montré que cette méthode est particulièrement efficace. Nous avons obtenu les BPs partiellement estérifiés avec des rendements quasi quantitatifs dans des conditions opératoires très douces. Nous avons pu montrer que notre procédé permet d'accéder aussi bien aux BPs aromatiques qu'aux BPs aliphatiques. Récemment, nous avons montré que cette méthode est aussi applicable à d'autres esters phosphoniques. Nous avons changé la nature de R_2 en remplaçant le groupement méthyl par des groupements éthyl, isopropyl, tétradécyl, phényl, méthoxyphényl.

III-5-2 Réaction d'alkylation.

L'oxazaphospholidin-2-one déprotégée **8b** présente sur l'azote un hydrogène labile, ce qui permet une alkylation par une déhalogénéation sur le bromoacétate d'éthyle en milieu

basique NaH et à 0°C durant une heure, le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique durant une nuit à température ambiante (**Schéma-39**).¹⁶⁹⁻¹⁷¹



**Schéma-39 : Synthèse de 3-ethyl acetate-4-isopropyl-2-phényle
-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.**

Le produit *N*-alkylé est bien révélé à la ninhydrine, il est recueilli sous forme d'une poudre blanche après purification sur colonne de gel de silice. Le tableau 13 illustre les résultats obtenus.

Tableau-13 : Caractéristiques physico-chimiques des oxazaphospholidin-2ones acétylé 9b.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
9b	Valine		45	198-200
9c	phényle		produit insoluble dans le (THF)	X

Le produit **8b** est peu soluble dans le THF et le proton de NH est moins acide, c'est la raison qui semble la plus plausible qui explique le rendement moyen de la réaction.

• Caractérisation

En **IR**, l'alkylation est caractérisée par l'absence de la bande d'absorption du NH d'hétérocycle et l'apparition d'une bande d'absorption de la fonction carbonyle C=O vers 1740 cm^{-1} .

En **RMN^{1H}**, l'apparition de trois nouveaux signaux par rapport au précurseur confirme l'alkylation :

- Un signal des **3H** de méthyle vers 1.18 ppm.
- Un signal des **2H** de méthylène **CH₂-N** vers 3.43 ppm.
- Un signal des **2H** de méthylène **CH₂-CH₃** vers 3.65 ppm.

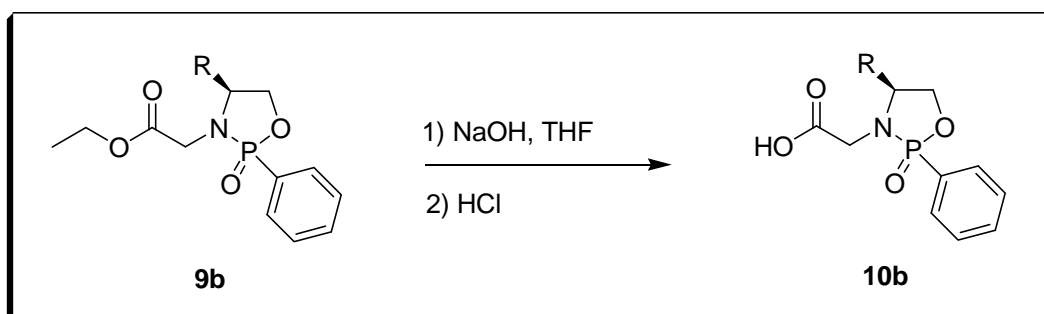
En **RMN^{13C}**, l'alkylation est également confirmée par l'apparition de nouveaux signaux par rapport au précurseur.

- Un signal de groupement C=O vers 172.64ppm.
- Un signal du groupement méthyle vers 14.67ppm.
- Un signal du méthylène vers 49.18 ppm.
- Un signal du méthylène vers 62.46 ppm.

En **SM**, La structure de ce produit est confirmée par l'apparition d'un pic moléculaire d'abondance relative à 100% qui correspond à $[M + H_2O + H]^+$ et aussi le pic $[M + H_2O + Na]^+$.

III-5-3 Réaction de saponification 10.

La saponification de 3-éthyle acétate-4-isopropyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (**9b**) est menée dans une solution de NaOH dans le THF, le mélange est agité durant une nuit à température ambiante, le THF est évaporé et la phase aqueuse est acidifiée par une solution de HCl 6M (**Schéma-40**).



**Schéma-40 : Synthèse de 3- acide acétique-4-isopropyl-2-phenyl
-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.**

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM), montre que le composé de saponification est plus polaire que le composé estérifié.

Il est recueilli avec de bon rendement, il est sous forme de poudre blanche
'Tableau14.

Tableau-14 : Synthèse du composé **10b**.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
10b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	70	208-210

• Caractérisation

En **IR**, la saponification est caractérisée par l'apparition de la bande d'absorption du OH vers 3427cm^{-1} .

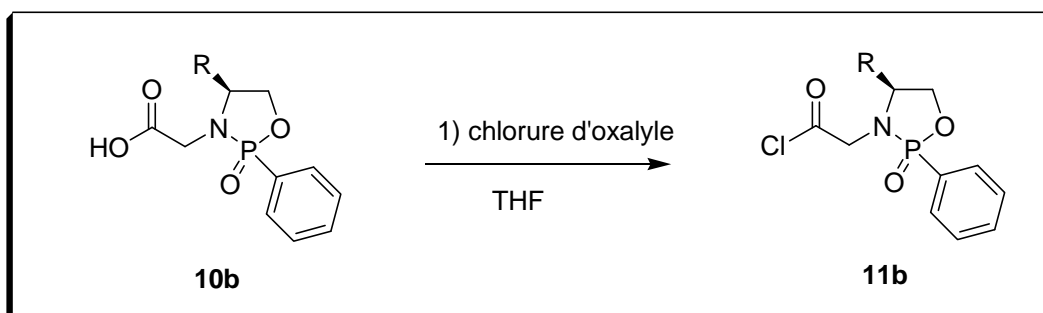
En **RMN¹H**, la forme acide du composé est confirmée par la disparition du signal du système triplet quadruplet (**CH₂CH₃**).

En **RMN¹³C**, la structure de l'acide est confirmée par la disparition des deux signaux du (**CH₂**) et (**CH₃**).

En **SM**, la structure du composé est confirmée par l'apparition du pic moléculaire $[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ d'abondance relative de 100%.

III-5-3-1 Réaction de chalogénéation de l'acide carboxylique 10b.

La chloration de la fonction acide au niveau de produit **10b** est effectuée par le chlorure d'oxalyle dans le THF anhydre à 0°C sous agitation. La réaction est suivie par IR (**Schema-41**).



**Schéma-41 : Synthèse de 3-chlorure d'acyle-4-isopropyl-2-phenyl
-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one.**

Comme le montre le tableau 15, le produit **11b** est obtenu avec un excellent rendement.

Tableau-15 : Synthèse du composé **11b**.

Composé	Acide Aminé	R	Rdt (%)	Point de Fusion (°C)
11b	Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	89	huile

• **Caractérisation**

En **IR**, la chloration est confirmée par la disparition de la bande (OH).

III-5-4 Action du tris(triméthylsilylphosphite sur le chlorure d'acide **11b**

Les essais de couplage de composé **11b** avec le tris (triméthyle silyle) phosphite sont menés à 0°C dans le THF anhydre. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit. L'évolution de la réaction est alors suivie par RMN ^{31}P (**Schéma-42**). Les fractions volatiles sont ensuite évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue est hydrolysée dans 10 mL de méthanol est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit. Après évaporation du méthanol le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice.

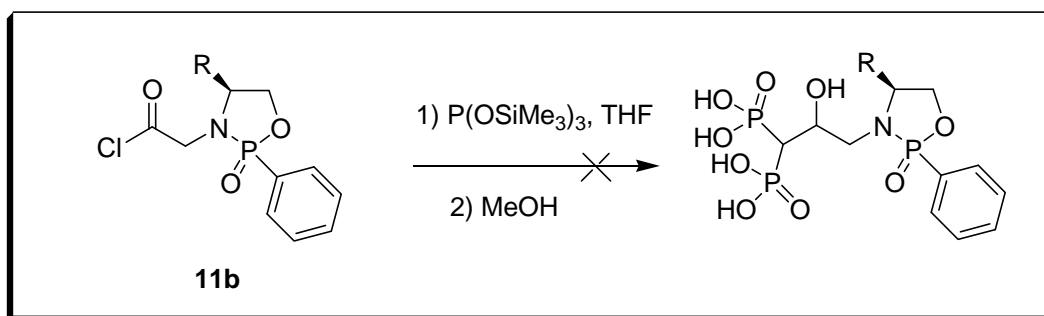


Schéma-42 : Essais de couplage Oxazaphospholidin-2-one-Bis phosphonate.

La réaction de couplage entre les oxazaphospholidin-2-ones et les bisphosphonates a donné un mélange des produits de dégradation, prouvé par RMN ^{31}P , nous avons obtenu plusieurs pics ainsi qu'une quantité du produit de départ qui n'a pas réagi. La solubilité relative du produit de départ dans le THF explique en partie ces résultats. Nous avons tenté par divers moyens la purification du produit brut, tous les essais de purification ont échoué.

Conclusion.

Nous avons pu accéder à une série de nouvelles structures hétérocycliques phosphorylés à cinq chaînons protégés au niveau d'atome d'azote par différents groupements protecteurs tels que le groupement benzyle (Bn), le butyloxycarbonyle (Cbz) et le *tert*-butyloxycarbonyle (Boc). Nous avons également réussi à cliver le groupement (Boc) en milieu acide, la régénération d'un site nucléophile sur l'atome d'azote nous a permis de valoriser ce site par des réactions d'alkylation, de saponification et de chloration.

La condensation oxazphospholidin-2ones – bisphosphonates n'a pas donné les résultats escomptés.

Conclusion Générale

Le but de notre travail était de synthétiser des oxazaphospholidin-2-ones chirales protégées par différents agents protecteurs au niveau d'atome d'azote. La déprotection génère un site nucléophile sur l'atome d'azote qui peut être le siège de réactions d'alkylation, de saponification et de chloration.

Nous avons présenté, sous forme d'une étude bibliographique, des généralités sur les oxazaphosphorinanes et oxazaphospholidin-2-ones sur le plan de synthèse, de la réactivité et l'activité biologique.

Nous avons présenté successivement une étude bibliographique sur les principales méthodes de synthèse, la réactivité des oxazaphospholidin-2-ones et une étude approfondie sur la chimie des groupements protecteurs.

Sur le plan de la synthèse, avons pu accéder à partir des acides aminés à une série d'hétérocycles phosphorylés chiraux protégés par différents groupements protecteurs Bn, Cbz et Boc au niveau d'atome d'azote. L'hétérocycle protégé par le Bn et Cbz est obtenu en quatre étapes : estérification; benzylation, réduction, et condensation à partir d'acide aminé et le PPDC par deux voies parallèles et convergentes, ainsi nous avons obtenu les oxazaphospholidin-2-ones protégés par le Cbz et Boc en trois étapes : réduction, protection par le Cbz ou Boc et cyclisation à partir d'acides aminés et le PPDC.

Nous avons aussi montré, la difficulté de la déprotection des groupements Bn et Cbz, en mettant à profit plusieurs méthodes telles que l'hydrogénation catalytique sur Pd/C10%, Pd(OH)₂/C et oxygénation. Les tentatives de la déprotection des oxazaphospholidin-2-ones n'ont pas abouti.

Nous avons aussi montré la fragilité de la déprotection du groupement Boc d'hétérocycles phosphorylés en milieu acide TFA qui génère un site électrophile sur lequel on peut faire plusieurs réactions.

Les oxazaphospholidin-2-one déprotégées sont des excellents intermédiaires dans des diverses réactions notamment, l'alkylation, la saponification et la chloration.

Les structures des hétérocycles phosphorylés ont été confirmées par des analyses par diffraction aux rayons-X. Cette étude a montré que le phosphore est introduit dans ces hétérocycles en deux positions d'attaque ce qui nous a permis d'obtenir :

- Un mélange racémique pour le composé **4a**
- Un seul diastéréoisomère pour le composé **4b**
- Un mélange de deux diastéréoisomères pour le composé **4c**

Pour le produit **4d**, il est obtenu sous forme de poudre jaune avec deux diastéréoisomères, séparés sur colonne de gel de silice.

Toutes les structures des composés préparés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques, infrarouge, RMN du proton, carbone 13 et phosphore et la spectrométrie de masse. Ces méthodes ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

Partie Expérimentale

Conditions générales

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice Merck 60 F₃₅₄ (Art. 5554). Les produits ont été révélés à la lumière UV (245 nm), par la pulvérisation de la ninhydrine en solution à 0,1% dans l'éthanol puis chauffage, soit par le réactif au bleu de molybdène pour la détection des produits contenant du phosphore.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice Merck 60 H (Art. 9385).

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil SMP3.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet 380, les nombres d'ondes sont indiqués en cm^{-1} .

Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés selon la méthode d'ionisation électrospray en mode positif sur les deux appareils (Chip-IT-MS, technologies d'Agilent) ou par (Maldi-TDF Biflex IV, Buker Daltonique). Les échantillons à analyser sont préalablement solubilisés dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 0,1%.

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil 200 MHz et 500 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du CDCl_3 fixé à 7,24 ppm ou DMSO-d_6 fixé à 2,49 ppm pris comme référence interne.

Les spectres de RMN du carbone (RMN¹³C) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil 500 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du TMS pris comme référence interne.

Les spectres de RMN du phosphore (RMN³¹P) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil 200 MHz. L'acide phosphorique (100%) est utilisé comme référence interne pour les spectres ³¹P. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm.

Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est indiquée par une ou (plusieurs) lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Les analyses cristallographiques par diffraction des rayons-X ont été effectuées à température ambiante à l'aide d'un diffractomètre automatique Nonius Kappa CCD, par un faisceau monochromatique correspondant à la raie K α du molybdène. Ces études ont été réalisées en collaboration avec le service de cristallographie. Institut des Substances Naturelles. CNRS à Gif-sur-Yvette.

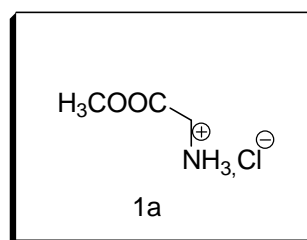
Les réactions nécessitant des conditions anhydres sont réalisées sous atmosphère inerte d'azote ou d'argon.

I-1- Préparation des aminoesters chlorhydrate.

Mode opératoire générale 1

Dans un tricol de 250 mL muni d'une arrivée d'azote et d'un thermomètre on introduit 10 g d'acide aminé de série L en solution dans 125 mL de méthanol anhydre. On additionne, sous agitation magnétique à 0°C, goutte à goutte 2,5 équivalents de chlorure de thionyle (SOCl₂) anhydre. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 30 minutes. Il est ensuite porté au reflux du méthanol durant deux heures. Après évaporation sous vide du solvant et de l'excès de chlorure de thionyle, le produit brut (sous forme d'huile ou de poudre) est repris dans le minimum d'éther on obtient une poudre blanche de chlorhydrate d'ainoester.

Méthyl 2-(chloroamino) acétate (1a).



M = 125.55 [C₃H₈ClNO₂].

Rdt (%) = 99.

R_f = 0.09 (AcOEt-MeOH 96 : 4).

F°C = 180-182.

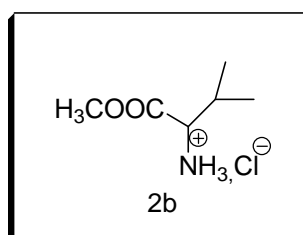
Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 2968 (NH) ; 1757 (C=O) ; 1440 (C-O) ; 1260 (C-N).

RMN ^1H (500Hz, D_2O , δ ppm) : 3.85 (s, 3H, CH_3) ; 3.94 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (500Hz, D_2O , δ ppm) : 40.26 ; 53.56 ; 168.87.

Méthyl 2-(chloroamino)-3-methylbutanoate (1b).



$M = 167.63$ [$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$].

Rdt (%) = 97.

$R_f = 0.27$ (AcOEt-MeOH 96 : 4).

$F^\circ\text{C} = 166-168$.

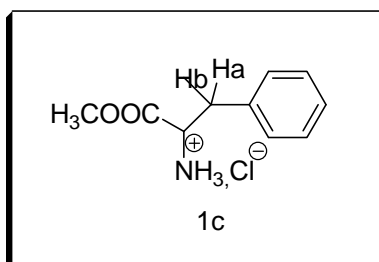
Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1966 (NH) ; 1740 (C=O) ; 1499 (C-O) ; 1242 (C-N).

RMN ^1H (500Hz, D_2O , δ ppm) : 1.04-1.07 (m, 6H, 2x $\text{CH}_{3\text{iPr}}$) ; 2.36-2.39 (m, 1H, CH_{iPr}) ; 3.87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$) ; 4.05 (l, 1H, C^*H).

RMN ^{13}C (500Hz, D_2O , δ ppm) : 17.16 ; 17.46 ; 29.44 ; 53.56 ; 58.52 ; 170.52.

Méthyl 2-(chloroamino)-3-phenylpropanoate (1c).



M = 215.68 [C₁₀H₁₄ClNO₂].

Rdt (%) = 99.

R_f = 0.26 (AcOEt-MeOH 96 : 4).

Aspect : Poudre blanche.

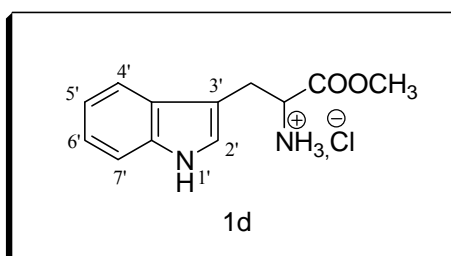
F°C = 216-218.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 2851 (NH) ; 1747 (C=O) ; 1582 (C=C) ; 1496 (C-O) ; 1242 (C-N).

RMN ¹H (500Hz, D₂O, δ ppm) : 3.25 (dd, 1H, CH_a, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 3.35 (dd, 1H, CH_b, ³J_{H-H} = 6 Hz) ; 3.85 (s, 3H, CH₃) ; 4.45 (t, 1H, C*H, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 7.25 (d, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 7.34-7.41 (m, 3H, H_m, et H_p).

RMN ¹³C (500Hz, D₂O, δ ppm) : 35.71 ; 53.73 ; 54.25 ; 128.28 ; 129.44 ; 129.56 ; 133.87 ; 170.20.

Méthyl 2-(chloroamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate (1d).



M = 254.71 [C₁₂H₁₅ClN₂O₂].

Rdt (%) = 99.

R_f = 0.25 (AcOEt-MeOH 96 : 4).

F°C = 160-162.

Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 2999 (NH_{cycle}) ; 2951 (N-H) ; 1748 (C=O) ; 1578 (C=C) ; 1438 (C-O) ;
1229 (C-N).

RMN ¹H (D₂O, δ ppm) : 3.40-3.46 (m, 2H, CH₂-C*) ; 3.80 (s, 3H, CH₃) ; 4.42 (t, 1H, C*H, ³J_{H-H} = 5.5 Hz) ; 7.18-7.20 (m, 1H, CH₂') ; 7.26-7.29 (m, 2H, H₅', H₆') ; 7.55 (d, 1H, H₄', ³J_{H-H} = 8 Hz) ; 7.63 (d, 1H, H₇', ³J_{H-H} = 8Hz).

RMN ¹³C (D₂O, δ ppm) : 25.78 ; 53.44 ; 53.72 ; 106.10 ; 112.22 ; 118.20 ; 119.74 ; 122.38 ;
125.54 ; 126.54 ; 136.43 ; 170.56.

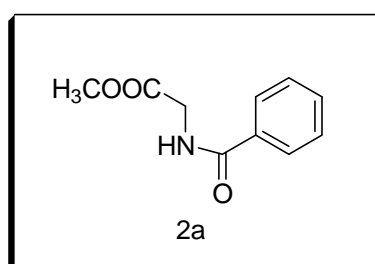
I-2- Préparation des aminoesters *N*- benzoylés.

Mode opératoire générale 2.

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 10 g d' aminoester chlorhydrate dans 80 mL de chloroforme à 0°C sous agitation. On additionne, successivement goutte à goutte, à 0°C 2 équivalents d' une solution K₂CO₃ dans 70 mL d' eau, et 1 équivalent de chlorure de benzoyle dans 10 mL de chloroforme. La solution bi-phasique est laissée sous agitation à température ambiante pendant trois heures. La phase organique est séparée et la phase aqueuse puis extraite deux fois par le chloroforme. Les fractions organiques sont réunies puis séchées sur Na₂SO₄ anhydre. L' aminoester *N*-benzoylé est recueilli sous forme solide après évaporation du solvant sous pression réduite.

Observation : La CCM montre l'apparition d'un produit moins polaire, visible en UV et n'est pas révélée à la ninhydrine.

Methyl-2-(benzamido)acetate (2a).



M = 193.07 [C₁₀H₁₁NO₃].

Rdt (%) = 75.

R_f = 0.36 (DCM- AcOEt 90 : 10).

F°C = 83-85.

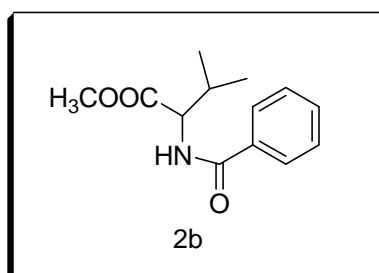
Aspect : Poudre rose.

IR (KBr, v cm⁻¹) : 3270 (NH) ; 1732 (C=O_{ester}) ; 1632 (C=O_{amide}) ; 1576 (C=C) ; 1492 (C-O) ; 1253 (C-N).

RMN ¹H (500Hz, CDCl₃, δ ppm) : 3.77 (s, 3H, CH₃) ; 4.23 (d, 2H, CH₂, ³J_{H-H} = 4.5 Hz) ; 6.67 (l, 1H, NH) ; 7.42 (t, 2H, **H_m**, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.49 (t, 1H, **H_p**, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.79 (d, 2H, **H_o**, ³J_{H-H} = 7.5 Hz).

RMN ¹³C (500Hz, CDCl₃, δ ppm) : 41.92 ; 52.69 ; 127.26 ; 128.83 ; 132.03 ; 133.89 ; 167.63 ; 170.73.

Méthyle-2-(benzamido)-3-methybutanoate(2b).



M = 235.12 [C₁₃H₁₇NO₃].

Rdt (%) = 83.

R_f = 0.51 (DCM- AcOEt 90 : 10).

F°C = 113-115.

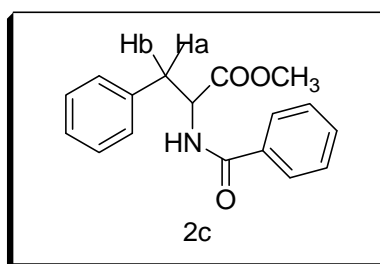
Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, v cm⁻¹) : 3347 (NH) ; 1740 (C=O) ester ; 1642 (C=O) amide ; 1521(C=C); 1490 (C-O) ; 1243 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.96 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 0.99 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 2.22-2.29 (m, 1H, CH_{iPr}) ; 3.75 (s, 3H, CH₃-O) ; 4.75-4.78 (m, 1H, C*H) ; 6.59 (d, 1H, NH, ³J_{H-H} = 7.5) ; 7.42 (t, 2H, H_m, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.49 (t, 1H, H_p, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.79 (d, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 7 Hz).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 18.14 ; 19.18 ; 31.86 ; 52.44 ; 57.58 ; 127.24 ; 128.83 ; 131.93 ; 134.39 ; 167.44 ; 172.86.

Methyl-2-(benzamido)-3-phenylpropanoate(2c).



M = 283.12 [C₁₇H₁₇NO₃].

Rdt (%) = 82.

R_f = 0.56 (DCM- AcOEt 90 : 10).

F°C = 77-79.

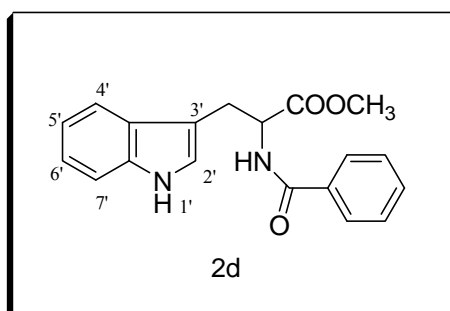
Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3316(NH) ; 1754 (C=O_{ester}) ; 1641 (C=O_{amide}) ; 1579 (C=C) ; 1492 (C-O) ; 1217 (C-N).

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.19 (dd, 1H, CH_a, ³J_{H-H} = 3,1 Hz , ³J_{H-H} = 5 Hz) ; 3.27 (dd, 1H, CH_b, ³J_{H-H} = 3,2 Hz, ³J_{H-H} = 5.5 Hz) ; 3.74 (s, 3H, CH₃-O) ; 5.05-5.08 (m, 1H, C*H) ; 6.56 (d 1H, NH, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 7.11 (d, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 7.22-7.28 (m, 3H, H_m, et H_p) ; 7.39 (t, 2H, H_m, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.48 (t, 1H, H_p, ³J_{H-H} = 7.2 Hz) ; 7.50 (d, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 7.5 Hz).

RMN ¹³C (500MHz, CDCl₃, δ ppm) : 38.10 ; 52.62 ; 53.71 ; 127.20 ; 127.40 ; 128.83 ; 129.54 ; 131.98 ; 133.67 ; 134.09 ; 136.03 ; 167.02 ; 172.26.

Methyl-2-(benzamido)-3-(1H-indol-3yl)propanoate(2d).



M = 322.13 [C₁₉H₁₈N₂O₃].

Rdt (%) = 75.

R_f = 0.24 (DCM- AcOEt 90 : 10).

F°C = 121-123.

Aspect : Poudre jaune.

IR (KBr , ν cm⁻¹) : 3415 (NH_{amide}) ; 3012 (NH_{cycle}) ; 1739 (C=O ester) ; 1650 (C=O_{amide}) ; 1520 (C=C) ; 1486 (C-O) ; 1215 (C-N).

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.39-3.48 (m, 2H, CH₂-C*H) ; 3.69 (s, 3H, CH₃-O) ; 5.12-5.15 (m, 1H, C*H) ; 6.70 (d, 1H, CH₂' , ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.06 (t, 1H, H₆' , ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.14 (t, 2H, H₅' , ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.33 (d, 1H, H₄' , ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.35 (t, 2H, H_m, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.43 (t, 1H, H_p, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.53 (d, 1H, H₇' , ³J_{H-H} = 8 Hz) ; 7.66 (d, 1H, H_o, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 8.08 (d, 1H, NH, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 8.31 (s, 1H, NH_(cycle)).

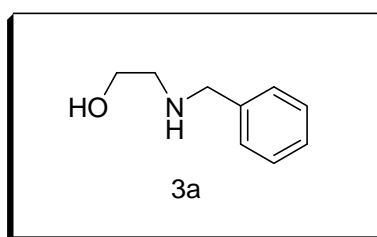
RMN ¹³C (500MHz, CDCl₃, δ ppm) : 27,85 ; 52,70 ; 54,07 ; 109,66 ; 111,94 ; 118,68 ; 119,76 ; 122,32 ; 123,59 ; 127,40 ; 128,70 ; 130,30 ; 132,12 ; 133,88 ; 136,66 ; 167,83 ; 172,85.

I-3- Préparation des aminoalcools N- Benzoyles.

Mode opératoire générale 3.

Dans un tricol muni d'une arrivée d'azote et d'un thermomètre on introduit 3,5 équivalents d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 100 mL de THF anhydre à 0°C et sous agitation, 1 équivalent d'ainoester Benzoyle en solution dans 40 mL de THF anhydre est additionné goutte à goutte, puis la solution est chauffée à reflux du THF pendant 4 heures. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace et le complexe de lithium est détruit lentement par addition du mélange THF-eau (4:1). Le mélange résultant est agité pendant une heure à température ambiante puis filtré sur célite. Le filtrat est évaporé, l'huile obtenue est diluée dans l'acétate d'éthyle, séché sur MgSO₄ puis filtrée est évaporée sous vide.

2-(benzylamino)ethanol (3a).



M = 151.1 [C₉H₁₃NO].

Rdt (%) = 96.

R_f = 0.16 (AcOEt-MeOH 80 : 20).

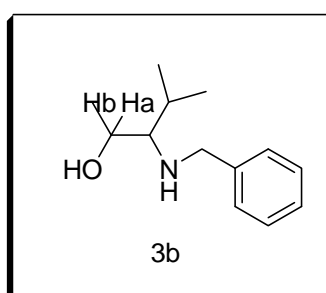
Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3206 (OH) ; 3028 (NH) ; 1495 (C-O) ; 1217 (C-N).

RMN ^1H : (500 MHz CDCl_3 , δ ppm) : 2.72 (s, 2H, OH, NH) ; 2.78 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$ Hz) ; 3.64 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz) ; 3.80 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 7.28-7.33 (m, 5H, C_6H_5).

RMN ^{13}C : (500 MHz CDCl_3 , δ ppm) : 50.59 ; 53.49 ; 60.80 ; 127.59 ; 128.55 ; 128.80 ; 139.37.

2-(benzylamino)-3-methylbutan-1-ol (3b).



$M = 193.15$ [$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$].

Rdt (%) = 91.

$R_f = 0.58$ (AcOEt-MeOH 80 : 20).

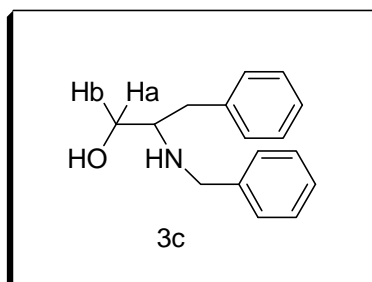
Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3330 (OH) ; 2958 (NH) ; 1455 (C=C) ; 1387 (C-O) ; 1043 (C-N).

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) δ : 0.90 (d, 3H, $\text{CH}_{3\text{Pr}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) ; 0.96 (d, 3H, $\text{CH}_{3\text{Pr}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) ; 1.82-1.89 (m, 1H, CH_{Pr}) ; 2.17 (s, 2H, OH, NH) ; 2.44-2.47 (m, 1H, C^*H) ; 3.36 (dd, 1H, CH_a , $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz) ; 3.63 (dd, 1H, CH_b , $^3J_{\text{H-H}} = 4.5$ Hz) ; 3.75 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $^3J_{\text{H-H}} = 12.5$ Hz) ; 7.22-7.26 (m, 1H, H_p) ; 7.29-7.33 (m, 4H, H_o , H_m).

RMN ^{13}C : (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) δ : 18.66 ; 19.84 ; 29.04 ; 51.59 ; 60.61 ; 64.08 ; 127.39 ; 128.41 ; 128.75 ; 140.58.

2-(benzylamino)-3-phenylpropan-1-ol (3c).



M = 241.15 [C₁₆H₁₉NO].

Rdt (%) = 98.

R_f = 0.66 (AcOEt-MeOH 80 : 20).

F°C = 59-61.

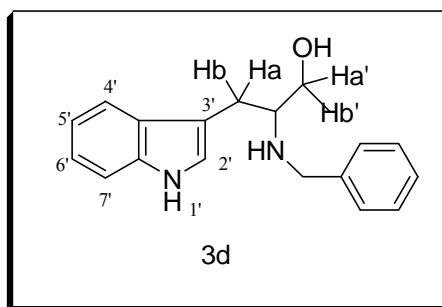
Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3412 (OH) ; 3057 (NH) ; 1494 (C=C) ; 1452 (C-O) ; 1114 (C-N)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.25 (s, 2H, OH, NH) ; 2.76-2.87 (m, 2H, CH₂-Ph) ; 2.96-3.00 (m, 1H, C*H) ; 3.38 (dd, 1H, CHa, ³J_{H-H} = 5.5 Hz) ; 3.67 (dd, 1H, CHb, ³J_{H-H} = 5 Hz) ; 3.80 (s, 2H, CH₂-N) ; 7.19 (d, 2H, Ho, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.23 (d, 2H, Ho, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.27 (t, 2H, Hp, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 7.27 (t, 4H, Hm, ³J_{H-H} = 7.2 Hz).

RMN ¹³C : (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 38.31 ; 51.33 ; 59.59 ; 62.69 ; 126.71 ; 127.37 ; 128.29 ; 128.74 ; 128.84 ; 129.47 ; 138.69 ; 140.20.

2-(Benzylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propan-1-ol (3d).



M = 280.16 [C₁₈H₂₀N₂O].

Rdt (%) = 74.

R_f = 0.53 (AcOEt-MeOH 80 : 20).

F°C = 94-96.

Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3423 (OH) ; 2916 (NH) ; 2854 (NH) cycle ; 1495 (C=C) ; 1454 (C-O) ; 1230 (C-N).

RMN ¹H : (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.29 (s, 2H, OH, NH) ; 2.93 (dd, 1H, CHa, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 3.00 (dd, 1H, CHb, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 3.10-3.14 (m, 1H, C*H) ; 3.43 (dd, 1H, CHa', ³J_{H-H} = 5 Hz) ; 3.70 (dd, 1H, CHb', ³J_{H-H} = 4 Hz) ; 3.80 (s, 2H, CH₂-N) ; 7.00 (s, 1H, CH₂') ; 7.09 (t, 1H, Hp, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.18-7.26 (m, 6H, H5', H6', Ho, Hm) ; 7.34 (d, 1H, H4', ³J_{H-H} = 8 Hz) ; 7.50 (d, 1H, H7', ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 8.04 (s, 1H, NH_(cycle)).

RMN ¹³C : (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 27.49 ; 51.30 ; 58.40 ; 62.70 ; 111.41 ; 112.35 ; 118.99 ; 119.72 ; 122.43 ; 122.89 ; 127.46 ; 127.51 ; 128.38 ; 128.69 ; 136.58 ; 136.58.

I-4- Synthèse des oxazaphospholidin-2-one protégée par une fonction benzyle.

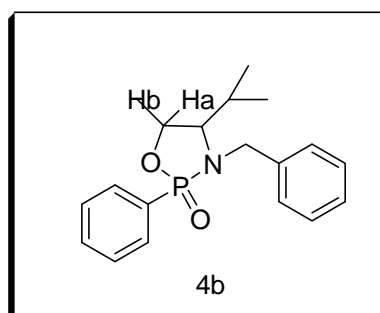
La cyclisation des aminoalcools *N*-benzylés sont préparés selon deux méthodes :

Première méthode :

Mode opératoire générale (4b, 4c).

Dans un tricol de 500 mL muni d'une entrée d'azote, d'un thermomètre, et d'une ampoule à brome, on introduit goutte à goutte à 1 équivalent d'aminoalcool protégé par le groupement benzyle, dans 150 mL de toluène anhydre, 2 équivalents d'une solution de pyridine dissoute dans 40 mL de toluène. La réaction est menée à la température (6-10°C) pendant 5 minutes, ensuite on ajoute 1,1 équivalent de PPDC dans 5 mL de toluène sont ajoutés goutte à goutte. Après une heure d'agitation, par petits volumes 2 équivalents de pyridine dans 25 mL de toluène. Le milieu réactionnel est laissé pendant 24 heures à température ambiante, puis lavé avec (3x100mL) d'eau, (2x50mL) HCl (3M) et (2x50mL) NaOH (3M). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide, Le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice, puis recristallisé dans le mélange éther-hexane (1 : 3).

(2S, 4S) 3-Benzyl-4-isopropyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (4b).



M = 315.14 [C₁₈H₂₂NO₂P].

Rdt (%) = 44.

R_f = 0.22 (DCM-AcOEt 80 : 20).

F°C = 127-129.

Aspect : crystal.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1488 (C=C) ; 1454 (C-O) ; 1242 (P=O) ; 1003 (P-O).

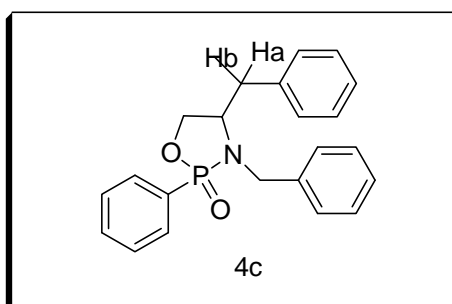
RMN ³¹P (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 34.47.

MS (ESI⁺, m/z) (MH⁺, 100) : 316.2.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.83 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 1.03 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 2.05-2.10 (m, 1H, CH_{iPr}) ; 3.40-3.45 (m, 1H, C*H) ; 3.99 (dd, 1H, CH_a, ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 4.11 (dd, 1H, CH_b, ³J_{H-H} = 9 Hz) ; 4.28-4.36 (m, 2H, CH₂-N) ; 6.99-7.01 (m, 2H, H_o) ; 7.17-7.19 (m, 3H, H_m, et H_p) ; 7.41-7.45 (m, 2H, H_m) ; 7.52 (t, 1H, H_p, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 7.78 (dd, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 7,5 Hz).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 14.75 ; 19.06 ; 27.21 ; 46.08 ; 61.10 ; 66.68 ; 127.68 ; 128.59 ; 128.66 ; 128.78 ; 132.42 ; 132.51 ; 132.59 ; 137.00.

(2SR, 4S) 3,4-Dibenzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (4c).



M = 363 [C₂₂H₂₂NO₂P].

Rdt (%) = 57.

R_f = 0.44 (DCM-AcOEt 80 : 20).

F°C = 82-84.

Aspect : Crystal.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1495 (C=C) ; 1454 (C-O) ; 1243 (P=O) 1016 (P-O).

RMN ³¹P (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 34.39 ; 35.76.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.58 (dd, 1H, CH_a, ³J_{H-H} = 10 Hz) ; 2.70 (dd, 1H, CH_b, ³J_{H-H} = 11 Hz) ; 3.59-3.68 (m, 1H, C*H) ; 3.98-4.05 (m, 2H, CH₂-N) ; 4.25-4.28 (m, 2H, CH₂-O) ; 6.97 (d, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 7.02 (d, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 7.20-7.26 (m, 4H, H_m) ; 7.30 (t, 2H, H_p, ³J_{H-H} = 7.2 Hz) ; 7.54(t, 2H, H_m, ³J_{H-H} = 7.2 Hz) ; 7.79-7.85(m, 3H, H_o et H_p).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) δ : 38.2 , 39.2 ; 46.2 , 47.2 ; 57.4 , 58.3 ; 69.8 , 70.9 ; 127.1 127.2; 127.9 , 128.0 ; 128.5 , 128.7 ; 128.8 , 129.0 ; 129.3 , 129.4 ; 130.6 ; 131.1 ; 132.4 ; 132.5 , 132.7 ; 136,6 ; 136.9 ; 137.2.

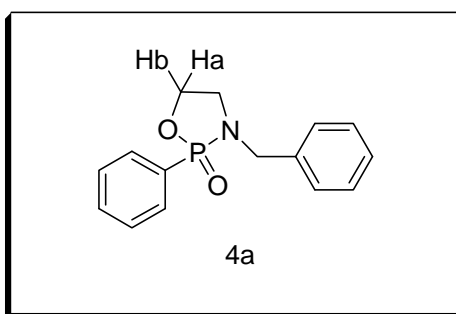
MS (ESI⁺, m/z) ([M +H₂O+H]⁺, 100) : 382.2.

Deuxième méthode :

Mode opératoire générale (4a, 4d).

Dans un tricol de 250 mL muni d'une entrée d'azote, et d'une ampoule à brome, on introduit successivement goutte à goutte à 1 équivalent d'aminoalcool *N*-protégé dans 100 mL de DCM anhydre, 4,7 équivalents de TEA et 1 équivalent de PPDC. La réaction est laissée sous agitation durant 2 heures à température ambiante. La solution est ensuite évaporée sous vide. On récupère un solide jaune clair, ensuite le produit désiré est extrait à l'éther (50 mL), le sel de triéthylammonium est filtré sur fritté et lavé avec l'éther. La solution est évaporée sous vide. L'huile jaune obtenue est ensuite séchée sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice, puis recristallisé dans le mélange éther-hexane (1 : 3).

3-Benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (4a).



M = 273. 09 [C₁₅H₁₆NO₂P].

Rdt (%) = 74.

R_f = 0. 16 (DCM-AcOEt : 80 : 20).

F°C = 78-80.

Aspect : Crystal.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1453 (C=C) ; 1438 (C-O) ; 1229 (P=O) ; 1024 (P-O).

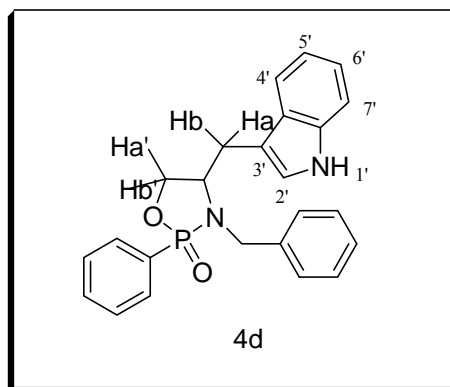
RMN ^{31}P (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 33.6.

MS (MLDI $^+$, m/z) ($[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100) : 292.16.

RMN ^1H (500MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.24-3.37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 4.01 (dd, 1H, CHa , $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz) ; 4.13 (dd, 1H, CHb , $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz) ; 4.30-4.35 (m, 1H, CH-Ph) ; 4.46-4.52 (m, 1H, CH-Ph) ; 7.20-7.27 (m, 5H, C_6H_5) ; 7.44-7.47 (m, 2H, Ho) ; 7.53 (t, 1H, Hp , $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) ; 7.79 (dd, 2H, Hm , $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz).

RMN ^{13}C (500MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 46.80 ; 48.83 ; 65.83 ; 127.83 ; 128.44 ; 128.70 ; 128.76 ; 128.83 ; 132.51 ; 132.59 ; 137.12.

3-Benzyl-4-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (4d). (T₁)



M = 402.15 [$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$].

Rdt (%) = 37.

R_f = 0.26 (DCM-AcOEt 80 : 20)

F $^\circ\text{C}$ = 85-87.

Aspect : Crystal.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 2920 (NH) ; 1494 (C=C) ; 1438 (C-O) ; 1223 (P=O) ; 1027 (P-O).

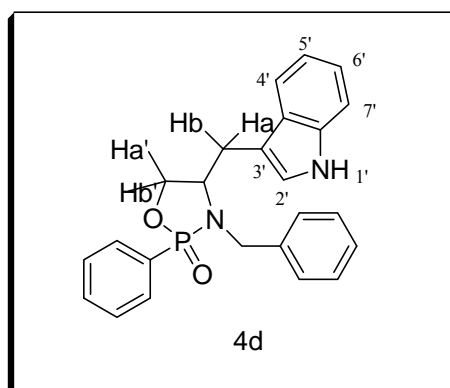
RMN ^{31}P (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 36.01.

MS (MLDI $^+$, m/z) ($[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100) : 421.17.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.73 (dd, 1H, **CHa**, $^3J_{\text{H-H}} = 10$ Hz) ; 3.21 (dd, 1H, **CHb**, $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz) ; 3.76-3.82 (m, 1H, **C*H**) ; 4.03-4.14 (m, 2H, **CH₂-N**) ; 4.26 (dd, 1H, **CHa'**, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz) ; 4.42 (dd, 1H, **CHb'**, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Hz) ; 6.87 (s, 1H, **CH₂'**) ; 6.99 (t, 1H, **H_p**, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) ; 7.10 (d, 2H, **H_o**, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz) ; 7.14 (t, 2H, **H_m**, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz) ; 7.26-7.33 (m, 4H, **H_{6'}**, **H_{7'}**, **H_{8'}**, **H_{9'}**) ; 7.44-7.49 (m, 2H, **H_m**) ; 7.55 (t, 1H, **H_p**, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5\text{Hz}$) ; 7.87 (dd, 2H, **H_o**, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz) ; 8.27 (s, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 28.67 ; 47.16 ; 56.06 ; 70.36 ; 110.53 ; 111.54 ; 118.59 ; 119.76 ; 122.54 ; 122.64 ; 127.23 ; 127.99 ; 128.72 ; 128.87 ; 129.04 ; 129.87 ; 131.27 ; 132.43 ; 136.48 ; 136.95.

3-Benzyl-4-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (4d). (T_2)



M = 402.15 [$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$].

Rdt (%) = 35.

R_f = 0.14 (DCM-AcOEt 80 : 20).

F°C = 80-82.

Aspect : Crystal.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 2921 (NH) ; 1494 (C=C) ; 1438 (C-O) ; 1226 (P=O) ; 1027 (P-O)

RMN ^{31}P (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 35.26.

MS (MLDI $^+$, m/z) ($[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100) : 421,17.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.87 (dd, 1H, **CHa**, $^3J_{\text{H-H}} = 11$ Hz) ; 3.35 (dd, 1H, **CHb**, $^3J_{\text{H-H}} = 3$ Hz) ; 3.74-3.82 (m, 1H, **C*H**) ; 4.15 (dd, 1H, **CHa'**, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz) ; 4.28 (s, 2H, **CH₂-Ph**) ; 4.32 (dd, 1H, **CHb'**, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz) ; 6.99 (s, 1H, **CH2'**) ; 7.06 (d, 2H, **Ho**, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz) ; 7.15 (t, 3H, **Hm**, **Hp**, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) 7.27-7.30 (m, 3H, **H5'**, **H6'**, et **H7'**) ; 7.31 (d, 1H, **H4'**, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz) ; 7.44-7.47 (m, 2H, **Hm**) ; 7.54 (t, 1H, **Hp**, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) ; 7.82 (dd, 2H, **Ho**, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz) ; 8.37 (s, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 27.90 ; 46.19 ; 56.49 ; 71.45 ; 111.01 ; 111.59 ; 118.59 ; 119.62 ; 122.38 ; 122.96 ; 127,18; 127.94 ; 128.56 ; 128.76 ; 128.89 ; 129.40 ; 130.77 ; 132.65 ; 136.53 ; 137.17.

II-1- Préparation des β -aminoalcools.

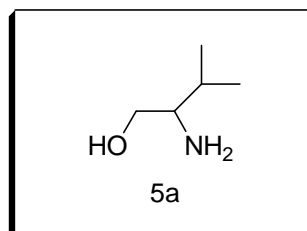
Mode opératoire générale 5.

Dans un tricol de 500 mL muni d'une arrivée d'azote et d'un thermomètre, on introduit 1 équivalent d'acide aminé de série L, et 2,4 équivalents de NaBH_4 en solution dans 150 mL de THF anhydre, sous agitation magnétique à 0°C, puis on additionne, goutte à goutte, 1 équivalent d'une solution d'iode dissoute dans le même solvant à 0°C. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures puis

refroidit à température ambiante. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

Le traitement consiste à ajouter un volume de méthanol à la réaction jusqu'à ce que le mélange devienne clair. Après 30 minutes d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite, on obtient une pâte blanche qui est dissoute dans une solution aqueuse de KOH (20%) pour détruire l'excès d'hydrure. Le mélange est laissé sous agitation pendant 4 heures à température ambiante, ensuite la phase organique est extraite plusieurs fois par l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le produit recueilli est recristallisé dans l'hexane pour conduire à un solide blanc avec un bon rendement.

2-Amino-3-méthylbutan-1-ol (5a).



M = 103 [C₅H₁₃NO].

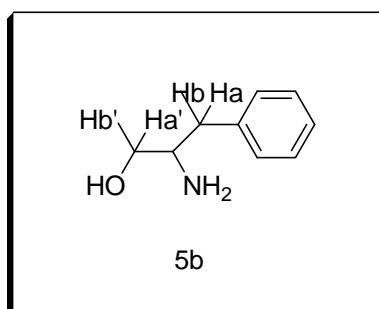
Rdt (%) = 83.

Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, v cm⁻¹) : 3430 (OH) ; 3360 (NH).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.90-0.94 (m, 6H, 2x CH₃) ; 1.53-1.60 (m, 1H, CH_{IPr}) ; 2.23-2.39 (l, 3H, OH, NH₂) ; 2,57 (l, 1H, C*H) ; 3.25-3.34 (m, 1H, CH-O) ; 3.64-3.67 (m, 1H, CH-O).

2-Amino-3-phenylprop-1-ol (5b).



M = 151 [C₉H₁₃NO].

Rdt (%) = 86.

Aspect : Poudre blanche.

F°C = 63-65.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3450 (OH) ; 3340(NH).

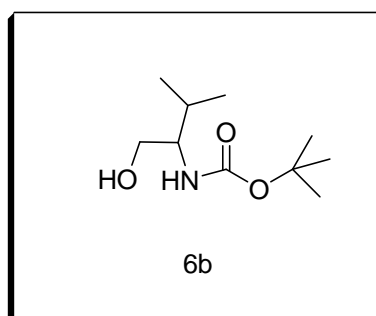
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.58 (l, 2H, NH₂) ; 2.54 (dd, 1H, CHa, ³J_{H-H} = 8.5 Hz) ; 2.81 (dd, 1H, CHb, ³J_{H-H} = 5 Hz) ; 3.08-3.22 (m, 1H, C*H) ; 3.41 (dd, 1H, CHa', ³J_{H-H} = 7 Hz) ; 3.66 (dd, 1H, CHb', ³J_{H-H} = 3.5 Hz) ; 7.18-7.35 (m, 5H, C₆H₅).

II-2- Synthèse d'aminoalcools protégés par le butyloxy carbonyle (Boc).

Mode opératoire générale 6.

Dans un tricol de 250 mL muni d'une arrivée d'azote on introduit 1 équivalent d'aminoalcool dissout dans le DCM anhydre, on ajoute goutte à goutte successivement 2 équivalents de TEA, et un équivalent de (Boc)₂O dissout dans le DCM anhydre, à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par CCM.

Tert-butyl 1-hydroxy-3- méthylbutan-2-yl carbamate (6b).



M = 189 [C₁₀H₂₁NO₃].

Rdt (%) = 94.

R_f = 0.63 (DCM-AcOEt 70 : 30).

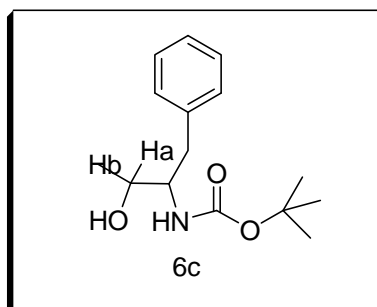
Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3450 (OH) ; 2970 (NH) ; 1691 (C=O) ; 1477 (C-O) ; 1265 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.90 (d, 3H , CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 6.5Hz) ; 0.92 (d, 3H , , CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 6.5Hz) ; 1.41 (s, 9H, , 3xCH_{3tBu}) ; 1.78-1.82 (m, 1H , CH_{iPr}) ; 2.52 (s, 1H , OH) ; 3.40 (l, 1H , C*H) ; 3.55-3.58 (m, 1H , CH-O) ; 3.65-3.70 (m, 1H , CH-O) ; 4.66 (s, 1H , NH).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 18.68 ; 19.68 ; 28.56 ; 29.53 ; 58.29 ; 64.44 ; 79.74 ; 157.07.

Tert-butyl 1-hydroxy-3-phenylpropan-2-ylcarbamate (6c).



M = 251 [C₁₄H₂₁NO₃].

Rdt (%) = 78.

R_f = 0.41 (DCM-AcOEt 70 : 30).

F°C = 91-93.

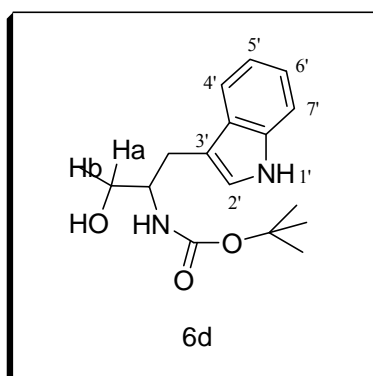
Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3355 (OH) ; 2962 (NH) ; 1686 (C=O) ; 1527 (C=C) ; 1444 (C-O) ; 1251 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.39 (s, 9H, 3xCH₃_{tBu}) ; 2.24 (s, 1H, OH) ; 2.82 (d, 2H, CH₂-Ph, ³J_{H-H} = 7.5Hz) ; 3.53 (dd, 1H, CHa, ³J_{H-H} = 5 Hz) ; 3.64 (dd, 1H, CHb, ³J_{H-H} = 4 Hz) ; 3.85 (l, 1H, C*H) ; 4.77 (s, 1H, NH) ; 7.19-7.30 (m, 5H, C₆H₅).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 28.53 ; 37.66 ; 53.92 ; 64.55 ; 79.91 ; 126.73 ; 128.76 ; 129.50 ; 138.03 ; 142.29.

Tert-butyl 1-hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)propan-2-ylcarbamate (6d).



M = 290 [C₁₆H₂₂N₂O₃].

Rdt (%) =71.

R_f = 0.52 (DCM-AcOEt 70 : 30).

F°C = 115-117.

Aspect : Poudre blanche.

IR (KBr, ν cm⁻¹) :3420 (OH) ; 2980 (NH); 2949 (NH_{cycle}); 1527(C=C) ; 1527 (C=O) ; 1457 (C-O) ; 1248 (C-N).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.38 (s, 9H, 3xCH₃_{tBu}) ; 2.85 (dd, 1H, CHa, ³J_{H-H} = 6,2 Hz) ; 2.99 (dd, 1H, CHb, ³J_{H-H} = 6,2 Hz) ; 3.40-3.59 (m, 2H, CH₂-O) ; 3.86 (l, 1H, C*H) ; 6.98 (d, 1H, CH₂', ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 7.07 (t, 2H, H5', H6', ³J_{H-H} = 7Hz) ; 7.31 (d,1H, H7', ³J_{H-H} = 8 Hz) ; 7.61 (d,1H, H4', ³J_{H-H} = 8 Hz).

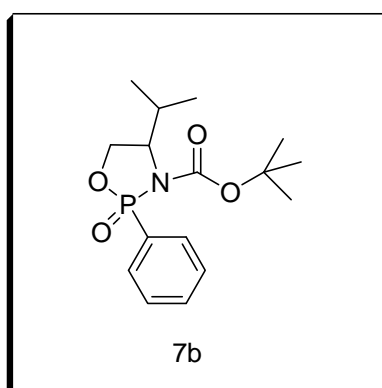
RMN ¹³C (500 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 28.18 ; 28.49 ; 28.90 ; 48.64 ; 54.78 ; 64.65 ; 80.08 ; 112.25 ; 112.65 ; 119.69 ; 122.34 ; 124.24 ; 129.27 ; 138.20 ; 158.32.

II-3- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégés par le butyloxy carbonyle (Boc) 7.

Mode opératoire générale 7.

Dans un tricol de 250 mL muni d'une arrivée d'azote, on introduit successivement 1 équivalent d'aminoalcools protégés par le (Boc) dissout dans le DCM anhydre, 4,7 équivalents de TEA et 1 équivalent de PPDC sous agitation et à température ambiante. L'évolution de réaction est suivie par RMN ^{31}P .

4-Isopropyl-2-phenyl-3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (7b).



M = 325 [$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$].

Rdt (%) = 76.

R_f = 0.12 (DCM-AcOEt 70 : 30).

Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1755 (C=O) ; 1522 (C=C) ; 1366 (C-N) ; 1173 (P=O) ; 1049 (P-O).

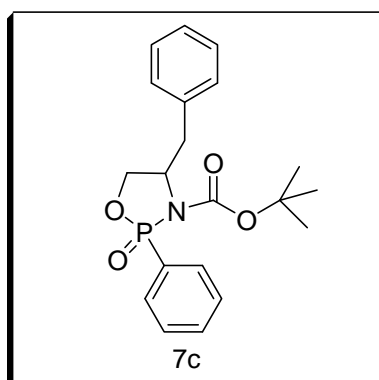
RMN ^{13}P (200 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$) : 17.68.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) : 0.81 (l, 6H, 2xCH₃iPr) ; 1.36 (s, 9H, 3xCH₃tBu) ; 1.75-1.80 (m, 1H, CH_{iPr}) ; 3.43 (l, 1H, C*H) ; 3.83-3.91 (m, 2H, CH₂-O) ; 7.33-7.36 (m, 2H, H_m) ; 7.42-7.44 (m, 1H, H_p) ; 7.72-7.76 (m, 2H, H_o).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 18.72 ; 19.52 ; 28.58 ; 29.29 ; 29.88 ; 45.70 ; 55.96 ; 65.67 ; 79.25 ; 128.31 ; 128.42 ; 131.64 ; 131.70 ; 156.10.

MS (MLDI⁺, m/z) ([M +H₂O+H]⁺, ([M +H₂O+Na]⁺, ([M +H₂O+K]⁺ 100) : 344.13, 366.06, 382.03.

4-Benzyl-2-phenyl- 3-(tert-Butoxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (7c).



M = 373 [C₂₀H₂₄NO₄P].

Rdt (%) = 82.

R_f = 0,09 (DCM-AcOEt 70 : 30).

Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1704 (C=O) ; 1498 (C=C) ; 1392(C-N) ; 1170(P=O) ; 1030(P-O).

RMN ¹³P (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 19.04.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.32 (s, 9H , $3\times\text{CH}_{3\text{tBu}}$) ; 2.74-2.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 3.74-3.96 (m, 2H , $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.99-4.09 (m, 1H , C^*H) ; 7.07-7.18 (m, 5H , C_6H_5) ; 7.36-7.38 (m, 2H, H_m) ; 7.40-7.48 (m, 1H, H_p) ; 7.74-7.78 (m, 2H, H_o).

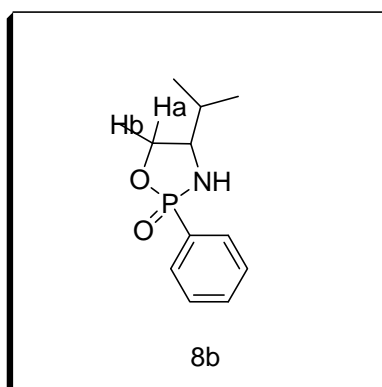
RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 28.52 ; 41.52 ; 53.98 ; 66.10 ; 79.55 ; 126.60 ; 127.40 ; 128.75 ; 129.24 ; 131.61 ; 132.13 ; 136.10 ; 137.75 ; 155.53.

II-4- Elimination de groupement *tert*-butyloxy carbonyle (Boc) 8.

Mode opératoire générale 8.

Dans un ballon de 100 mL on introduit successivement 1 équivalent d'oxazaphospholidin-2-ones protégés par le *tert*-butyloxy carbonyle (Boc) ; 3 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) à 50% (v/v) dans le DCM. Cette réaction est totale au bout d'une heure de temps à température ambiante.

4-Isopropyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (8b).



M = 225 [C₁₁H₁₆NO₂P].

Rdt (%) = 87.

R_f = 0.36 (AcOEt-MeOH 30 : 70).

Aspect : Poudre blanche.

F°C = 272-274.

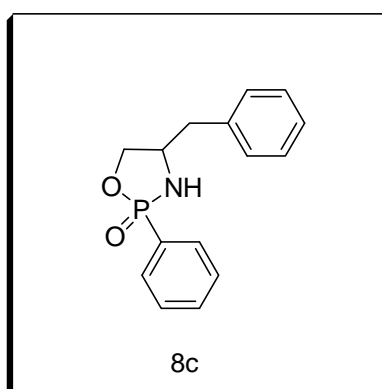
IR (KBr, ν cm⁻¹) : 2961 (NH) ; 1570(C=C) ; 1366 (C-N) ; 1198 (P=O) ; 1032(P-O).

RMN ¹³P (200 MHz, D₂O, δ ppm) : 18.67.

RMN ¹H (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 0.84 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 0.91 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 1.83-1.89 (m, 1H, CH_{iPr}) ; 2.95 (l, 1H, C*H) ; 3.73 (dd, 1H, CH_a, ³J_{H-H} = 6.5Hz) ; 3.87 (dd, 1H, CH_b, ³J_{H-H} = 6 Hz) ; 7.37 (t, 3H, H_m, et H_p, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 7.70 (dd, 2H, H_o, ³J_{H-H} = 7 Hz).

RMN ¹³C (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 18.85 ; 19.07 ; 29.36 ; 59.06 ; 63.71 ; 129.19 ; 131.91 ; 132.72 ; 134.63.

4-Benzyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (8c).



M = 273 [C₁₅H₁₆NO₂P].

Rdt (%) = 68.

$R_f = 0.22$ (AcOEt-MeOH 30 : 70).

Aspect : Poudre blanche.

F°C = 264-266.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3055 (NH) ; 1439 (C=C) ; 1265 (C-N) ; 1168 (P=O) ; 1040 (P-O).

RMN ^{13}P (200 MHz, CD_3OD , δ ppm) : 23.30.

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD , δ ppm) : 2.67-2.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 3.21-3.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.67 (l, 1H, C^*H) ; 6.97-7.10 (m, 5H, C_6H_5) ; 7.24-7.28 (m, 3H, **H_m**, et **H_p**) ; 7.54-7.59 (m, 2H, **H_o**).

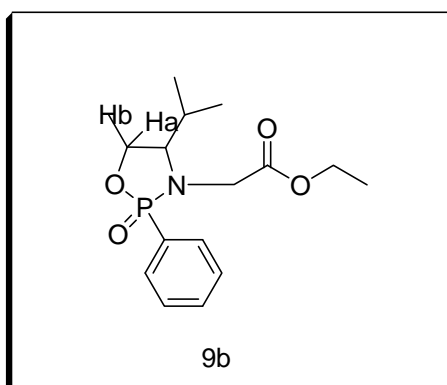
MS (MLDI⁺, m/z) ($[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 100) : 292.16.

II-5- Réaction d'alkylation.

Mode opératoire générale 9.

Dans un tricol de 100 mL muni d'une arrivée d'azote et d'un thermomètre on introduit 1,1 équivalents NaH dans 5 mL de THF anhydre sous agitation et à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte 1 équivalent d'oxazaphospholidinone dissout dans 2 mL de THF anhydre la réaction est contrôlée par RMN ^{31}P et par CCM. Après 2 heures d'agitation, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1,5 équivalents de bromoacétate d'éthyle, ensuite la réaction est laissée sous agitation durant une heure et à 0°C. Le mélange réactionnel est abandonné en agitation durant une nuit à température ambiante. L'hydrolyse est réalisée avec une solution de 2 mL de méthanol et 2 mL d'eau, puis on évapore sous vide. On dilue le résidu dans l'acétate d'éthyle puis séchage sur MgSO_4 .

3-Ethyl acetate-4-isopropyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (9b).



M = 311 [C₁₅H₂₂NO₄P].

Rdt (%) = 45.

R_f = 0.53 (AcOEt-MeOH 30 : 70).

Aspect : Poudre blanche.

F°C = 198-200

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1740 (C=O) ; 1439 (C=C) ; 1205 (C-N) ; 1124 (P=O) ; 1059 (P-O).

RMN ¹³P (500 MHz, D₂O) : 14.69.

RMN ¹H (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 0.80 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7Hz) ; 0.83 (d, 3H, CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7Hz) ; 1.18 (t, 3H, CH₃-CH₂, ³J_{H-H} = 7Hz) ; 1.77-1.85 (m, 1H, CH_{iPr}) ; 2.52 (l, 1H, C*H) ; 3.43 (s, 2H, CH₂-N) ; 3.64-3.67 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 3.78 (dd, 1H, CH_a, ³J_{H-H} = 6,5 Hz) ; 4.10 (dd, 1H, CH_b, ³J_{H-H} = 4,5Hz) ; 7.31-7.35 (m, 3H, H_m, et H_p) ; 7.68-7.74 (m, 2H, H_o).

RMN ¹³C (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 14.67 ; 18.79 ; 18.97 ; 30.05 ; 49.18 ; 52.20 ; 62.42 ; 64.47 ; 128.96 ; 131.38 ; 132.72 ; 136.87 ; 172.64.

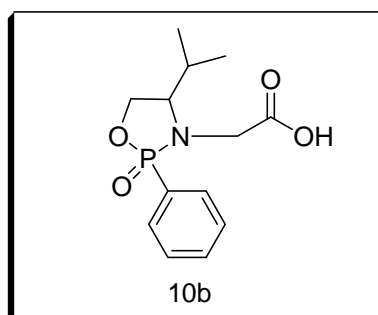
MS (MLDI⁺, m/z) ([M + H₂O + H]⁺, [M + H₂O + Na]⁺, 100) : 330,12, 352.10.

II-6- Réaction de saponification.

Mode opératoire générale **10**.

Dans un ballon de 50 mL on introduit 1équivalent de **9b** dans 2 mL de THF puis on ajoute goutte à goutte 2 équivalents de NaOH dissous dans 0,5 mL d'eau le mélange est agité durant une nuit à température ambiante. Le THF est évaporé sous vide et la phase aqueuse est acidifié avec HCl 6M, puis évaporée sous vide.

3-Acetic acid-4-isopropyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (10b).



M = 283 [C₁₃H₁₈NO₄P].

Rdt (%) = 70.

R_f = 0.45 (AcOEt-MeOH 30 : 70).

Aspect : Poudre jaune.

F[°]C =208-210

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3427 (OH) ; 1737 (C=O) ; 1438 (C=C) ; 1217 (C-N) ; 1139 (P=O) ; 1059 (P-O).

RMN ¹³P (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 16.13.

RMN ¹H (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 0.93 (d, 3H , CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 7.5 Hz) ; 1.00 (d, 3H , CH_{3iPr}, ³J_{H-H} = 6.5 Hz) ; 2.10-2.16 (m, 1H , CH_{iPr}) ; 2.23-3.26 (l, 1H , C*H) ; 3.86 (s, 2H, CH₂-N) ; 3.97-4.04 (m, 2H, CH₂-O) ; 7.55-7.63 (m, 3H, H_m, et H_p) ; 7.74-7.78 (m, 2H, H_o).

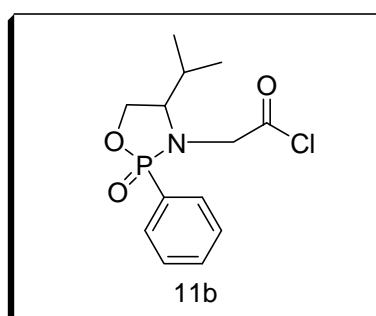
RMN ¹³C (500 MHz, D₂O, δ ppm) : 18.18 ; 19.51 ; 28.44 ; 47.30 ; 61.44 ; 64.55 ; 129.87 ; 132.27 ; 132.94 ; 133.62 ; 170.93.

MS (MALDI⁺, m/z) ([M +H₂O+H]⁺, 100) : 302.26.

II-7- Réaction de chloration.

Mode opératoire générale 11.

Dans un ticol de 100 mL muni d'une arrivée d'azote et d'un thermomètre, on introduit un équivalent d'acide dans 5 mL de THF fraîchement distillé sous agitation et à 0°C puis on ajoute goutte à goutte 4,17 équivalents de chlorure d'oxalyle. La réaction est suivie par IR, après 2 heures de temps la bande OH a disparu.



Rdt (%) = 89.

Aspect : Huile jaune.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1780 (C=O) ; 1490 (C=C) ; 1440 (C-N) ; 1068 (P=O) ; 910 (P-O) ; 742 (C-Cl).

II-8- Réaction de couplage avec les bisphosphonates.

Mode opératoire générale.

Dans un tricol de 100 mL muni d'une arrivée d'azote et d'un thermomètre on introduit 2 équivalents de tris (triméthyl silyle) phosphite à 0°C. Puis on additionne goutte à goutte 1 équivalent de chlorure d'acide à l'aide d'une seringue dissout dans 3 mL de THF fraîchement distillé sous agitation et à 0°C. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 2 heures. L'évolution de la réaction est alors suivie par RMN ^{31}P . Les fractions volatiles sont ensuite évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue est hydrolysée dans 10 mL de méthanol à température ambiante durant une nuit. Après évaporation de méthanol, le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice.

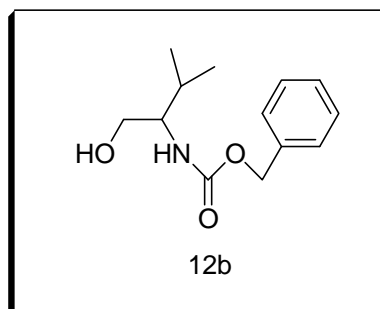
III-1- Synthèse d'aminoalcools protégés par le benzyloxycarbonate (Cbz).

Mode opératoire générale (12b).

Dans un tricol de 100 mL muni d'une arrivée d'azote, on introduit un équivalent de L-Valinol dissout dans 50 mL le DCM anhydre, on ajoute goutte à goutte successivement 3,19 équivalents de chloroformiate de benzyle et 0,077 équivalent DMAP dissout dans le DCM

anhydre, une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est agité durant une nuit à température ambiante. La solution est évaporée sous vide.

Benzyl 1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylcarbamate (12b).



M = 237 [C₁₃H₁₉NO₃].

Rdt (%) = 83.

R_f = 0.43 (AcOEt-DCM 30 : 70).

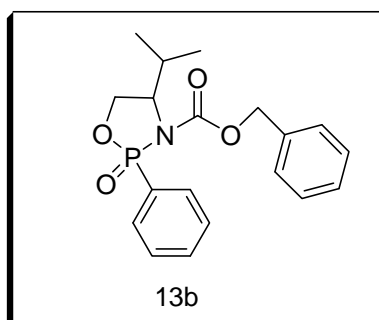
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0.96 (d, 6H , 2xCH₃_{iPr}, ³J_{H-H} = 6 Hz) ; 1.77-1.84 (m, 1H , CH_{iPr}) ; 2.17 (l, 1H, OH) ; 3.53 (l, 1H, C*H) ; 3.67 (d, 2H, CH₂-O, ³J_{H-H} = 7.5Hz) ; 4.89 (l, 1H, NH) ; 5.11 (s, 2H ,CH₂-Ph) ; 7.36 (m, 5H, C₆H₅).

III-2- Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones protégés par le benzyloxycarbonyle (Cbz).

Mode opératoire générale (13b).

Dans un tricol de 100 mL muni d'une arrivée d'azote, on introduit successivement 1 équivalent d'aminoalcools protégés par le Cbz dissout dans le DCM anhydre, 4,7 équivalents de TEA et 1 équivalent de PPDC sous agitation et a température ambiante. L'évolution de réaction est suivie par RMN ^{31}P .

3-Benzyloxycarbonyl-4-isopropyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one (13b).



M = 359 [$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$].

Rdt (%) = 87.

R_f = 0.11 (AcOEt-DCM 30 : 70).

RMN ^{31}P (200MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 20.85.

RMN ^1H (500MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.84 (d, 6H, $2\times\text{CH}_{3\text{Pr}}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz) ; 1.77-1.81 (m, 1H, CH_{IPr}) ; 3.55 (l, 1H, C^*H) ; 4.02 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $^3J_{\text{H-H}} = 4.5$ Hz) ; 4.98-5.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 7.23-7.29 (m, 5H, C_6H_5) ; 7.34-7.36 (m, 2H, H_o) ; 7.47 (t, 1H, H_p , $^3J_{\text{H-H}} = 7.5\text{Hz}$) ; 7.72 (dd, 2H, H_m , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz).

RMN ^{13}C (500MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 18.76 ; 19.49 ; 29.18 ; 56.52 ; 65.92 ; 66.87 ; 127.65 ;
128.14 ; 128.67 ; 129.20 ; 131.53 ; 131.61 ; 132.59 ; 136.76 ; 156.57.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Folkman, J. *N Engl J Med* **1971**, *285*, 1182-6.
2. Grigsby, P. W. *Cancer J* **2001**, *7 Suppl 1*, S47-50.
3. Schnurch, H. G. *Urologe A* **2004**, *43*, W849-59; quiz W860.
4. Kim, J. H.; Kim, H. J.; Hong, S.; Wu, H. G.; Ha, S. W. *Gynecol Oncol* **2005**, *96*, 407-14.
5. de Hullu, J. A.; Oonk, M. H.; van der Zee, A. G. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2004**, *16*, 65-72.
6. Shin, D. M.; Lippman, S. M. *Semin Oncol* **1999**, *26*, 100-5.
7. Bellati, F.; Angioli, R.; Mancini, N.; Angelo Zullo, M.; Muzii, L.; Plotti, F.; Basile, S.; Panici, P. B. *Gynecol Oncol* **2005**, *96*, 227-31.
8. Napolitano, U.; Imperato, F.; Mossa, B.; Framarino, M. L.; Marziani, R.; Marzetti, L. *Eur J Gynaecol Oncol* **2003**, *24*, 51-9.
9. Salom, E. M.; Penalver, M. *Curr Treat Options Oncol* **2002**, *3*, 143-53.
10. Thigpen, T. *Cancer J* **2003**, *9*, 425-32.
11. Lee, S.; Schmitt, C. A. *Curr Opin Genet Dev* **2003**, *13*, 90-6.
12. Hitt, R.; Paz-Ares, L.; Hidalgo, M.; Colomer, R.; Brandariz, A.; Pena, M.; Alvarez-Vicent, J.; Hornedo, J.; Cortes-Funes, H. *Semin Oncol* **1997**, *24*, S19-20-S19-24.
13. Singh, K. C.; Agarwal, A.; Agarwal, S.; Rajaram, S.; Goel, N.; Agarwal, N. *Gynecol Obstet Invest* **2004**, *58*, 109-13.
14. Akervall, J.; Guo, X.; Qian, C. N.; Schoumans, J.; Leeser, B.; Kort, E.; Cole, A.; Resau, J.; Bradford, C.; Carey, T.; Wennerberg, J.; Anderson, H.; Tennvall, J.; Teh, B. T. *Clin Cancer Res* **2004**, *10*, 8204-13.
15. Abitbol, A.; Abdel-Wahab, M.; Lewin, A.; Troner, M.; Rodrigues, M. A.; Hamilton-Nelson, K. L.; Markoe, A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002**, *53*, 942-7.
16. Cunningham, M. J.; Goyer, R. P.; Gibbons, S. K.; Kredentser, D. C.; Malfetano, J. H.; Keys, H. *Gynecol Oncol* **1997**, *66*, 258-61.
17. Dunst, J.; Haensgen, G. *Strahlenther Onkol* **2001**, *177*, 635-40.
18. Levigur, M. *J Reprod Med* **2004**, *49*, 837-48.
19. Lawley, P. D.; Brookes, P. *Biochem J* **1963**, *89*, 127-38.
20. Mattes, W. B.; Hartley, J. A.; Kohn, K. W. *Nucleic Acids Res* **1986**, *14*, 2971-87.
21. Kohn, K. W.; Spears, C. L.; Doty, P. *J Mol Biol* **1966**, *19*, 266-88.
22. Friedman, O. M.; Seligman, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 655-58.
23. Sowa, J. R.; Price, C. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 474-76.
24. Niemeyer, U.; Engel, J.; Scheffler, G.; Molge, K.; Sauerbier, D.; Weigert, W. *Invest New Drugs* **1984**, *2*, 133-9.
25. Niemeyer, U.; Engel, J.; Higdard, P.; Peukert, M.; Pohl, J.; Sinderman, H. *Progress in clinical biochemistry and medicine*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1989; Vol. 9.
26. Brock, N. *Cancer Treat Rev* **1983**, *10 Suppl A*, 3-15.
27. Brade, W. P.; Herdrich, K.; Varini, M. *Cancer Treat Rev* **1985**, *12*, 1-47.
28. Sladek, N. E. *Pharmacol Ther* **1988**, *37*, 301-55.
29. Chang, T. K.; Weber, G. F.; Crespi, C. L.; Waxman, D. J. *Cancer Res* **1993**, *53*, 5629-37.
30. Hill, D. L.; Laster, W. R., Jr.; Kirk, M. C.; el-Dareer, S.; Struck, R. F. *Cancer Res* **1973**, *33*, 1016-22.
31. Wagner, T.; Ehninger, G. *Contr. Oncol.* **1987**, *26*, 69-75.
32. Lewis, L. D. *Invest New Drugs* **1991**, *9*, 305-11.
33. Lewis, L. D.; Fitzgerald, D. L.; Harper, P. G.; Rogers, H. J. *Br J Clin Pharmacol* **1990**, *30*, 725-32.

34. Brock, N. *Contr. Oncol.*, **1987**, *26*
35. Berber, D. P.; Fiebig, H. H.; Winterhalter, B. R.; Wallbrecher, E.; Henss, H. *Cancer Chemother. Pharmacol* **1990**, *S7-S11*.
36. Van Hoefler, U. *Seminars in Oncology* **2000**, *27*, 8-13.
37. Yazawa, Y.; Takagi, T.; Asakura, S.; Suzuki, K.; Kano, Y. *J Orthop Sci* **1999**, *4*, 231-7.
38. Sculier, J. P.; Lafitte, J. J.; Lecomte, J.; Berghmans, T.; Thiriaux, J.; Florin, M. C.; Efremidis, A.; Alexopoulos, C. G.; Recloux, P.; Ninane, V.; Mommen, P.; Paesmans, M.; Klastersky, J. *Ann Oncol* **2002**, *13*, 874-82.
39. Papadimitriou, C. A.; Kouroussis, C.; Mouloupoulos, L. A.; Vlahos, G.; Rodolakis, A.; Kiamouris, C.; Diakomanolis, E.; Gika, D.; Michalas, S.; Dimopoulos, M. A. *Cancer* **2001**, *92*, 1856-63.
40. Moskowitz, C. H.; Bertino, J. R.; Glassman, J. R.; Hedrick, E. E.; Hunte, S.; Coady-Lyons, N.; Agus, D. B.; Goy, A.; Jurcic, J.; Noy, A.; O'Brien, J.; Portlock, C. S.; Straus, D. S.; Childs, B.; Frank, R.; Yahalom, J.; Filippa, D.; Louie, D.; Nimer, S. D.; Zelenetz, A. D. *J Clin Oncol* **1999**, *17*, 3776-85.
41. Joyce, R. M.; Kraser, C. N.; Tetrealt, J. C.; Giallombardo, N.; McDermott, D.; Levine, J.; Umiel, T.; Regan, M.; Hurley, D.; Uhl, L.; Avigan, D. *Eur J Haematol Suppl* **2001**, *64*, 56-62.
42. Palumbo, R.; Palmeri, S.; Antimi, M.; Gatti, C.; Raffo, P.; Villani, G.; Toma, S. *Ann Oncol* **1997**, *8*, 1159-62.
43. Von Baeyer, H.; Hofmann, K. A. *Ber.* **1897**, *30*, 1897.
44. Fleisch, H.; Russell, R. G.; Francis, M. D. *Science* **1969**, *165*, 1262-4.
45. Francis, M. D. *Calcif Tissue Res* **1969**, *3*, 151-62.
46. Body, J. J.; Bartl, R.; Burckhardt, P.; Delmas, P. D.; Diel, I. J.; Fleisch, H.; Kanis, J. A.; Kyle, R. A.; Mundy, G. R.; Paterson, A. H.; Rubens, R. D. *J Clin Oncol* **1998**, *16*, 3890-9.
47. Bisaz, S.; Jung, A.; Fleisch, H. *Clin Sci Mol Med* **1978**, *54*, 265-72.
48. Fleisch, H. *Endocr. Rev.* **1998**, *19*, 80-100.
49. Rogers, M. J.; Gordon, S.; Benford, H. L.; Coxon, F. P.; Luckman, S. P.; Monkkonen, J.; Frith, J. C. *Cancer* **2000**, *88*, 2961-78.
50. Martin, M. B.; Grimley, J. S.; Lewis, J. C.; Heath, H. T., 3rd; Bailey, B. N.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Caldera, A.; Lira, R.; Urbina, J. A.; Moreno, S. N.; Docampo, R.; Croft, S. L.; Oldfield, E. *J Med Chem* **2001**, *44*, 909-16.
51. Heymann, D.; Ory, B.; Gouin, F.; Green, J. R.; Redini, F. *Trends Mol Med* **2004**, *10*, 337-43.
52. Clezardin, P. *Semin. Oncol.* **2002**, *29*, 33-42.
53. Green, J. R. *Cancer* **2003**, *97*, 840-7.
54. Brown, J. E.; Neville-Webbe, H.; Coleman, R. E. *Endocr Relat Cancer* **2004**, *11*, 207-24.
55. Coleman, R. E. *Cancer* **2003**, *97*, 880-6.
56. Fisher, J. E.; Rogers, M. J.; Halasy, J. M.; Luckman, S. P.; Hughes, D. E.; Masarachia, P. J.; Wesolowski, G.; Russell, R. G.; Rodan, G. A.; Reszka, A. A. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1999**, *96*, 133-8.
57. Frith, J. C.; Monkkonen, J.; Auriola, S.; Monkkonen, H.; Rogers, M. J. *Arthritis Rheum* **2001**, *44*, 2201-10.
58. Diel, I. J.; Mundy, G. R. *Br J Cancer* **2000**, *82*, 1381-6.
59. Lipton, A. *Cancer* **2000**, *88*, 3033-7.
60. Mincey, B. A.; Moraghan, T. J.; Perez, E. A. *Mayo Clin Proc* **2000**, *75*, 821-9.

61. Luckman, S. P.; Hughes, D. E.; Coxon, F. P.; Graham, R.; Russell, G.; Rogers, M. J. *J Bone Miner Res* **1998**, *13*, 581-9.
62. Benford, H. L.; McGowan, N. W.; Helfrich, M. H.; Nuttall, M. E.; Rogers, M. J. *Bone* **2001**, *28*, 465-73.
63. Fleisch, H. *Drugs* **1991**, *42*, 919-44.
64. Folkman, J. *Cancer Res* **1986**, *46*, 467-73.
65. Stacker, S. A.; Achen, M. G.; Jussila, L.; Baldwin, M. E.; Alitalo, K. *Nat Rev Cancer* **2002**, *2*, 573-83.
66. Shipman, C. M.; Rogers, M. J.; Apperley, J. F.; Russell, R. G.; Croucher, P. I. *Br J Haematol* **1997**, *98*, 665-72.
67. Fromigue, O.; Lagneaux, L.; Body, J. J. *J Bone Miner Res* **2000**, *15*, 2211-21.
68. Hiraga, T.; Williams, P. J.; Mundy, G. R.; Yoneda, T. *Cancer Res* **2001**, *61*, 4418-4424.
69. Jagdev, S. P.; Coleman, R. E.; Shipman, C. M.; Rostami, H. A.; Croucher, P. I. *Br J Cancer* **2001**, *84*, 1126-34.
70. Senaratne, S. G.; Pirianov, G.; Mansi, J. L.; Arnett, T. R.; Colston, K. W. *Br J Cancer* **2000**, *82*, 1459-68.
71. Yoneda, T.; Michigami, T.; Yi, B.; Williams, P. J.; Niewolna, M.; Hiraga, T. *Cancer* **2000**, *88*, 2979-88.
72. Lee, M. V.; Fong, E. M.; Singer, F. R.; Guenette, R. S. *Cancer Res* **2001**, *61*, 2602-8.
73. Senaratne, S. G.; Colston, K. W. *Breast Cancer Res* **2002**, *4*, 18-23.
74. Shipman, C. M.; Croucher, P. I.; Russell, R. G.; Helfrich, M. H.; Rogers, M. J. *Cancer Res* **1998**, *58*, 5294-7.
75. Shipman, C. M.; Rogers, M. J.; Apperley, J. F.; Graham, R.; Russell, G.; Croucher, P. I. *Leuk Lymphoma* **1998**, *32*, 129-38.
76. Takagi, M.; Takahashi, K.; Maruyama, T.; Kaneko, K.; Obinata, K.; Tadokoro, R.; Kastumata, K.; Miura, Y.; Fujita, H.; Tokita, A.; Ishimoto, K.; Yabuta, K. *Pediatr Hematol Oncol* **1998**, *15*, 283-6.
77. Ogihara, T.; Kikuchi, Y.; Imai, Y.; Ohsaka, A.; Isaka, M.; Oka, Y. *Rinsho Ketsueki* **1995**, *36*, 29-34.
78. Denoyelle, C.; Hong, L.; Vannier, J. P.; Soria, J.; Soria, C. *Br J Cancer* **2003**, *88*, 1631-40.
79. Guenin, E.; Ledoux, D.; Oudar, O.; Lecouvey, M.; Kraemer, M. *Anticancer Res* **2005**, *25*, 1139-45.
80. Boissier, S.; Magonetto, S.; Frappart, L.; Cuzin, B.; Ebetino, F. H.; Delmas, P. D.; Clezardin, P. *Cancer Res* **1997**, *57*, 3890-4.
81. van der Pluijm, G.; Vloedgraven, H.; van Beek, E.; van der Wee-Pals, L.; Lowik, C.; Papapoulos, S. *J Clin Invest* **1996**, *98*, 698-705.
82. Clezardin, P.; Fournier, P.; Boissier, S.; Peyruchaud, O. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 173-80.
83. Bezzi, M.; Hasmim, M.; Bieler, G.; Dormond, O.; Ruegg, C. *J Biol Chem* **2003**, *278*, 43603-14.
84. Ichinose, Y.; Migita, K.; Nakashima, T.; Kawakami, A.; Aoyagi, T.; Eguchi, K. *Tohoku J Exp Med* **2000**, *192*, 111-8.
85. Teronen, O.; Konttinen, Y. T.; Lindqvist, C.; Salo, T.; Ingman, T.; Lauhio, A.; Ding, Y.; Santavirta, S.; Valleala, H.; Sorsa, T. *Calcif Tissue Int* **1997**, *61*, 59-61.
86. Fournier, P.; Boissier, S.; Filleur, S.; Guglielmi, J.; Cabon, F.; Colombel, M.; Clezardin, P. *Cancer Res* **2002**, *62*, 6538-44.
87. Wood, J.; Bonjean, K.; Ruetz, S.; Bellahcene, A.; Devy, L.; Foidart, J. M.; Castronovo, V.; Green, J. R. *J Pharmacol Exp Ther* **2002**, *302*, 1055-61.

88. Santini, D.; Vincenzi, B.; Tonini, G.; Scarpa, S.; Baldi, A. *Clin Cancer Res* **2003**, *9*, 3215; author reply 3216.
89. Sebbah-Louriki, M.; Colombo, B. M.; el Manouni, D.; Martin, A.; Salzmann, J. L.; Leroux, Y.; Perret, G. Y.; Crepin, M. *Anticancer Res* **2002**, *22*, 3925-31.
90. Hama-Kourbali, Y.; Di Benedetto, M.; Ledoux, D.; Oudar, O.; Leroux, Y.; Lecouvey, M.; Kraemer, M. *Biochem Biophys Res Commun* **2003**, *310*, 816-23.
91. Diel, I. J.; Solomayer, E. F.; Costa, S. D.; Gollan, C.; Goerner, R.; Wallwiener, D.; Kaufmann, M.; Bastert, G. *N Engl J Med* **1998**, *339*, 357-63.
92. Saarto, T.; Blomqvist, C.; Virkkunen, P.; Elomaa, I. *J Clin Oncol* **2001**, *19*, 10-7.
93. Michigami, T.; Hiraga, T.; Williams, P. J.; Niewolna, M.; Nishimura, R.; Mundy, G. R.; Yoneda, T. *Breast Cancer Res Treat* **2002**, *75*, 249-58.
94. Zhang, H.; Yano, S.; Miki, T.; Goto, H.; Kanematsu, T.; Muguruma, H.; Uehara, H.; Sone, S. *Clin Exp Metastasis* **2003**, *20*, 153-9.
95. Recker, R. R.; Saville, P. D. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1973**, *24*, 580-9.
96. Lin, J. H. *Bone* **1996**, *18*, 75-85.
97. Ruifrok, P. G.; Mol, W. E. *Biochem Pharmacol* **1983**, *32*, 637-40.
98. Pade, V.; Stavchansky, S. *Pharm Res* **1997**, *14*, 1210-5.
99. Adami, S.; Zamberlan, N. *Drug Saf* **1996**, *14*, 158-70.
100. Mondelo, N.; Peluffo, V. A.; Parma, M. D.; Cointry, G. R.; Capozza, R. F.; Ferretti, J. L.; Piccinni, E.; Montuori, E. *Medicina (B Aires)* **1997**, *57 Suppl 1*, 93-100.
101. Ezra, A.; Hoffman, A.; Breuer, E.; Alferiev, I. S.; Monkkonen, J.; El Hanany-Rozen, N.; Weiss, G.; Stepensky, D.; Gati, I.; Cohen, H.; Tormalehto, S.; Amidon, G. L.; Golomb, G. *J Med Chem* **2000**, *43*, 3641-52.
102. Patashnik, S.; Rabinovich, L.; Golomb, G. *J Drug Target* **1997**, *4*, 371-80.
103. Ylitalo, R.; Monkkonen, J.; Yla-Herttuala, S. *Life Sci* **1998**, *62*, 413-22.
104. McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
105. Venkatachalam, T. K.; Sarquis, M.; Qazi, S.; Uckun, F. M. *Bioorganic. Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 6420.
106. Maier, L. *Helvetica Chimica Acta.* **1969**, *52*, 1337.
107. Maier, L. *Helvetica Chimica Acta.* **1973**, *56*, 492.
108. Frank, E.; Kazi, B.; Ludanyi, K.; Keglevich, G., . *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1105.
109. Gamble, M. P.; Studley, J. R.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2853.
110. Peper, V.; Martens, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8354.
111. Kotoris, C. C.; Wen, W.; Lough, A.; Taylor, S. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1271.
112. Katagiri, N.; Yamamoto, M.; waoka, T.; Kaneko, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1429.
113. Vasse, J.-L.; Goumain, S.; Levacher, V.; Dupas, G.; Guiner, G.-Q.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1871.
114. Cabrita, E. C.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *60*, 11933.
115. Sunitha, S.; Kanjilal, S.; Reddy, P. S.; Prasad, R. B. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2527.
116. Hitchcock, S. R.; Nora, G. P.; Hedberg, C.; Casper, D. M.; Buchanan, L. S.; D., M.; Squire, M. D.; West, D. X. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8799.
117. Green, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups Organic Synthesis*: New York, 1999.
118. Nemchik, A.; Badescu, V.; Phanstiel, O. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4315.
119. Quai, M.; Repetto, C.; Barbaglia, W.; Cereda, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1241.
120. Carpino, L.-A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1673.
121. Carpino, L.-A.; Han, G.-Y. *J. J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404.

122. Uden Fremid, S.; Meihofner, J. *Amino protecting group « In the Peptide »*. Orlando FL, 1987; Vol. 9.
123. Fernando, A.; Javier, G.; Mecholotti, E.-L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3191.
124. Molander, G. A.; Nichols, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6040.
125. Salvator, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674.
126. Laguzza, B. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1481.
127. Liu, Q.; Marchington, A. P.; Boden, N.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *1*, 511.
128. Honda, M.; Morita, H.; Nagacura, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932.
129. Yamazaki, N.; Kibayachi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1397.
130. Liotta, L. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4759.
131. Cain, C. M.; Cousins, R. P. C.; Coumbarides, G.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523.
132. Turgut, Y.; Hosgören, H. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 3815.
133. Bailey, P. D.; Beard, M. A.; Dang, H. P. T.; Phillips, T. R.; Price, R. A.; Whittaker, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2150.
134. Haddach, A. A.; Kelleman, A.; Deaton-Rewolinski, M.-V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 399.
135. Srivastava, P. R.; Srivastava, R. *Catalysis Communications* **2008**, *9*, 645.
136. Calvet, S.; David, O.; VanucciBacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Lhomme, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6333.
137. Masmoudi, M. Thèse de doctorat d'état, Université Montpellier (II), 1998.
138. Stahl, L.-G.; Water, R.; Smith, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *43*, 1847.
139. Lundt, B. F.; Johansen, A.; Volund, A.; Murkussen, J. *Int. Pept. Protein. Res.* **1978**, *12*, 258.
140. Rawal, V. J.; Jonnes, R. J.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 19.
141. Houghten, R. A.; Beckman, A.; Ostrech, J. M. *Int. J. Pept. Protein. Res.* **1986**, *27*, 653.
142. Masui, Y.; Chino, N.; Sakakibara, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 464.
143. Sakaitani, M.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *26*, 5543.
144. Klai, N.; Berredjem, M.; Kettache, N.; Belghit, Y.; Regania, Z.; Aouf, N. E. *J. Het. Chem* **2004**, *41*, 57.
145. Ripka, A. S.; Bohacek, R. S.; Rich, D. H. *Biorganic Med.Chem. Lett.* **1998**, *8*, 357.
146. Cabarocas, G.; Ventura, M.; Maestro, M.; Mahia, J.; Villalgordo, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2000**, *11*, 2483.
147. Bergmann, M.; Zervas, I. *Ber. Dtch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1192.
148. Yadav, J. S.; Reddy, G. S.; Reddy, M. M.; Meshram, H. M., , . *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3259.
149. Sennyey, G.; Barcelo, G.; Senet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5375.
150. Sperandio, C.; Denis, J.-N.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y., SérieII ed.; Acad. Sci. Paris, 1998; Vol. t. 1.
151. Birkofer, L.; Bierwirth, E.; Ritter, A. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 821.
152. Sakaitani, M.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870.
153. Overman, L. E.; Sharp, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 901.
154. Sanchez, I. H.; Lopez, F. J.; Soria, J. J.; Larraz, M. I.; Flores, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7640.
155. Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465.
156. Pirat, J.-L.; Marat, X.; Clarion, L.; Van der Lee, A.; Vors, J.-P.; Cristau, H.-J. *J. Organomet Chem* **2005**, *690*, 2626.
157. Brunner; Hubber, M. W. *Helv. Chim. Acta.* **1953**, *36*, 1114.
158. Xu, X.-H.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7353.

159. Martinek, T.; Forro, E.; Gunter, G.; Sillanpaa, R.; Fulop, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 316.
160. Humljan, J.; Gobec, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4069.
161. Saitoh, A.; Uda, T.; Morimoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1999**, *10*, 4501.
162. Murali, C.; Shashidhar, M. S.; Gopinath, C. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4149.
163. Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 556-561.
164. Kanaan, K.; Burgada, R. *Phosphorus Sulfur* **1988**, *37*, 217-230.
165. El Manouni, D.; Leroux, Y.; Burgada, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *42*, 73-84.
166. Fitch, S. J.; Moedritzer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1876-1879.
167. Mallard, I.; Benech, J. M.; Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *162*, 15-23.
168. Lecouvey, M.; Mallard, I.; Bailly, T.; Burgada, R.; Leroux, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8475-8478.
169. MaGee, D. I.; Godineau, E.; Thornton, P. D.; Walterrs, M. A.; Sponholtz, D. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 3667.
170. Galeazzi, R.; Matelli, G.; Marcucci, E.; Mobbili, G.; Desiré, N.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Eur. J. Org. Chem* **2007**, 4402.
171. Tang, T.; Zhu, C.; Huang, P.-Q., *Hétérocycles.* **2004**, *64*, 121.

RÉSUMÉ

Les oxazaphosphorinanes sont des agents alkylants utilisés en chimiothérapie mais présentant des effets indésirables et une certaine toxicité.

D'autre part, les bisphosphonates sont des composés utilisés dans le traitement de l'ostéoporose et des métastases osseuses. Ils présentent également des effets secondaires non-négligeables et une faible biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par voie orale, due à leur faible lipophilie.

Notre étude a donc porté sur la synthèse d'hétérocycles phosphorylés dérivés d'acides aminés du type oxazaphospholidinones et sur leur couplage avec des bisphosphonates afin d'obtenir des molécules anti-tumorales de nouvelle génération. Elles devraient être alors plus efficaces à plus faible dose, afin de diminuer les effets secondaires engendrés.

Dans un premier temps, il a fallu synthétiser, à partir de dérivés d'amino-alcools, des oxazaphospholidinones protégées sur l'atome d'azote. Différents groupes protecteurs ont été introduits : benzyl, tert-butyloxycarbonyl (Boc) ou benzyloxycarbonyl (Cbz). Ces composés ont été obtenus sous forme de mélange de deux diastéréoisomères (P2S,C4S et P2R,C4S ; la configuration C4S étant fixée par la configuration de l'acide de départ). Ils ont pu être séparés par chromatographie sur colonne ou cristallisation. Les diastéréoisomères ont été caractérisés par spectroscopies IR et RMN et spectrométrie de masse et ont fait l'objet d'études cristallographiques.

La deuxième partie de notre travail présente la déprotection du groupement benzyloxycarbonyl (Cbz), mais également les essais d'hydrogénolyse ou d'oxydation du groupe benzyl qui n'ont pas abouti. Enfin, les essais de couplage du bisphosphonate sur l'oxazaphospholidine protégée n'ont malheureusement pas permis d'obtenir les composés ciblés.

ABSTRACT

Oxazaphosphorinanes are alkylant agents used in chemotherapy but showing undesirable effects and toxicity.

On the other hand, bisphosphonates are compounds used in the treatment of osteoporosis and bone metastases. They generate some side effects and have a poor bioavailability by oral absorption, due to their poor lipophilicity.

Our study consisted in synthesize phosphorylated heterocycles derivated from aminoacids called oxazaphospholidinones and their coupling with bisphosphonates in order to obtain new antitumoral molecules. They could be more efficient with less undesirable effects.

In a first part, we have synthesized nitrogen-protected oxazaphospholidinones from amino-alcohols. Different protective groups have been studied : benzyl, tert-butyloxycarbonyl (Boc) or benzyloxycarbonyl (Cbz). These compounds were obtained as a mixture of two diastereoisomers (P2S,C4S and P2R,C4S ; the configuration C4S was fixed by the configuration of the starting aminoacid). They were separated by column chromatography or crystallization. Diastereoisomers were characterized by IR and NMR spectroscopies and mass spectrometry and a crystallographic study was realized.

In the second part, we present the deprotection of the benzyloxycarbonyl group (Cbz) and the unsuccessful hydrogenolysis or oxidation assays of benzyl group. Lastly, coupling of bisphosphonate with protected oxazaphospholidine unfortunately failed.

TITRE FRANÇAIS : SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYLES PHOSPHORYLÉS DÉRIVÉS D'ACIDES AMINÉS. APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'ANTI-TUMORAUX DE NOUVELLE GÉNÉRATION

TITRE ANGLAIS : SYNTHESIS OF PHOSPHORYLATED HETEROCYCLES DERIVATED FROM AMINOACIDS AND THEIR USE IN THE SYNTHESIS OF NEW ANTITUMOR MOLECULES.

Mots-clés : oxazaphosphorinanes, oxazaphospholidinones, bisphosphonates, hétérocycles phosphorylés, acides aminés, diastéréoisomères, phosphorylated heterocycles, aminoacids.