



UNIVERSITE DE BOURGOGNE
U.F.R. SCIENCES ET TECHNIQUES

THESE

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Bourgogne
Discipline : Chimie organique

Présentée Par

Pauline MINOIS

Synthèse de mono et diphosphines dérivées d'acides aminés ou de peptides, appliquées en chimie de coordination et pour le greffage du fullerène C₆₀

Directeur de thèse : Pr Sylvain Jugé

Soutenue le 18 décembre 2013 devant le jury composé de :

Dr Christian MONTALBETTI	Inventiva	Rapporteur
Dr Jean François NIERENGARTEN	Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr Carole WITULSKI-ALAYRAC	Université de Caen	Examineur
Pr Pierre D. HARVEY	Université de Sherbrooke	Examineur
Pr Franck DENAT	Université de Bourgogne	Examineur
Pr Sylvain JUGE	Université de Bourgogne	Directeur de thèse
Dr Jérôme BAYARDON	Université de Bourgogne	Co-encadrant

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB) au sein de l'équipe StéréochIM. Le financement a été assuré par une bourse CNRS et Région Bourgogne.

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Sylvain Jugé pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse au sein de son laboratoire. Je tiens à lui adresser ma profonde reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apporté tout au long de ce travail, pour sa patience, sa compréhension et sa grande disponibilité.

J'adresse aussi mes sincères remerciements au Dr. Jean François Nierengarten, directeur de recherche CNRS à l'Université de Strasbourg et au Dr. Christian Montalbetti pour avoir accepté de juger ce travail et pour le temps qu'ils ont consacré aux rapports. Je tiens à remercier le Pr. Pierre D. Harvey d'avoir présidé mon jury de thèse et le Pr. Franck Denat ainsi que le Dr Carole Witulsky Alayrac pour avoir accepté de juger ce travail.

Je souhaite exprimer ma gratitude à Monsieur Jérôme Bayardon, maître de conférences, pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils tout au long de ce travail ainsi que pour son aide, et les corrections apportées à ce manuscrit. Je remercie également Madame Raluca Kabara Malacea, chargé de recherche, pour son aide, ses conseils et ses encouragements lors de cette thèse, ainsi que les corrections apportées à ce manuscrit.

Un grand merci au Dr Rita Prest Meunier pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et initiée à l'électrochimie, ainsi qu'à Didier Poinot pour le Maldi Tof qu'il a réalisé pour moi.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame Marie-Joëlle Eymin pour les très nombreuses synthèses de précurseurs aminoacides qu'elle a faites, et qui m'ont permis de me consacrer plus particulièrement sur le sujet même de ce travail.

Pour leur compétence et leur grande disponibilité, merci à Marie-José Penouilh et Fanny Picquet pour les analyses de spectroscopie de masse.

Je souhaite remercier chaleureusement tous les membres du laboratoire qui ont été présents au cours de ces trois années : Naima, Emmanuelle, Julie, Mylène, Mathieu, Hassib, et tous les membres de l'équipe OMBC³.

Un merci tout particulier à Fanny et Semra pour leur soutien et les bons moments que j'ai pu passer avec elles autour d'une petite bière.

Je tiens à remercier particulièrement mes amis de l'ICB pour tous les bons moments que j'ai pu partager le midi en jouant au tarot. Ainsi que nos petites escapades en Suisse pour retrouver Mimi expatriée et bien occupée (à muter ;-)). Tous les anciens thésards avec qui j'ai pu rester en contact Fafa et Sandy (cette année j'espère faire la corrida de Noël avec toi et pourquoi pas le Mudday ;-)). Pour leur soutien, leur patience, et toutes leurs petites attentions quotidiennes tout au long de cette thèse et plus particulièrement lors des derniers mois, je remercie Fabienne et mon ptit gilloux (effectivement lasagnes et mousse au chocolat, ça change de la soupe...) ainsi que ceux que j'aurais oublié...

Bien que totalement externes à la chimie un énorme merci à la dream team du basket qui m'a permis de décompresser.

Je n'oublie pas non plus mes amis du côté de Bourges qui bien qu'éloignés ont su me soutenir et toujours être là dans les moments difficiles.

J'ai une pensée plus particulière pour ma famille (plus particulièrement mes parents, et ma petite sœur) pour leur apport quotidien à la réalisation de ce travail.

Un grand merci également à tous ceux que j'ai oublié et qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ma thèse.

Abréviations

AcOEt	Acétate d'éthyle
ACN	Acétonitrile
All	Allyle
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc ₂ O	dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle
BuLi	Butyllithium
c	concentration
d	doublet
BH ₃ .DMS	Diméthylsulfure borane
BINAP	2,2'-diphénylphosphino-1,1'-binaphtyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
Db	dibenzylidèneacétone
dec	décomposition
DIBAL	Hydru de (diisobutyl)aluminium
DiPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
eq	équivalent
EP	éther de pétrole
Fc	ferrocényle
HATU	<i>N</i> -[(Diméthylamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-ylmethylene]- <i>N</i> -methylmethanaminium hexafluorophosphate <i>N</i> -oxide
HPLC	chromatographie liquide haute performance
<i>i</i> -Pr	isopropyle
m	multiplet
Me	méthyle
min	minutes
Ph	phényle
ppm	partie par million
q	quadruplet
rdt	rendement
rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
sl	singulet large
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>t</i> -BuOOH	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
t.a.	température ambiante
THF	tétrahydrofurane

Sommaire

Sommaire

Abréviations	3
Sommaire	5
Introduction	2
Rappels bibliographiques sur les amino acides dérivés de complexes de métaux de transition ou hétérosubstitués : Si, B, P	4
1 Les amino acides organométalliques.....	5
2 Les amino acides porteurs d'organoéléments (Si, B, P)	6
2.1 Les amino acides silylés	6
2.2 Les amino acides boroniques.....	7
2.3 Les amino acides phosphorés	10
Objectifs	18
Chapitre 1 : Phosphines secondaires boranes dérivées d'amino acides : synthèse et applications.....	22
1 Synthèse des dérivés γ -phosphorés d'amino acides	24
1.1 Préparation des iodo amino esters 61	24
1.2 Préparation des dérivés γ -phosphino amino esters 78	26
1.2.1 Préparation de phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters par phosphination avec un phosphure borane (1 ^{ère} méthode).....	26
1.2.2 Préparation de phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters 78a-b dans les conditions d'un transfert de phase solide/liquide (2 ^{ème} méthode)	27
1.2.3 Préparation de la phosphine secondaire borane dérivée d'amino acide	31
1.2.4 Préparation d'oxydes de phosphines secondaires dérivés d'amino acides 91	32
1.3 Préparation de phosphines secondaires boranes dérivées de dipeptides	33
1.3.1 Préparation des γ -amino esters 94	33
1.3.2 Synthèse de dipeptides porteurs du groupement phosphine secondaire borane ...	36
1.4 Conclusion	37

2	Application des phosphines secondaires boranes dérivées d'acides aminés pour la synthèse de mono et diphosphines tertiaires	39
2.1	Introduction	39
2.2	Préparation des mono et diphosphines dérivées d'acides aminés.....	39
2.3	Préparation et étude de cytotoxicité des complexes de Pt et de phosphines dérivées d'acides aminés.....	42
2.3.1	Préparation des complexes de platine de mono et diphosphines dérivées d'amino esters	42
2.3.2	Etude de la cytotoxicité du complexe de platine 112	44
2.4	Applications des mono et diphosphines dérivées d'acides aminés en catalyse asymétrique par des complexes de métaux de transition	46
3	Conclusion.....	49
	Partie expérimentale du Chapitre 1	50
1	Généralités expérimentales.....	52
2	Partie expérimentale	54
2.1	Synthèse des dérivés γ -iodo amino esters.....	54
2.2	Synthèse des dérivés γ -azido amino esters	74
2.3	Synthèse des dérivés γ - amino d'amino esters	77
2.4	Synthèse des dérivés γ -phosphino de l'homosérine	80
3	Technique de détermination de l'IC ₅₀	105
	Chapitre 2 :	108
	Synthèse de dérivés phosphino amino acides du fullerène	108
1	Rappels bibliographiques sur le fullerène et ses dérivés.....	110
1.1	Introduction sur les fullerènes	110
1.1.1	Découverte et production des fullerènes	110
1.1.2	Propriétés du fullerène.....	113
1.2	Fullerène et acides aminés	124
1.2.1	Toxicité du fullerène.....	124

1.2.2	Applications des dérivés du fullerène pour la photothérapie dynamique (PTD)	125
1.2.3	Activités antibactériennes et antivirales des dérivés du fullerène	126
1.2.4	Synthèse des dérivés du fullerène d'amino acides	128
1.3	Fullerène et organophosphorés	133
2	Synthèse de dérivés phosphinoborane fullerène d'amino acides ou dipeptides.....	136
2.1	Introduction	136
2.2	Synthèse des dérivés phénylphosphino amino esters du fullerène 162	136
2.2.1	Méthode par déprotonation de la phosphine secondaire borane par le butyllithium. 137	
2.2.2	Etude du greffage des phosphines secondaires boranes sur le fullerène dans les conditions d'un transfert de phase.....	137
2.2.3	Préparation des dérivés phénylphosphino amino esters et du fullerène	139
2.2.4	Etude électrochimique du fullerène et du (<i>S</i>)-2-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4- (fullerénylphénylphosphine borane) butanoate de benzyle 162f	152
3	Conclusion.....	156
	Partie Expérimentale Chapitre 2	158
1	Partie Expérimentale	160
1.1	(<i>S</i>)-2-[bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphinoborane) butanoate d'allyle 162a	160
1.2	(<i>S</i>)-2-[bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphinoborane) butanoate de benzyle 162b	161
1.3	(<i>S</i>)-2-[<i>tert</i> -butoxycarbonylamino]-4-(fullerénylphénylphosphinoborane) butanoate de benzyle 162f	162
1.4	(<i>S</i>)-2-[bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylthio phosphino) butanoate d'allyle 166a	163
1.5	Synthèse du (<i>S</i>)-2-[bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphine oxyde) butanoate de benzyle 165a	164
1.6	Synthèse du (<i>S</i>)-2-[bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(<i>S</i>)-[2-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) amino]-4-[(phénylfullerénylphosphine borane)butanamidyl] butanoate de méthyle 163a	165

1.7 Synthèse du 2- [bis- (<i>tert</i> -butoxycarbonyl) amino] -4-(<i>S</i>)- [2-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl) amino] -4- [(phénylfullerényl phosphine borane) butanamidyl] butanoate de <i>tert</i> -butyle 163b	166
1.8 Acide (<i>S</i>)-[2-(bis(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)-4-(<i>S</i>)-[2-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylfullerénylphosphine borane) butanoïque 169a	167
1.9 Acide (<i>S</i>)-[2-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino]-4-(<i>S</i>)[2-(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]-4-(phénylfullerénylphosphine borane) butanoïque 169b	168
2 Techniques Electrochimiques	170
2.1 La voltammétrie cyclique	170
2.2 Electrolyses à potentiel contrôlé	171
2.3 Techniques spectroélectrochimiques	171
Conclusion générale	174

Introduction

Les peptides et protéines sont une famille de biomolécules essentielles au fonctionnement du vivant parce qu'ils sont impliqués dans les métabolismes et les activités enzymatiques ainsi que dans les récepteurs membranaires, les anticorps ou encore les neurohormones¹. Leurs propriétés dépendent très largement de leur capacité à adopter une conformation donnée dite « structure secondaire » qui est établie par un ensemble d'interactions plus ou moins fortes (liaisons hydrogène, électrostatique, pont disulfure ou complexation)^{2,3,4}. Les peptides et protéines sont constitués d'une vingtaine d'acides aminés naturels dit aussi protéogéniques, mais huit d'entre eux sont dits essentiels (Tyr, Lys, Met, Phe, Thr, Val, Leu, Ile) parce qu'ils ne sont pas synthétisés par l'organisme¹. Les acides aminés possèdent tous le même squelette de base à savoir une amine primaire en position α d'un acide carboxylique aliphatique et diffèrent par la nature de chaîne. Il y a cependant une exception, la proline, qui est cyclique et qui possède une amine secondaire. Les acides aminés ont la particularité d'être chiraux à l'exception de la glycine, et sont pour la grande majorité de configuration (L). Les acides aminés constitutifs des peptides et protéines peuvent être remplacés de façon quasi illimitée par des analogues naturels ou de synthèse, afin d'en modifier les propriétés, soit par changement de leur conformation, soit par introduction d'une chaîne latérale réactive, ou encore par une augmentation de la stabilité dans les conditions physiologiques¹⁻⁵.

La famille des acides aminés naturels comportent également plusieurs centaines de dérivés dits non protéogéniques qui se retrouvent aussi bien dans la structure des peptides et protéines que dans les métabolites.

Le travail présenté ici porte sur la synthèse de phosphines et diphosphines boranes dérivées d'acides aminés et sur leurs applications en chimie de coordination et pour l'imagerie médicale. En liaison avec ce sujet, seuls les acides aminés non protéogéniques dérivés de complexes de métaux de transition ou d'organoéléments tels que le bore, le silicium et le phosphore et qui font l'objet de travaux au laboratoire seront rappelés dans la bibliographie ci-dessous.

¹ a) D. L. Nelson, M. M. Cox, W. H. Freeman, *Lehninger Principles of Biochemistry* **2009**, 5th Ed b) G. C. Barrett, D. T. Elmore, *Aminoacids and Peptides* **1998**, Cambridge University c) *Peptides and Proteins*, Shawn Doonan, University of East London **2002**

² M. G. Bursavich, D. H. Rich, *J. Med. Chem.* **2002**, 3, 541-558

³ S. E. Gibson (Thomas), N. Guiullo, M. J. Tozer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 585-615

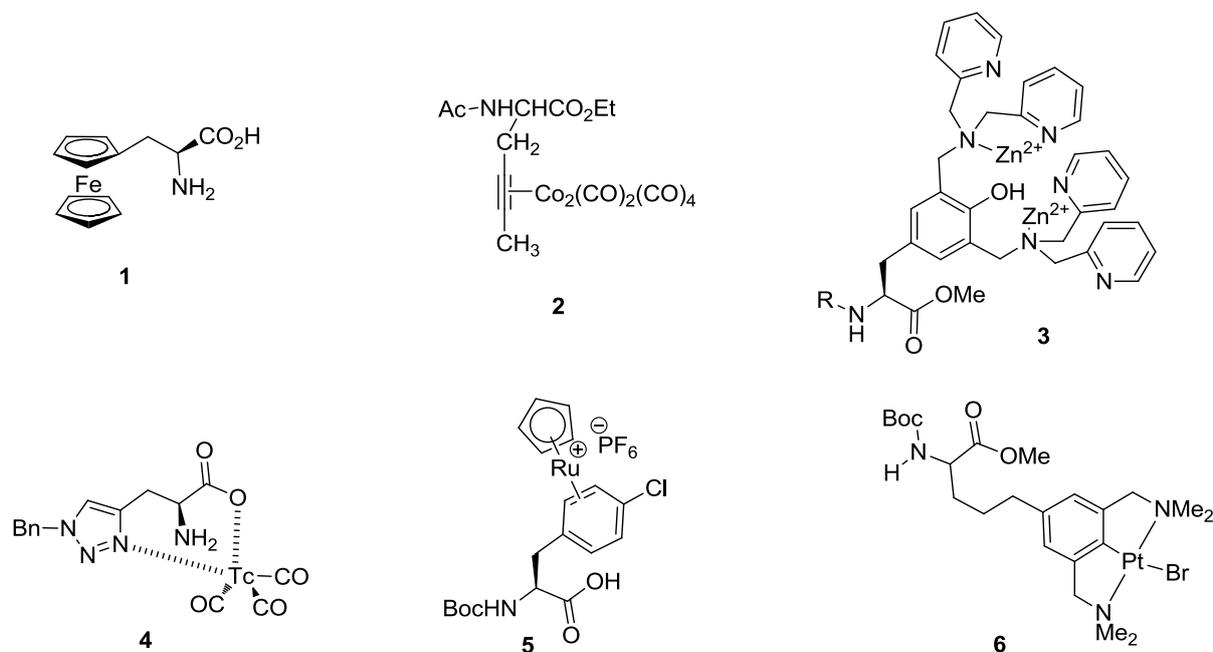
⁴ M. Albrecht, P. Stortz, R. Nolting, *Synthesis* **2003**, 9, 1307-1320

⁵ S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H.-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789-12854

**Rappels bibliographiques sur les
amino acides dérivés de complexes de
métaux de transition ou
hétérosubstitués : Si, B, P**

1 Les amino acides organométalliques

Les amino acides et les peptides non classiques porteurs d'un complexe de métal de transition sont très intéressants pour leurs applications en tant qu'agents de contraste, substances thérapeutiques, intermédiaires de synthèse ou catalyseurs chiraux^{6,7,8}. Depuis la ferrocénylalanine **1**⁹, de nombreux amino acides porteurs de substituant organométallique, ou d'un complexe de coordination sur la chaîne latérale ont été décrits^{6,7,8}. Les exemples **2-6** illustrent la structure de tels complexes. Le complexe de cobalt **2** décrit par Jaouen *et coll.* a été développé pour étudier la détection des peptides par IR-FT¹⁰ tandis que celui de zinc **3** permet la détection des peptides par fluorescence¹¹. Les complexes de technécium **4** et de ruthénium **5** sont respectivement utilisés pour le radiomarquage¹², comme intermédiaire de synthèse¹³ ou encore comme inhibiteur d'enzyme⁶⁻¹³.



Exemples de dérivés amino acides porteurs d'un complexe organométallique

⁶ K. Severin, R. Bergs, W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 29, 5759-5762

⁷ D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5931-5985

⁸ M. Albrecht, P. Stortz, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 496-506

⁹ C. R. Hauser, J. K. Lindsay, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1246-1247

¹⁰ N. A. Sazaki, P. Potier, M. Savignac, G. Jaouen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5759-5762

¹¹ A. Ojida, K. Honda, D. Shinmi, S. Kiyonaka, Y. Mori, I. Himachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10452-10459

¹² T. L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Scheinsberg, V. Maes, D. Tourwé, R. Schilbli, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15096-15097

¹³ C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1819-1822

Le complexe ligand pince NCN **6** décrit par Van Koten *et coll.*, a été obtenu par un couplage de Suzuki-Miyaura du dérivé allyle glycine **7** et présente également des propriétés de fluorescence (Schéma 1)¹⁴.

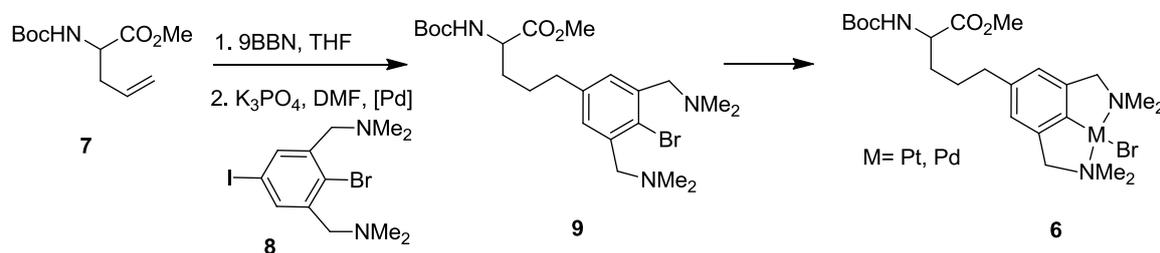


Schéma 1 : Préparation du complexe ligand pince NCN

2 Les amino acides porteurs d'organoéléments (Si, B, P)

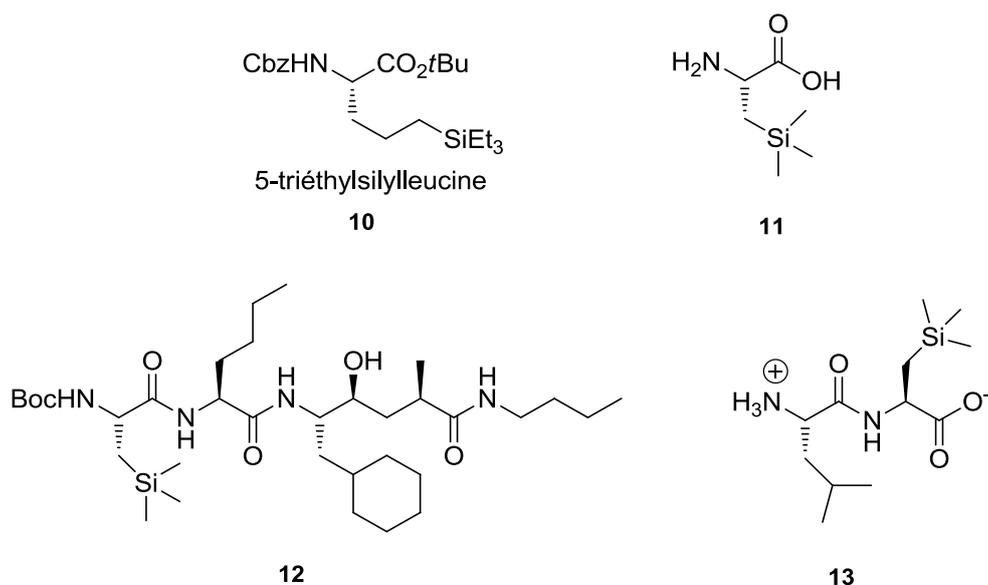
2.1 Les amino acides silylés

Les amino acides silylés tels que **10** présentent des bioactivités intéressantes parce qu'ils permettent d'augmenter la lipophilie des peptides qui en dérivent et qu'ils améliorent leur stabilité protéolytique. Les amino acides silylés se sont avérés être des inhibiteurs d'enzymes. Ainsi, la β -(triméthylsilyl)alanine **11** est un amino acide non classique très utilisé pour la synthèse et les applications de peptides modifiés. Ainsi le remplacement d'une phénylalanine par l'acide aminé **11** a permis d'obtenir les peptides modifiés **12** et **13** respectivement inhibiteurs de protéinases sous rétinienne et bactérienne (thermolysine)^{15,16}. Les études ont montré que ces peptides silylés ont une meilleure activité inhibitrice et sont plus stables du fait du groupement triméthylsilyle sur la chaîne latérale. Dans le cas du peptide **13**, le groupement TMS renforce le caractère hydrophobe, ce qui augmente l'interaction avec un site récepteur de la thermolysine.

¹⁴ G. Guillena, C. A. Kruithof, M. A. Casado, M. R. Egmond, G. Van Koten, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 668, 3-7

¹⁵ B. Weidmann, *Chimia* **1992**, 46, 312-313

¹⁶ H. Hishikawa, H. Yamanaka, T. Kawamoto, A. Tanaka, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, 53, 19-22



Exemples d'amino acides silylés

2.2 Les amino acides boroniques

Les amino acides boroniques suscitent beaucoup d'intérêt parce que ce sont des inhibiteurs d'enzymes et qu'ils permettent d'obtenir des bioactivités intéressantes en chimie thérapeutique. La propriété acide de Lewis des groupements boronates¹⁷ leur permet ainsi de passer d'une structure plane trigonale sp^2 à une structure tétraédrique sp^3 , lorsqu'ils forment un adduit de type borate (Schéma 2). Ce changement de géométrie se produit par complexation du site enzymatique par le groupement boronique **14**. Le complexe **15** formé est stable et isostérique de l'état de transition d'hydrolyse du groupement carboxyle, ce qui explique les propriétés inhibitrices d'enzymes¹⁸.

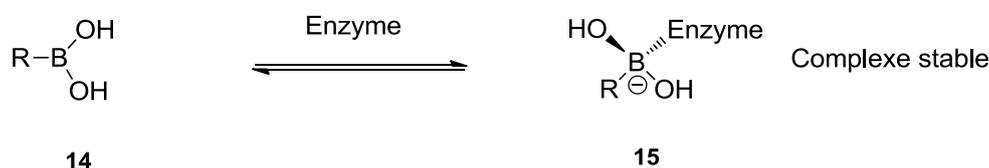
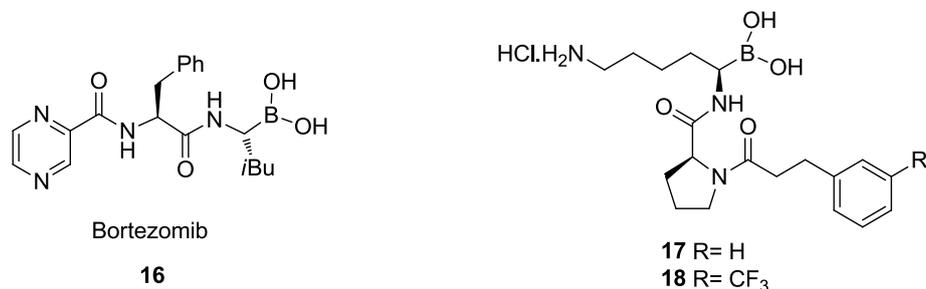


Schéma 2 : Formation d'un adduit de type boronate

¹⁷ J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11205-11209

¹⁸ V. J. Reddy, J. S. Chandra, M. V. R. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 889-891

De nombreux peptides porteurs de groupements acides boroniques ont été synthétisés pour mettre au point des inhibiteurs de protéases, de protéasomes, d'arginases, d'estérases¹⁹. Les dérivés pseudopeptidiques acides boroniques **17** et **18** ont ainsi été décrits par Fevig *et coll.* comme inhibiteurs de la thrombine²⁰.



Exemples d'acides aminés boroniques

L'intérêt des acides aminés boroniques en chimie thérapeutique est illustré par le développement du Bortezomib **16**²¹, qui est le premier composé approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement du cancer. Il va sans dire que le succès de cette découverte suscite actuellement un intérêt considérable pour l'élaboration d'inhibiteurs acides boroniques dérivés d'acides aminés non classiques. Une des méthodes de synthèse d'acide boronique consiste à réaliser une hydroboration d'un acide aminé insaturé préparé par alkylation d'une base de Schiff. Ainsi, les dérivés d'acide aspartique β- et ω-boroniques **22** ont été synthétisés par Reddy *et coll.*¹⁸ par alkylation de la base de Schiff **19** dérivée de la glycine, avec des bromures insaturés **20**, suivie d'une hydroboration par le pinacolborane puis d'une hydrolyse acide (Schéma 3a)²². Dans le cas de l'acide aspartique β-boronique **25**, celui-ci est obtenu par alkylation de la base de Schiff **19** avec l'iodure de méthylboronate **23** puis hydrolyse (Schéma 3b).

¹⁹ a) L. Borissenko, M. Groll, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687-717. b) S. J. Baker, J. W. Tomsho, S. J. Benkovic, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4279-4285

²⁰ J. M. Fevig, M. M. Abelman, D. R. Brittelli, C. A. Kettner, R. M. Knabb, P. C. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 295-300

²¹ A. S. Ivanov, A. A. Zhalnina, S. V. Shishkov, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7105-7108

²² S. Elgandy, G. Patel, D. Green, C. A. Goodwin, M. F. Scully, W. Husman, E. Skordalakes, V. V. Kakkar, J. J. Deadman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3305-3308

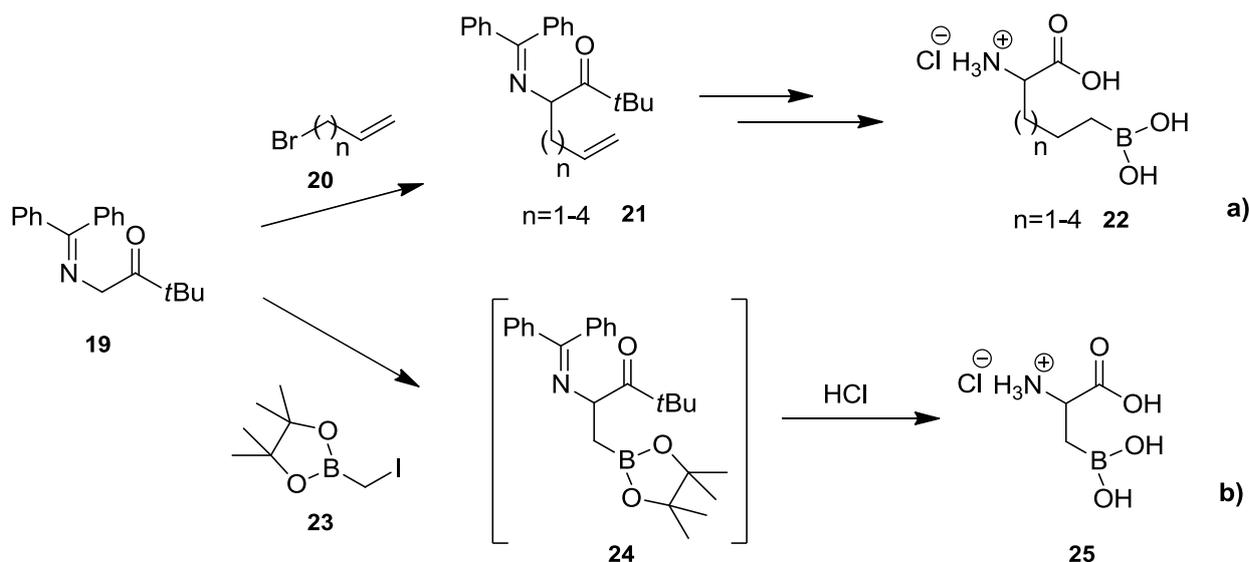
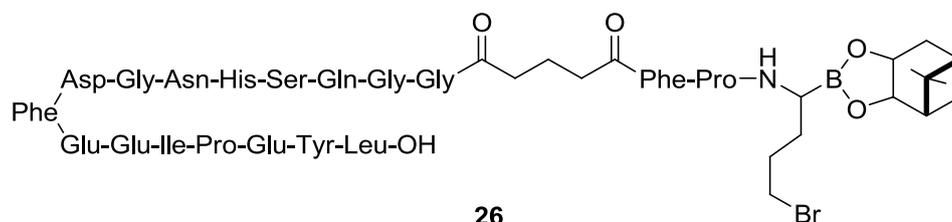


Schéma 3 : Synthèse d'amino acides boroniques

La plupart des inhibiteurs de ce type sont préparés sous la forme d'acide boronique mais les esters boronates qui requièrent d'être hydrolysés sont également intéressants. En effet, leur relative stabilité rend les boronates très intéressants pour avoir une activité inhibitrice retardée, mais aussi pour la synthèse de peptides modifiés en phase solide. Le peptide boronaté **26** a ainsi été synthétisé en phase solide par l'équipe de Elgendy *et coll.* pour être utilisé comme inhibiteur de la thrombine²².



D'un autre côté, les dérivés amino acides boroniques peuvent être également utilisés en synthèse organique comme dans le cas de réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura. Taylor *et coll.* ont ainsi synthétisé le dérivé amino acide boronique **29** par réaction d'un organolithien, dérivé de la sérine **27**, avec le triisopropylborate (Schéma 4)^{23a}. Cet amino acide boronique a été utilisé pour réaliser la synthèse d'analogues de la phénylalanine **30**, par un couplage de Suzuki-Miyaura avec des halogénures d'aryles. Un autre dérivé boronique de la sérine **31** a été utilisé pour la synthèse du di-amino acide méso-DAP **32** par un couplage de Suzuki-Miyaura avec le bromure de vinyle. Cet amino acide est un précurseur biosynthétique

²³ a) J. E. Harvey, M. N. Kenworthy, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2467-2471. b) P. N. Collier, A. D. Campbell, I. Patel, T. M. Raynham, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1802-1815.

de la lysine, et conduit à des activités antivirales et anti-tumorales lorsqu'il est introduit dans un peptide (Schéma 4)^{23b}.

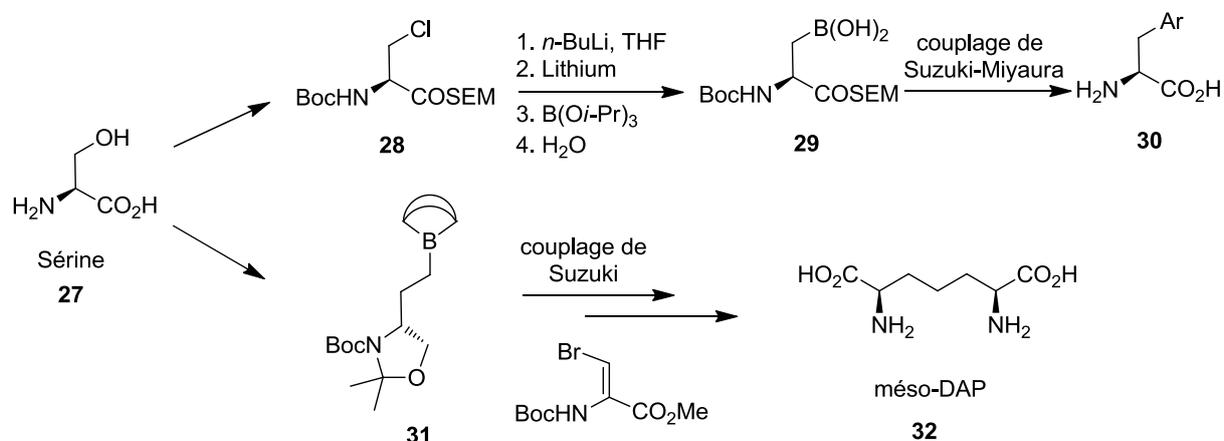
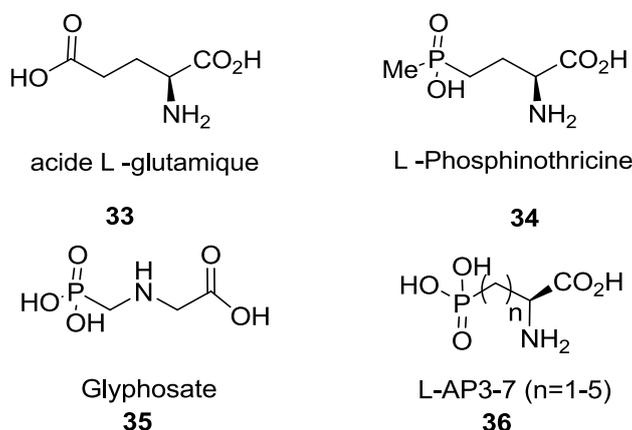


Schéma 4 : Synthèse de dérivés d'acides aminés par couplage de Suzuki-Miyaura

2.3 Les acides aminés phosphorés

Les acides α aminés comportant un groupement phosphoré sur la chaîne latérale sont connus pour leurs propriétés biologiques. En effet, ce type de fonction est isostérique d'un groupement carboxylate dans l'état de transition formé au cours de l'hydrolyse. Le dérivé phosphinate **34** provenant de l'acide-L-glutamique **33**, est connu pour ses propriétés herbicides dues à l'inhibition de la glutamine synthétase. La phosphinothricine **34** présente également des propriétés antibiotiques et antagonistes du système nerveux central²⁴.



²⁴ C. Lamberth, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7239-7256

Cet amino acide phosphinique peut être préparée stéréosélectivement par la réaction de Michaelis Arbuzov du chlorure **38** dérivé de la lactone de l'homosérine **37** (Schéma 5)²⁵.

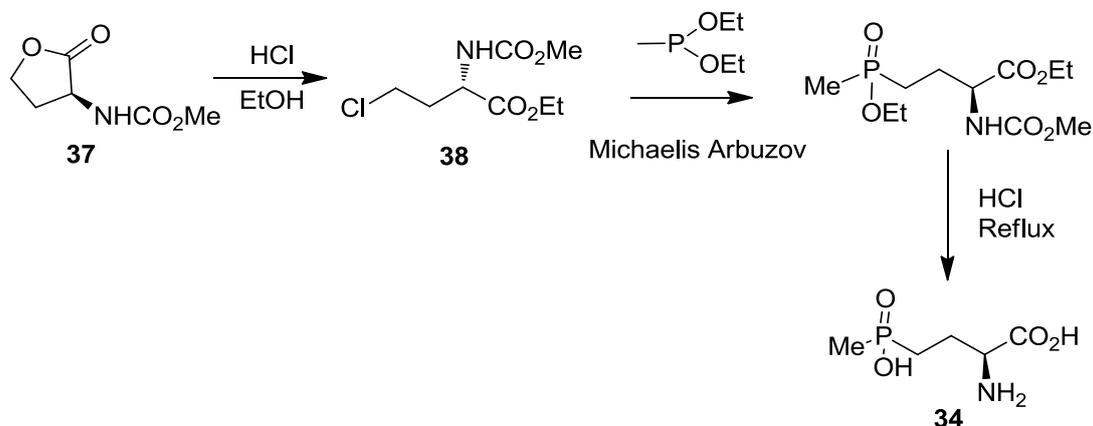
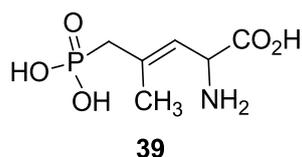


Schéma 5 : Synthèse de la phosphinothricine

D'autres amino acides phosphorés ont été développés pour leurs propriétés herbicides ou leur activité sur le système nerveux central. Par exemple, le glyphosate **35** est connu comme herbicide sous le nom de Roundup²⁴. Les amino acides phosphoniques tels que **36** porteurs d'une chaîne latérale de longueur variable $n = 1$ à 5 sont connus pour leurs propriétés antagonistes de récepteurs post synaptiques et pour leur bioactivité sur le système nerveux central, ainsi que le traitement de la maladie d'Alzheimer²⁶. De ces travaux, il est ressorti que l'acide phosphonique **39** qui présente une insaturation sur la chaîne latérale s'avère un bon candidat pour le traitement des maladies neurodégénératives²⁷.



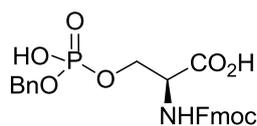
Des amino acides dérivés de phosphates tels que **40-42** ont également été décrits par réaction de PCl_3 avec l'hydroxyamino acide correspondant pour la préparation de phosphopeptides²⁸.

²⁵ M. G. Hoff, H. J. Zeiss, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 2669-2679

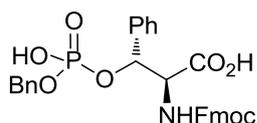
²⁶ J. C. Watkins, H. J. Olverman, *Trends of Neuroscience* **1987**, 10, 265-272

²⁷ G. E. Fagg, H-R. Olpe, M. F. Pozza, J. Baud, M. Steinman, M. Schmutz, C. Portet, P. Baumann, K. Thedinga, H. Bittiger, H. Allegier, R. Heckendorn, C. Angst, D. Brundisch, J. G. Dingwall, *Br. J. Pharmacol.* **1990**, 99, 791-797

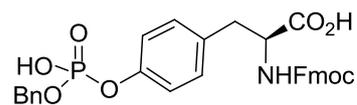
²⁸ D. E. Petrillo, D. R. Mowrey, S. P. Allwein, R. P. Bakale, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1206-1209



40

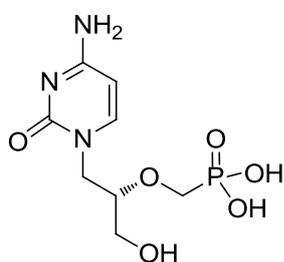


41



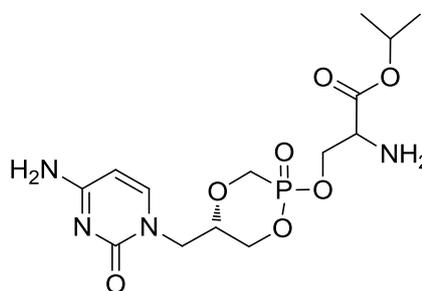
42

Des acides phosphoniques ont été décrits, parmi lesquels le Cidofovir **43** qui a des propriétés antivirales et qui inhibe la synthèse d'ADN. Comme ce composé est ionisable au pH physiologique dû à la présence du groupement $P(O)(OH)_2$, l'acide phosphonate cyclique **44** dérivé de la sérine²⁹, a été proposé pour permettre son administration par voie orale.



Cidofovir

43



44

Un peptide phosphoré **45** présentant des propriétés angiotensives aussi efficaces que les hypertensifs actuellement présents a été préparé par Bachmann *et coll.*, par utilisation d'un acide phosphonique analogue à la tyrosine. La préparation de l'acide phosphonique se fait par phosphorylation de la tyrosine³⁰ (Schéma 6).

²⁹ L. W. Peterson, M. Sala-Robanal, I. S. Krylov, M. Serpi, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 2349-2361

³⁰ I. Ntai, L. Manier, D. L. Hachey, B. O. Bachmann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2763-2765

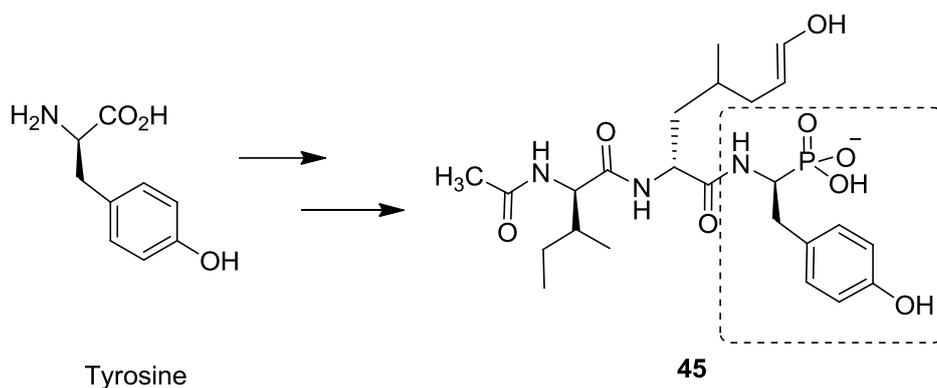


Schéma 6 : Synthèse de l'acide aminé phosphonique **45** par phosphorylation

Dans un autre domaine, des acides aminés dérivés de phosphines ont été décrits pour permettre des réactions de complexation dans une chaîne peptidique ou pour réaliser de la catalyse^{31a}. Ainsi, le dérivé phosphole **46** a été préparé par substitution d'un dérivé de la sérine par le phospholide **48** puis sulfuration (Schéma 7)^{31b}.

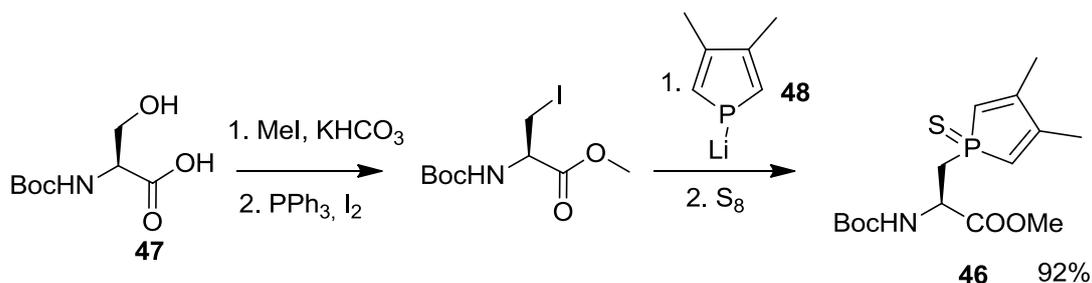


Schéma 7 : Synthèse d'un dérivé phosphole d'acide aminé

Le greffage du reste phosphole peut être fait également par couplage de Stille avec un dérivé iodé aromatique pour donner le composé **49** (Schéma 8)^{31c}.

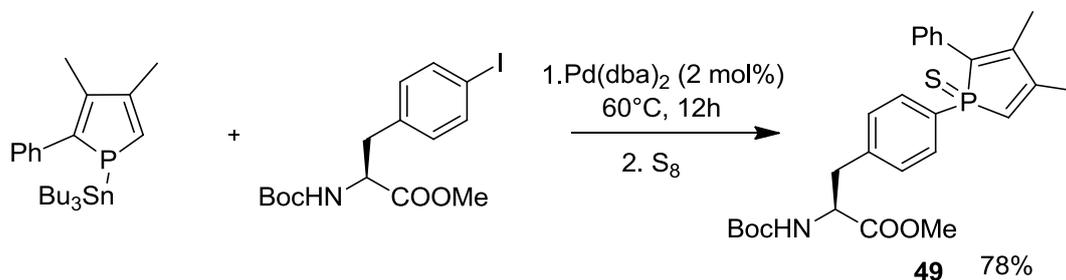


Schéma 8 : Synthèse d'un dérivé phosphole d'acide aminé par couplage de Stille

³¹ a) C. Malan, T. R. Ward, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Ed A. Börner, WILEY-VCH **2008**, 1103 b) S. Van Zutphen, V. J. Margarit, G. Mora, P. Le Floch, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 2857-2855 c) F. Bisaro, P. Le Floch, *Synlett.* **2010**, 20, 3081-3085

Les dérivés thiophosphines **50** et **51** ont été préparés par réaction d'hydrophosphination comme montré sur les schémas de synthèse suivants^{32,33} (Schémas 9 et 10).

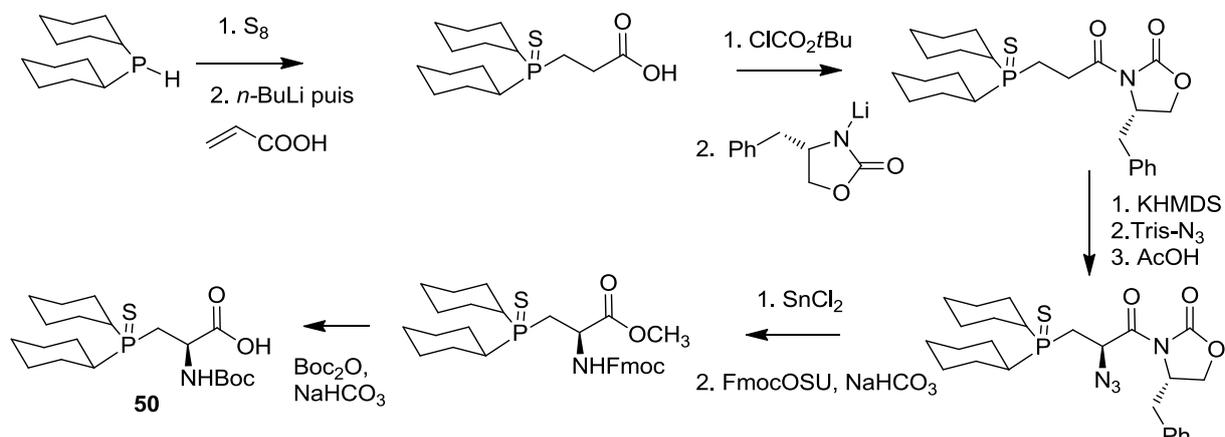


Schéma 9 : Synthèse d'une thiophosphine dérivée d'acide aminé par hydrophosphination de l'acide acrylique

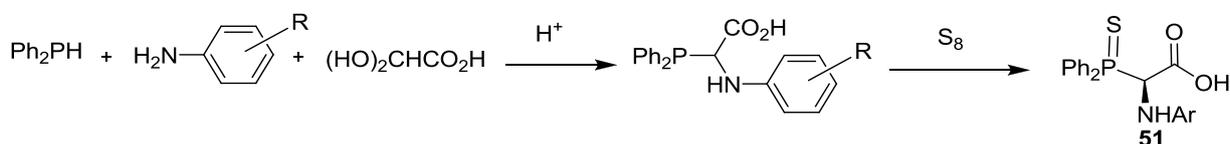


Schéma 10 : Autre préparation d'une thiophosphine

Des dérivés thiophosphines de la tyrosine et de la proline **52** et **53** ont également été préparés par des réactions de phosphination impliquant des phosphines secondaires ou des phosphures³⁴, puis insérés dans des peptides. Après désulfuration, les peptides obtenus ont été utilisés comme ligand en catalyse d'hydrogénation asymétrique (Schéma 11).

³² S. R. Gilbertson, X. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 434-435

³³ J. Lach, C-Y. Guo, M. K. Kindermann, P. G. Jones, J. Heinicke, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1176-1186

³⁴ A. Agarkov, S. Greenfield, D. Xie, R. Pawlick, G. Starkey and S. R. Gilbertson, *Biopolymers (Peptide Science)*, **2006**, *84*, 49-73

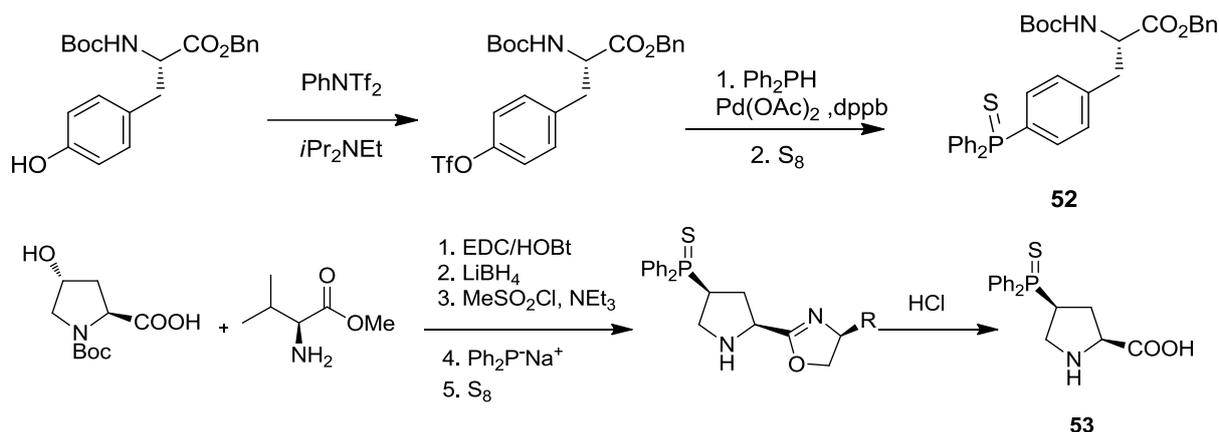
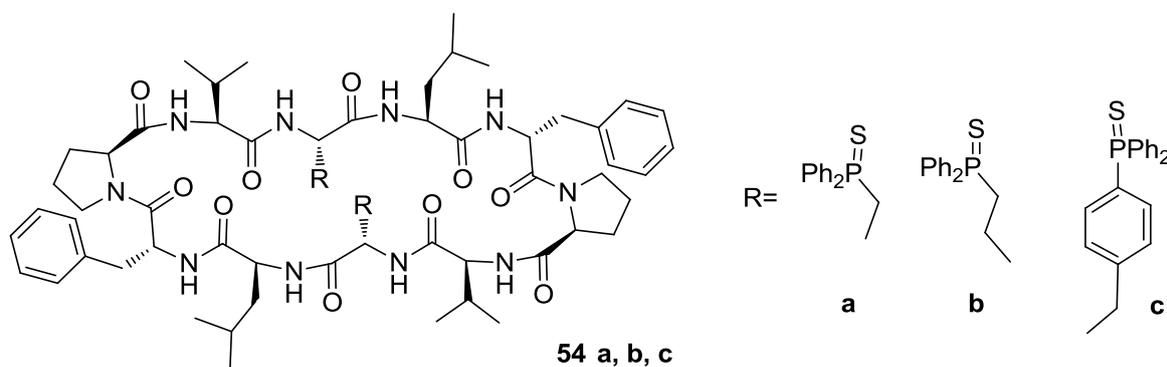


Schéma 11 : Synthèse de dérivés thiophosphines de la tyrosine et de la proline

Dans ce domaine, des thiophosphines supportées par un cyclopeptide telles que **54** ont été décrites.



Ces phosphines sont préalablement préparées par synthèse en utilisant l'alkylation stéréosélective d'un complexe chiral de nickel **59** (méthode de Belokon) (Schéma 12)³⁵.

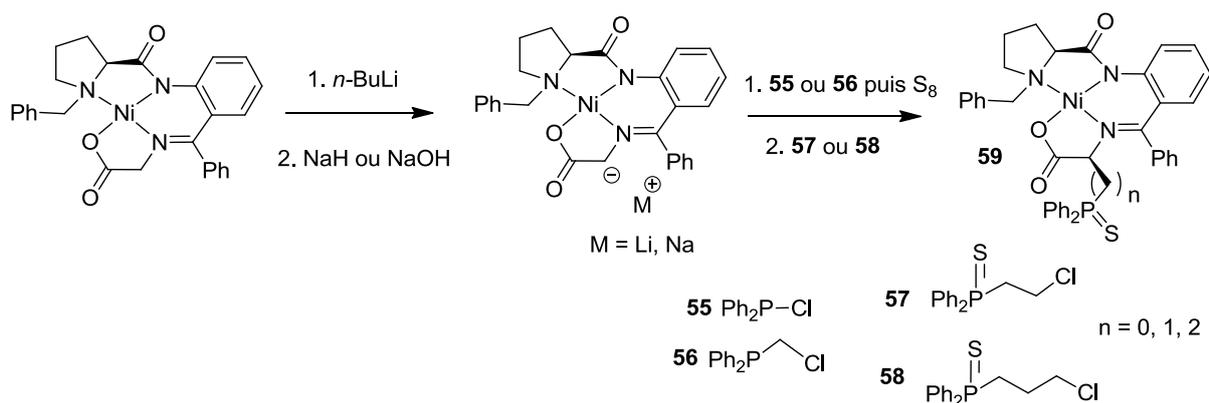


Schéma 12 : Synthèse de thiophosphines dérivées d'amino acides par alkylation stéréosélective d'un complexe de nickel

³⁵S. Burck, S. G.A. van Assema, B. Lastdrager, J. C. Slootweg, A. W. Ehlers, J. M. Otero, B. Dacunha-Marinho, A. L. Llamas-Saiz, M. Overhand, M. J. van Raaij, K. Lammertsma, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8134-8145

Les phosphines dérivées d'acides aminés peuvent également être utilisées pour les modifications conformationnelles des peptides³⁶. D'une manière générale si ces composés sont peu décrits, leur synthèse a été rendue possible grâce à la chimie des thiophosphines³⁷ et des phosphines secondaires boranes³⁸. Dans les deux cas, il est possible d'obtenir une phosphine libre sur la chaîne latérale de l'acide aminé ou d'un peptide par désulfuration ou déboronation.

Depuis quelques années, le laboratoire s'intéresse à l'hémisynthèse d'acides aminés porteurs d'un groupement phosphoré sur la chaîne latérale³⁹. Une nouvelle synthèse stéréosélective a donc été développée au laboratoire par réaction d'un dérivé γ -iodé **61**, préparé à partir de l'acide L-aspartique **60**, avec un diphénylphosphure **62** ou un phosphure borane **63**. On obtient alors l'amino ester γ -phosphoré **64** partiellement racémisé certainement dû à la grande basicité du phosphure **62** (Schéma 13). En revanche, les dérivés phosphine borane d'amino esters **65** sont obtenus énantio-purs (Schéma 13)⁴⁰.

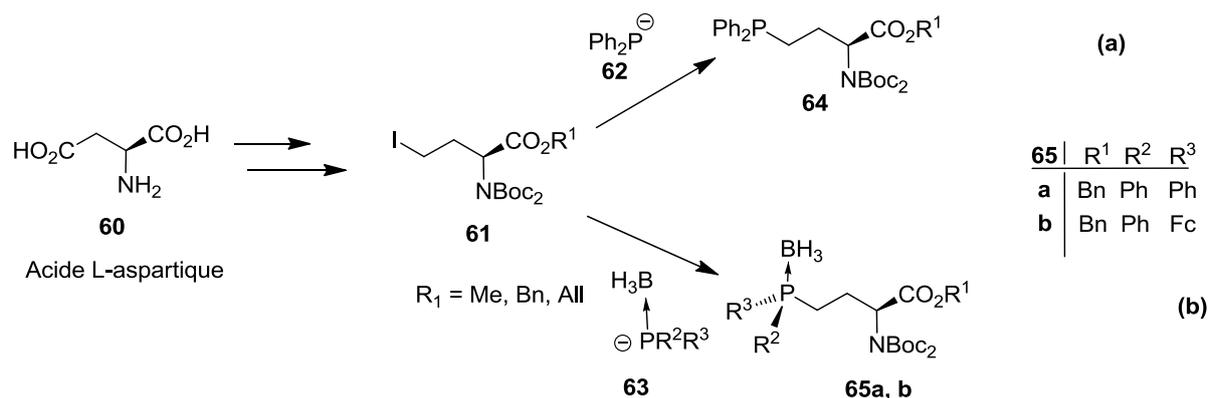


Schéma 13 : Synthèse stéréosélective d'acides aminés phosphorés

L'amino ester **65b** a été ensuite utilisé pour former le dérivé ferrocénylthiophosphino amino acide **66** qui a ensuite été greffé sur le glycopeptide CSF114 (Glc) pour donner **67** utilisé pour la détection électrochimique des autoanticorps de la sclérose en plaques (Schéma 14)⁴¹.

³⁶ K. Severin, R. Bergs, W. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1634-1655

³⁷ M. Jansen, H. Rabe, A. S. Strehle, S. Dieler, F. Debu, G. Dannhardt, M. H. Akabas, H. Luddens, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4430-4448

³⁸ K. Bourumeau, A. C. Gaumont, J. M. Denis, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 205-213

³⁹ E. Remond, J. Bayardon, M. J. Ondel-Eymin, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7579-7587

⁴⁰ Thèse Amélie Colson, Université de Bourgogne **2007**

⁴¹ F. Real-Fernandez, A. Colson, J. Bayardon, F. Nuti, E. Peroni, R. Meunier-Prest, F. Lolli, M. Chelli, C. Darcel, S. Jugé, A. M. Papini, *Peptide Science* **2008**, 90, 488-495

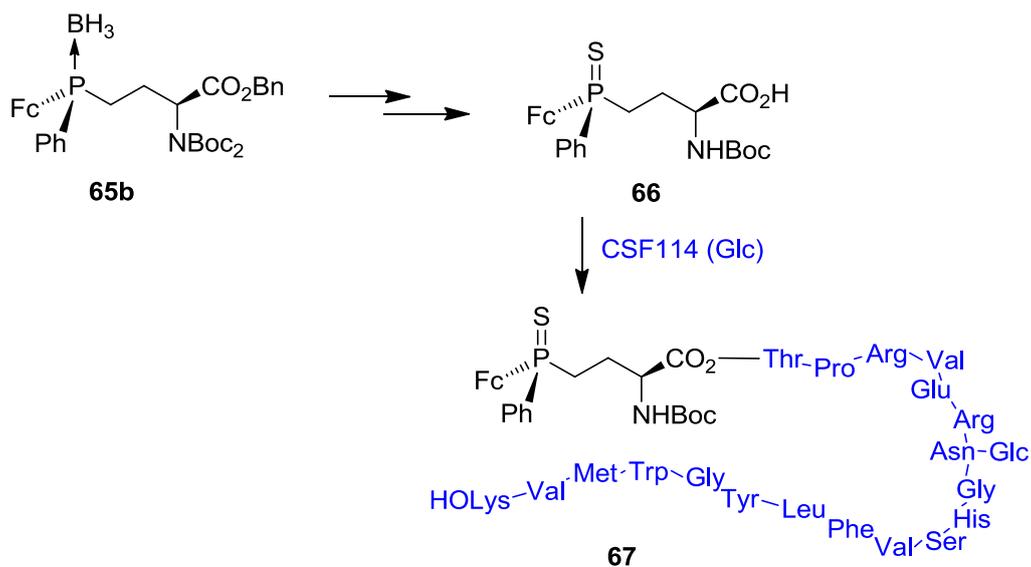


Schéma 14 : Synthèse du dérivé ferrocenylthiophosphino amino acide greffé sur le glycopeptide CSF114

En continuité de ces travaux, le sujet de cette thèse porte sur la synthèse de phosphines secondaires boranes dérivées d'amino acides et sur leur application pour le greffage de fullerène et en chimie de coordination.

Objectifs

Au cours des vingt dernières années, l'utilisation du borane comme groupement protecteur a permis des progrès significatifs en chimie organique du phosphore et pour la synthèse stéréosélective d'organophosphorés⁴². Les complexes de borane **68** sont stables, sans odeur, souvent cristallisés, et donnent des réactions très propres sur le centre phosphoré ou en position α ou β des substituants. D'autre part, la décomplexation du borane pour donner les organophosphorés P(III) correspondants est facilement réalisée en utilisant une amine⁴³, un acide fort⁴⁴, un alcool⁴⁵ ou encore une oléfine⁴⁶. Celle-ci se fait avec rétention totale de configuration sur le centre phosphoré (Schéma 15). En outre, les complexes de borane **68** peuvent être directement utilisés en synthèse organique ou en chimie de coordination pour la préparation de composés organophosphorés chiraux ou non, qui ne peuvent être facilement préparés par des approches alternatives ou obtenus sous leur forme trivalente (Schéma). Ainsi l'utilisation directe des complexes de phosphines boranes dans de telles méthodologies permet d'obtenir de nouvelles classes de sels de phosphonium quaternaires **70**⁴⁷, de dérivés (thio)phosphorylés **71**⁴⁸, ou de complexes de métaux de transition **72** (Schéma 15)⁴⁹.

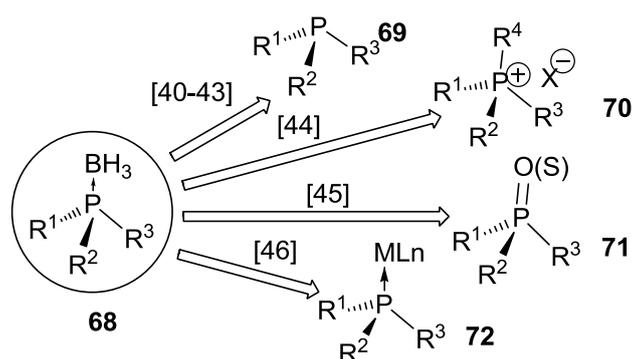


Schéma 15 : Exemples de composés organophosphorés chiraux

⁴² a) M. Ohff, J. Holz, M. Quirnbach, A. Börner, *Synthesis* **1998**, 1391-1415. b) J. M. Brunel, B. Faure, M. Maffei, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 665-698. c) B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197-1248.

⁴³ a) T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5301-5303. b) H. Brisset, Y. Gourdel, P. Pellon, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4523-4526. c) H. Yang, N. Lugan, R. Mathieu, *Organometallics* **1997**, 16, 2089-2095.

⁴⁴ a) G. Knühl, P. Sennhenn, G. Helmchen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1845-1846. b) L. McKinsty, J. J. Overberg, C. Soubra-Ghaoui, D. S. Walsh, K. A. Robins, T. T. Toto, J. L. Toto, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2261-2263.

⁴⁵ a) D. Moulin, S. Bago, C. Bauduin, C. Darcel, S. Jugé, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3939-3956. b) M. Schröder, K. Nozaki, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1931-1935 c) M. van Overschelde, E. Verweken, S. G. Mohdha, S. Cogen, E. van der Eycken, J. van der Eycken, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6410-6415.

⁴⁶ A. Pelter, R. Rosser, S. Mills, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1014-1015.

⁴⁷ J. Uziel, N. Riegel, B. Aka, P. Figuière, S. Jugé, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3405-3408.

⁴⁸ a) T. Imamoto, K. Hirose, H. Amano, H. Seki, *Main Group Chemistry* **1996**, 1, 331. b) J. Uziel, C. Darcel, D. Moulin, C. Bauduin, S. Jugé, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1441-1449.

⁴⁹ a) N. Brodie, S. Jugé, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2438-2442. b) C. Darcel, E. B. Kaloun, R. Merdès, D. Moulin, N. Riegel, S. Thorimbert, J. P. Genêt, S. Jugé, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 333-343.

Au laboratoire, une nouvelle méthode de synthèse des phosphines secondaires boranes P-chirogéniques **75** a été mise au point par échange halogène/métal de chlorophosphines boranes **73** préparées selon la méthode (-)-éphédrine, puis protonation du phosphore intermédiaire **74** avec l'acide acétique (Schéma 16)⁵⁰. Les phosphines secondaires boranes **75** sont ainsi obtenues avec des rendements de 83 à 98 % et des excès énantiomériques de 90 à 97 % (Schéma 16).

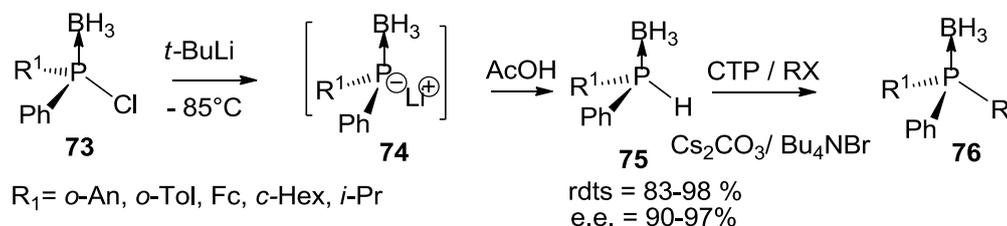


Schéma 16 : Préparation de phosphines boranes à partir des chlorophosphines secondaires boranes

Une fois purifiées, les phosphines secondaires boranes **75** sont utilisées pour redonner les phosphures boranes **74** correspondants par déprotonation avec un équivalent de base (*t*-BuLi ou *n*-BuLi) (Schéma 16). Cependant, il a été montré que les phosphines secondaires boranes peuvent être directement alkylées pour donner **76**, dans des conditions de transfert de phase dans le dichlorométhane en présence de carbonate de potassium ou de césium et d'un sel d'ammonium quaternaire⁵¹.

Compte tenu de nos travaux antérieurs⁴⁰ (Schéma 13), nous avons envisagé de préparer des dérivés de phosphines secondaires boranes pour leur utilisation en synthèse de mono et diphosphines tertiaires dérivées d'acides aminés (Schéma 17).

⁵⁰ a) C. Bauduin, D. Moulin, E. B. Kaloun, C. Darcel, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4293-4301. b) S. Jugé *Phosphorus, Sulfur and Silicon & Related Compounds* **2008**, 183(2-3), 233-248. b) C. Darcel, J. Uziel, S. Jugé in *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis Synthesis and Applications*, A. Börner (Ed.), 2008, Wiley-VCH.

⁵¹ Thèse Hugo Laureano, Université de Bourgogne **2008**

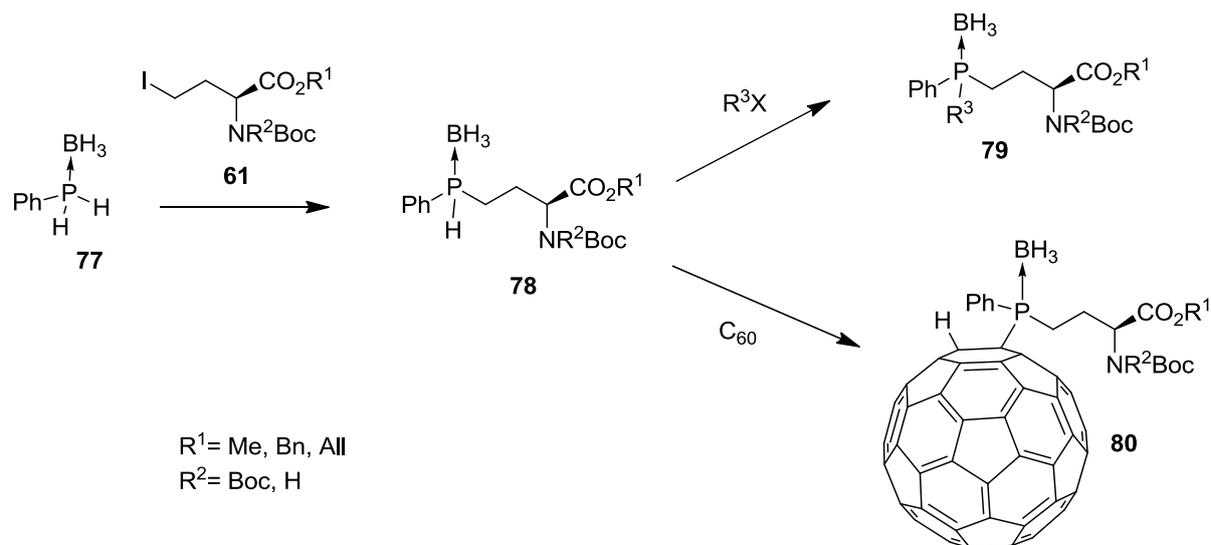


Schéma 17 : Synthèse de mono et diphosphines tertiaires dérivées d'acides aminés

D'un autre côté, comme il a été montré que les phosphines boranes pouvaient réagir avec le fullerène pour donner les phosphines boranes correspondantes⁵², nous avons envisagé d'étudier cette réaction pour mettre au point une nouvelle stratégie de greffage d'acides aminés et de peptides sur le fullerène.

Le manuscrit comporte deux chapitres.

La synthèse stéréosélective de γ -phosphino acides aminés à partir d'acide aspartique sera présentée dans une première partie.

Dans une deuxième partie, l'utilisation de ces phosphines secondaires pour la préparation de mono et diphosphines dérivées d'acides aminés, ainsi que leurs applications en chimie de coordination et pour la catalyse asymétrique est décrite. L'étude de la bioactivité d'un complexe de platine dérivé d'acides aminés sera également présentée dans ce chapitre.

Dans le second chapitre, l'utilisation des phosphines secondaires boranes dérivées d'acides aminés ou de peptides pour le greffage du fullerène ainsi qu'une étude de leurs propriétés par électrochimie sont présentées.

⁵² S. Yamago, M. Yanagawa, H. Mukai, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5091-5102

**Chapitre 1 : Phosphines secondaires
boranes dérivées d'acides aminés :
synthèse et applications**

1 Synthèse des dérivés γ -phosphorés d'acides aminés

Le principe des synthèses repose sur l'alkylation d'une phosphine primaire borane par un dérivé γ -iodo amino acide. La phosphine secondaire borane obtenue est utilisée ensuite pour préparer des mono et diphosphines par alkylation avec un dérivé iodé ou un mésylate (Schéma 18).

La phosphine borane **77** est préparée par complexation de la phosphine primaire **81** correspondante avec du borane.

Deux méthodes ont été utilisées pour réaliser l'alkylation de la phosphine primaire borane **77** par l'iodo amino ester **61** (Schéma 18).

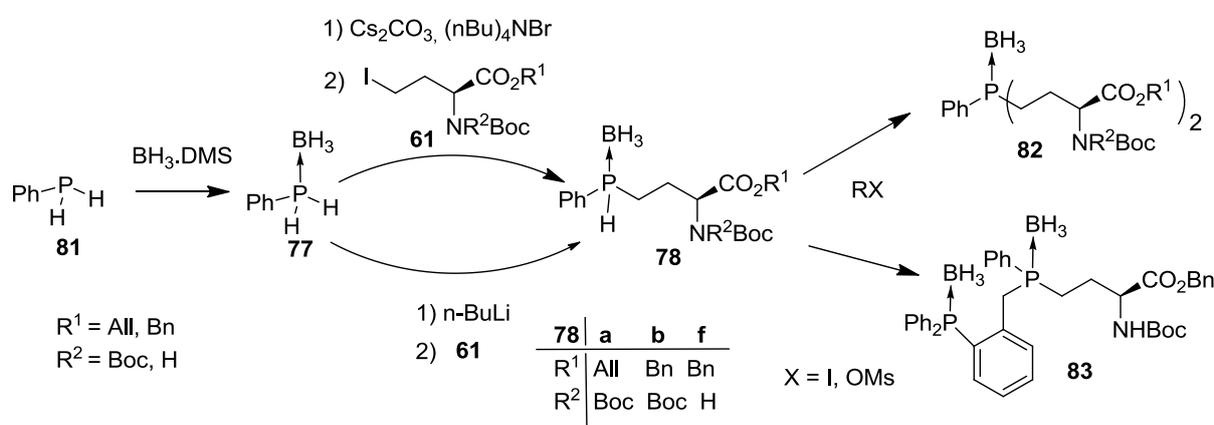


Schéma 18 : Principe d'alkylation des phosphines boranes

La première consiste à faire réagir le phosphure borane **63** obtenu par déprotonation avec le *n*-butyllithium, avec le dérivé iodo amino ester **61**, tandis que la seconde utilise les conditions d'un transfert de phase. La préparation des iodo amino esters **61** et des différents dérivés γ -phosphorés est présentée ci-après.

1.1 Préparation des iodo amino esters **61**

Les dérivés γ -phosphorés de l'homosérine sont synthétisés par phosphination des γ -iodo amino esters **61** correspondants. Ces derniers sont préparés en six ou sept étapes à partir de l'acide L aspartique (Schéma 19).

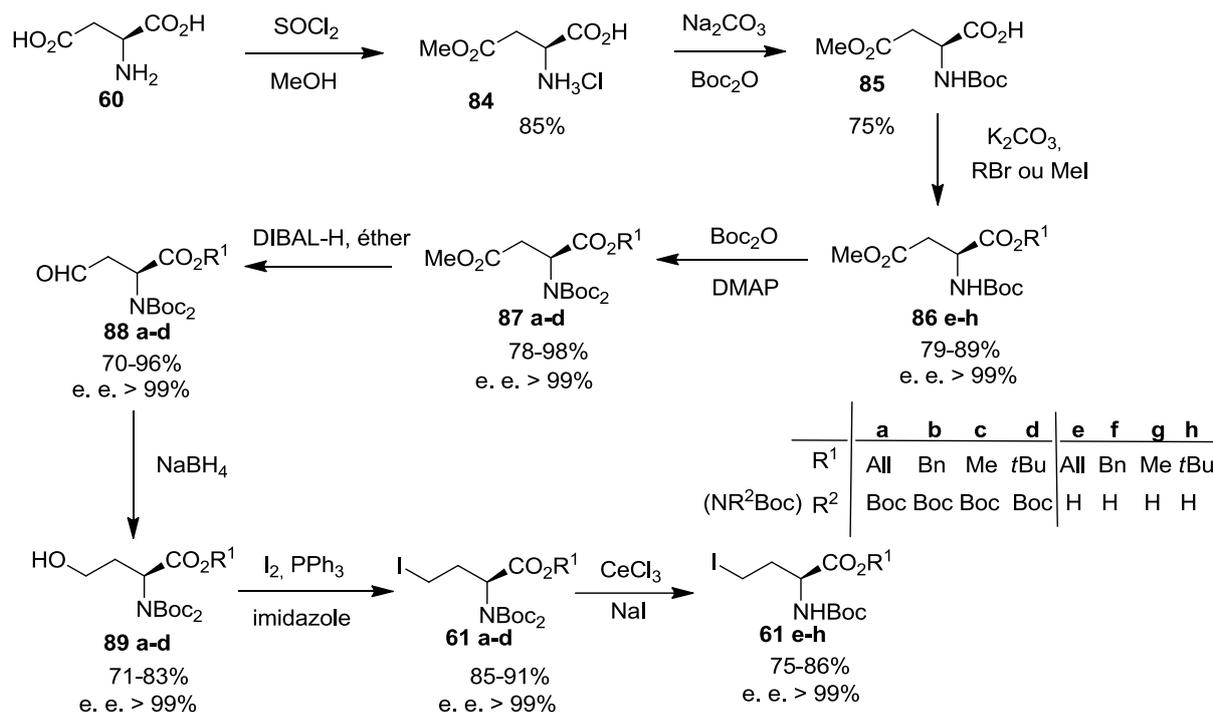


Schéma 19 : Synthèse des dérivés γ -iodés de l'homosérine

L'acide aspartique **60** est estérifié par le méthanol pour donner le monoester **84**⁵³ puis la fonction amine est protégée par un groupement *t*-butoxycarbonyl⁵⁴ pour conduire au composé **85**. Le composé **85** est estérifié par une alkylation avec le bromure d'allyle, de benzyle ou encore par du iodométhane afin de donner les diesters **86e-h** correspondants⁵⁵. Puis le dérivé iodé **61** est obtenu en 4 étapes à partir de ce diester **86** selon une méthode décrite dans la littérature⁵⁶. Après une seconde protection par un groupement *t*-butoxycarbonyl, puis une réduction de la fonction ester terminale par le DIBAL-H et enfin par le NaBH₄, le dérivé de l'homosérine **89** est obtenu. Ce composé réagit avec l'iode, et la triphénylphosphine en présence d'imidazole pour donner le dérivé iodé amino ester **61** correspondant. Le dérivé iodé **61** est mono déprotégé par action de CeCl₃.7H₂O en présence de NaI, selon un mode opératoire décrit dans la littérature pour conduire aux composés **61e-h** avec 85% de rendement et 99% d'excès énantiomérique⁵⁶. Chaque étape de la synthèse se produit avec des rendements de 71 à 96%. La pureté énantiomérique des produits a été contrôlée par HPLC sur colonne chirale et montre que les réactions se produisent

⁵³ F. K. Brown, P. J. Brown, D. B. Bickett, C. L. Chambers, H. G. Davies, D. N. Deaton, D. Drewry, M. Foley, A. B. McElroy, M. Gregson, G. M. McGeehan, P. L. Myers, D. Norton, J. M. Salovich, F. J. Schoenen, P. Ward, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 674-688

⁵⁴ K. Ramalingam, R. W. Woodard, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1900-1903

⁵⁵ K.A. Stein, P.L. Toogood, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8110-8112

⁵⁶ M. Adamczyk, D. Johnson, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3063-3068

stéréospécifiquement sauf dans le cas du dérivé *tert*-butyl **61h**, ou une racémisation partielle a été observée (< 70% ee).

1.2 Préparation des dérivés γ -phosphino amino esters **78**

1.2.1 Préparation de phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters par phosphination avec un phosphure borane (1^{ère} méthode)

La phénylphosphine borane **77**, qui est obtenue par complexation de la phénylphosphine **81** avec du BH₃.DMS dans le THF³⁸, est déprotonée à l'aide du *n*-butyllithium pour donner le phénylphosphure de lithium **63**. Celui-ci réagit avec un équivalent de dérivé γ -iodé **61a** à -78°C pour former le composé γ -phosphinoborane amino ester **78a** avec 20 % de rendement (Schéma 20). Afin d'éviter une éventuelle racémisation, le phosphure borane de lithium est préparé dans ce cas, avec un défaut de 0.95 équivalent de *n*-BuLi. Le phosphure borane a été ajouté lentement sur l'iodure **61a** pour être en défaut de réactifs afin de limiter les risques de racémisation ou d'élimination.

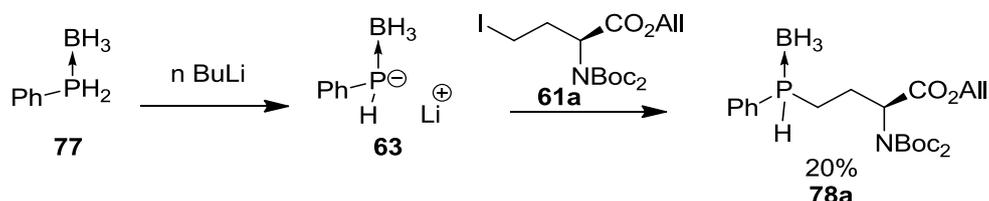


Schéma 20 : Synthèse de **78a** par réaction de phosphure borane de lithium

En dépit de ces précautions, il est apparu que la réaction n'était pas très propre et le rendement s'est révélé faible. Comme il était connu dans la littérature que les phosphines boranes primaires pouvaient être alkylées dans des conditions de transfert de phase en utilisant la potasse aqueuse⁵⁷, nous avons envisagés d'utiliser de telles conditions pour réaliser la réaction de phosphination recherchée. Cependant comme le dérivé d'amino ester **61a** risquait de se dégrader dans ces conditions basiques et aqueuses, la réaction d'alkylation a été envisagée dans des conditions de transfert de phase solide/liquide en utilisant le dichlorométhane comme solvant et en présence d'une base faible.

⁵⁷ H. Lebel, S. Morin, V. Paquet, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2347-2349

1.2.2 Préparation de phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters **78a-b** dans les conditions d'un transfert de phase solide/liquide (2^{ème} méthode)

La synthèse des phosphines boranes secondaires **78** dérivées d'amino acides a été mise au point par réaction de la phénylphosphine borane primaire **77** avec les dérivés γ -iodés **61a,b,f** dans des conditions d'un transfert de phase solide/liquide (Schéma 21a). Cette synthèse se fait dans le dichlorométhane et en présence de carbonate de césium et de bromure de tétrabutylammonium (10%) qui sert d'agent de transfert de phase. Le principe de la réaction est représenté sur le Schéma 21b.

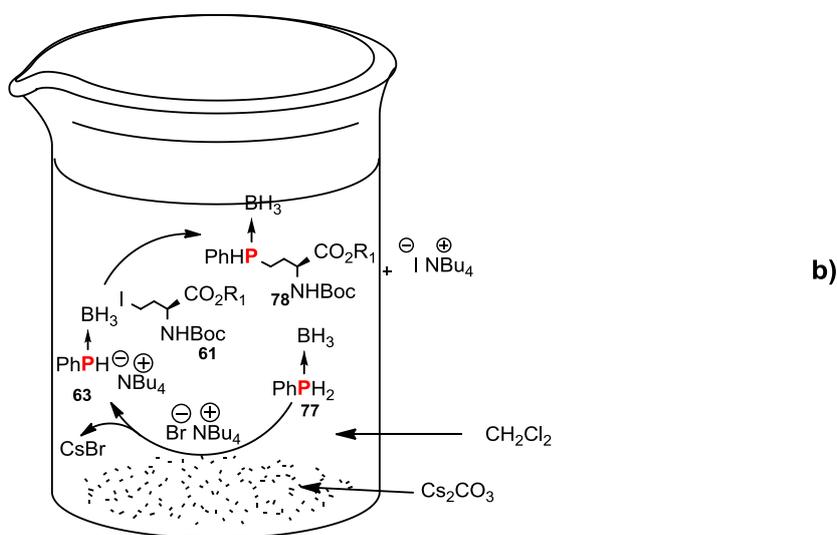
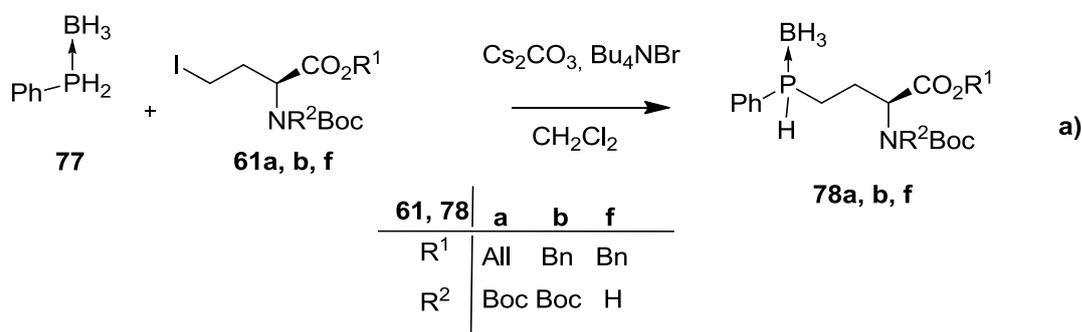


Schéma 21 : a) Synthèse des phosphines secondaires boranes, **b)** Principe du transfert de phase

Au contact de la base, la phosphine borane **77** donne le phosphure borane **63** correspondant qui est emmené en solution par le tétrabutylammonium pour faire la

substitution du dérivé iodé **61**, et conduire ainsi à la phosphine borane secondaire **78** correspondante. L'iodure de tétrabutylammonium formé continue le cycle catalytique. Les résultats de la réaction de phosphination des dérivés iodés **61**, par la phosphine borane primaire **77** sont rassemblés dans le tableau 1 ci-dessous.

Entrée	Substrat	Base (eq)	Produit	Rdt(%)	ee (%)
1	61a	K ₂ CO ₃ (3)	78a	10	^a
2	61a	Na ₂ CO ₃ (3)	78a	0	^a
3	61a	Cs ₂ CO ₃ (3)	78a	60	^a
4	61a	Cs ₂ CO ₃ (6)	78a	73	99
5	61a	Cs ₂ CO ₃ (9)	78a	32	99
6	61a	Cs ₂ CO ₃ (3) + 10μL d'eau	78a	98	99
7	61b	Cs ₂ CO ₃ (3) + 10μL d'eau	78b	58	99
8	61f	Cs ₂ CO ₃ (3) + 10μL d'eau	78f	85	99

^a non déterminé

Tableau 1 : Résultats de l'influence de la base sur la synthèse des phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters par transfert de phase

Lorsque la réaction est réalisée dans ces conditions en présence de trois équivalents de K₂CO₃, la réaction est très lente et le produit est obtenu en 5h avec moins de 10% de rendement (entrée 1). Aucune réaction ne se fait en présence de Na₂CO₃ (entrée 2). Par contre, lorsque du Cs₂CO₃ (3 équivalents) est utilisé, le rendement atteint 60% (entrée 3). Lorsque la réaction est réalisée en présence de 6 équivalents de Cs₂CO₃, les rendements s'élèvent à 73% au bout de 5h (entrée 4). Par contre, si 9 équivalents de base sont utilisés, le rendement en phosphine secondaire borane chute à 32% (entrée 5). Finalement, dans le cas où 3 équivalents de Cs₂CO₃ sont utilisés en présence d'une trace d'eau, le produit attendu est obtenu avec 98% de rendement (entrée 6). Cette amélioration de la réactivité s'explique certainement par la nécessité d'avoir des groupements hydroxydes à la surface du carbonate de césium pour favoriser la déprotonation de la phosphine borane (Schéma 22).

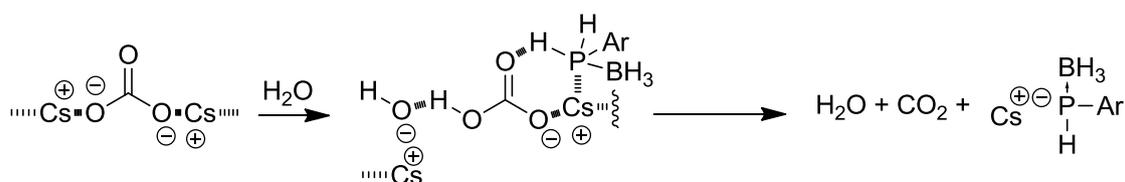


Schéma 22 : Explication pour le rôle de l'eau dans la réaction de transfert de phase

Dans ces conditions optimisées, les iodures d'amino esters **61b** et **61f** conduisent aux dérivés phosphines secondaires boranes correspondants **78b** et **78f** avec 58 et 85% de rendement (entrées 7 et 8).

L'analyse par RMN ^{31}P couplée au proton du composé **78f** montre un doublet caractéristique des P-H aux environs de -3 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de $^1J_{\text{PH}} = 370$ Hz qui disparaît lors du découplage au proton (Figure 1a et 1b). Ce couplage se retrouve également sur le spectre RMN ^1H sur le signal du PH à 5.5 ppm (Figure 1c).

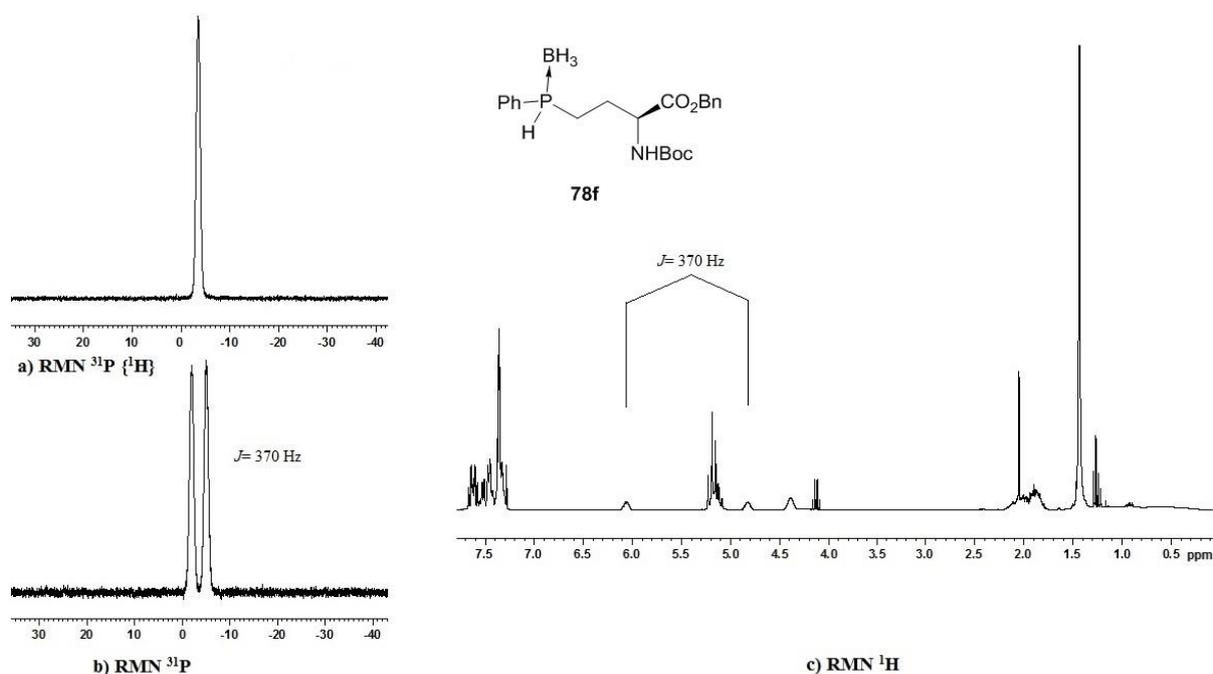


Figure 1 : Spectres RMN ^{31}P découplée du proton (a) et couplée au proton (b) et ^1H (c) du dérivé γ -phosphino borane secondaire amino ester de benzyle **78f**.

La stéréosélectivité de la réaction a été vérifiée par analyse HPLC sur colonne chirale par comparaison avec un échantillon racémique du composé **78f**. Le chromatogramme HPLC de la phosphine borane secondaire racémique **78f** montre quatre pics séparés correspondants aux 4 stéréoisomères dues aux deux centres de chiralité (Figure 2a). En revanche, le

chromatogramme de l'échantillon préparé à partir de l'iodure L-**61f** présente seulement deux pics caractéristiques pour le produit **78f** de configuration absolue (*R*) et (*S*) sur le centre phosphoré (Figure 2b). Ceci prouve la stéréospécificité de la réaction de phosphination puisqu'aucune racémisation significative n'est détectée au niveau du carbone asymétrique.

De même que pour le composé **78f**, l'analyse par RMN ^{31}P couplée au proton des produits **78a** et **b** montre un doublet caractéristique des P-H aux environs de -2.7 ppm (pour les deux composés) avec des constantes de couplage respectives de $^1J_{\text{PH}} = 375$ Hz et $^1J_{\text{PH}} = 380$ Hz qui disparaissent lors du découplage au proton. Ce couplage se retrouve également sur le spectre RMN ^1H pour les signaux du PH à 5.40 ppm et 5.45 ppm.

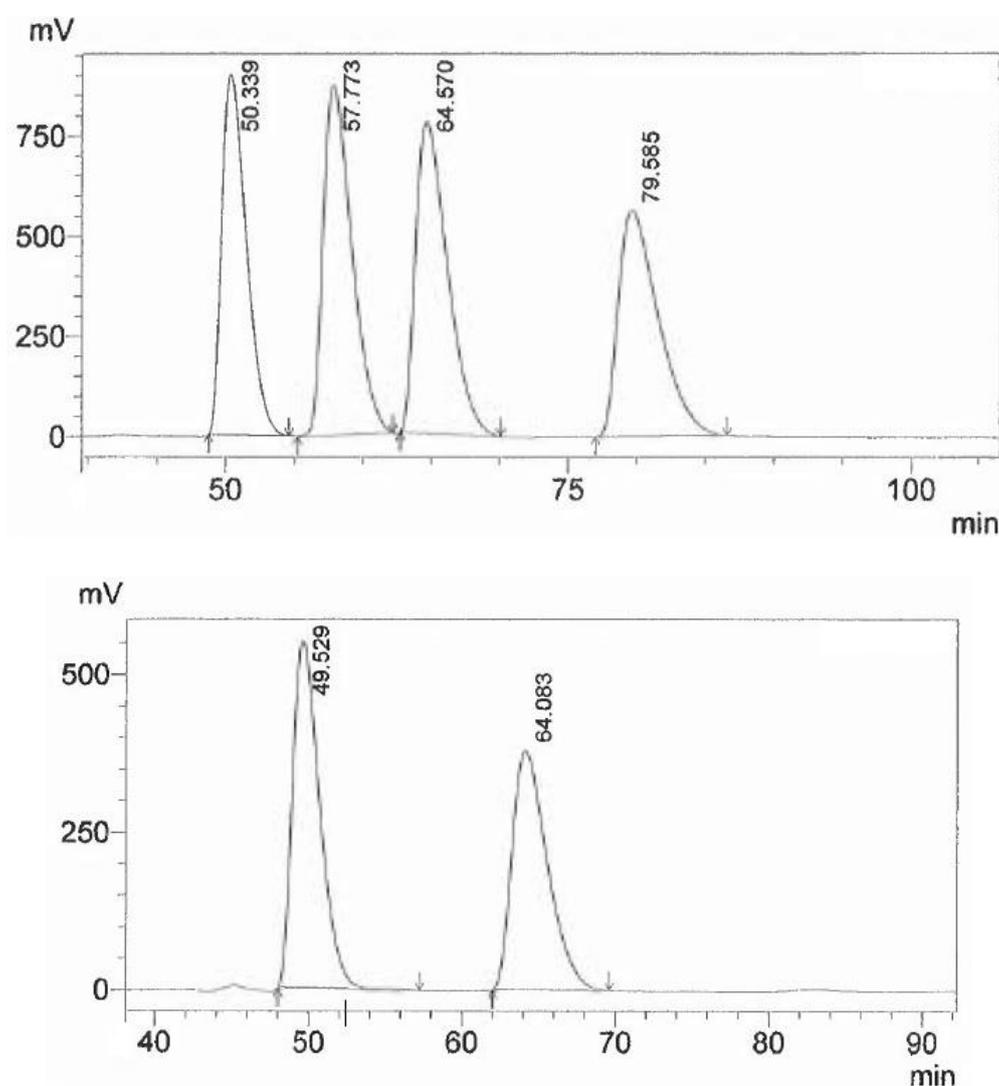


Figure 2 : Chromatogrammes HPLC de la phosphine secondaire borane **78f** : a) racémique b) préparé à partir du iodure L-**61f**

1.2.3 Préparation de la phosphine secondaire borane dérivée d'acide

Afin de permettre le couplage peptidique des phosphines secondaires boranes préparées, la déprotection de la fonction ester en acide libre a été étudiée (Schéma 23).

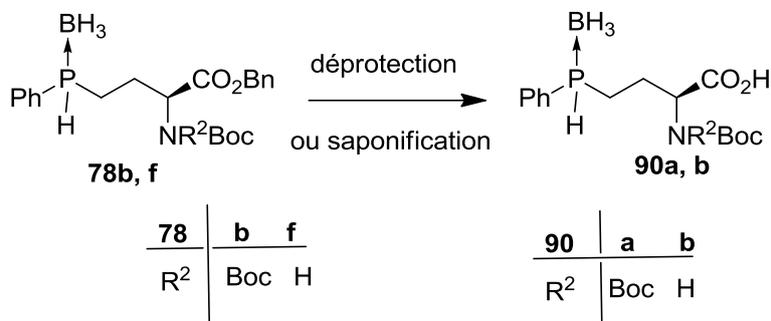


Schéma 23 : Déprotection de l'ester de benzyle

La déprotection de la fonction ester de benzyle se fait la plupart du temps par hydrogénolyse ou par saponification. Les deux méthodes ont leurs inconvénients à savoir que la première, qui a l'avantage d'une purification simple (filtration et évaporation) est extrêmement sensible d'un substrat à l'autre et ne fonctionne pas systématiquement. En ce qui concerne la seconde méthode, dans les conditions basiques, il y a un risque de racémisation plus ou moins important selon le squelette amino acide. Dans le cas de l'hydrogénolyse de la phosphine secondaire **78f**, divers essais ont été réalisés et les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Pd	Ethanol (mL)	PH ₂ (bar)	t(h)	Conversion
Pd/C	3	10	16	0
Norit SX Ultra	5	10	16	0
CECA L2S	5	20	16	0

Tableau 2 : Essais d'hydrogénolyse

Dans tous les cas étudiés, en changeant le catalyseur et les conditions de pression, aucune hydrogénolyse en dérivé acide **90** a été constatée. Le groupement phosphine borane est vraisemblablement responsable de cet échec, car la débenzylation a été testée sans succès au laboratoire sur d'autres dérivés de ce type. Seulement dans le cas des oxydes de phosphines tertiaires, la débenzylation par hydrogénolyse a été obtenue⁴⁰. La déprotection des esters benzyliques de phosphines secondaires a donc été envisagée par la suite par saponification en série complexe de borane et par hydrogénolyse en série oxyde.

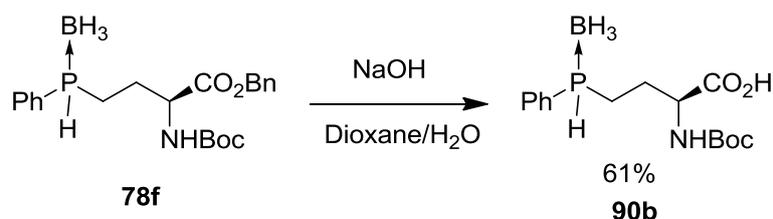


Schéma 24 : Saponification de l'ester de benzyle

La saponification du (*S*)-2-[(*t*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphino borane) butanoate de benzyle **78f** a été réalisée dans un mélange dioxane/eau en présence de NaOH (Schéma). Après acidification, le dérivé acide **90b** est obtenu avec 61% de rendement. L'analyse RMN ^1H montre que les signaux du groupement benzylique ont disparu tandis qu'une bande large en IR centrée sur 3370 cm^{-1} confirme la formation de la fonction acide carboxylique. Finalement, cette saponification a été réalisée sur le dérivé NHBoc afin d'éviter la racémisation du carbone asymétrique. En effet, précédemment au laboratoire, il a été montré que pour le composé **78b** (NBoc_2), il y avait une racémisation partielle de l'amino ester N, N diprotégé par saponification⁴⁰.

1.2.4 Préparation d'oxydes de phosphines secondaires dérivés d'amino acides **91**

Les oxydes de phosphines secondaires **91** sont obtenus par une réaction tandem de déprotection/oxydation des phosphines boranes **78** correspondantes, en présence de DABCO et de *t*-BuOOH, selon une méthode mise au point au laboratoire (Schéma 25)⁴⁰.

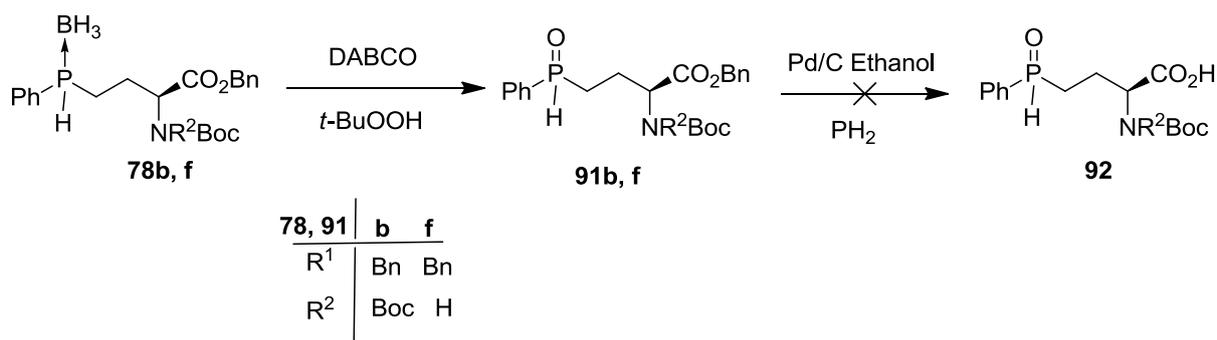


Schéma 25 : Préparation d'oxydes de phosphines secondaires dérivés d'amino acides

Contrairement aux travaux d'Amélie Colson⁴⁰, dans le cas des oxydes de phosphines secondaires dérivés d'amino esters benzyliques, tous les essais d'hydrogénolyse se sont révélés infructueux. Les conditions de ces essais sont résumées dans le Tableau 3. Alors qu'en série borane, les spectres RMN montraient qu'il n'y avait aucune dégradation du produit de

départ, en série oxyde de phosphine secondaire, l'hydrogénolyse conduit par contre à une dégradation du produit.

Entrée	Pression (bars)	Temps (h)	Rendement
1	10	16	0
2	30	60	0

Tableau 3 : Essais d'hydrogénolyse du composé **91b**

Ce résultat doit s'expliquer par une complexation du palladium avec l'oxyde de phosphine secondaire et par conséquent, sa désactivation.

1.3 Préparation de phosphines secondaires boranes dérivées de dipeptides

Afin de montrer l'intérêt du groupement phosphine secondaire borane pour la synthèse de dérivés peptidiques de phosphines tertiaires et du fullerène, nous avons couplé les amino acides préparés avec des γ -amino esters **94c,d,g**. Ces derniers sont préparés à partir des iodures **61b-g** (

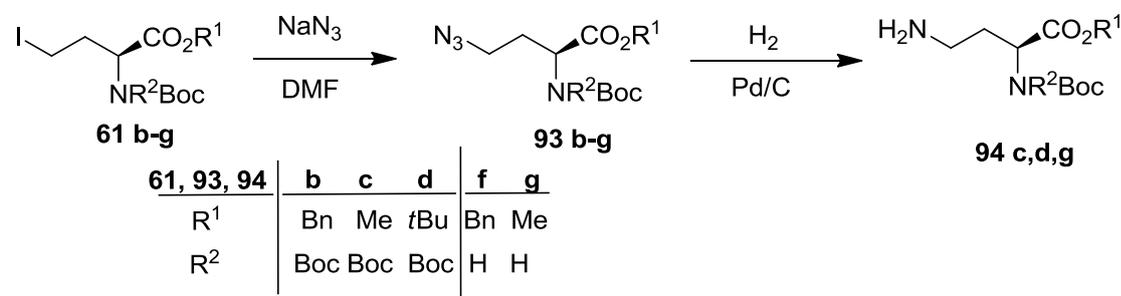


Schéma).

1.3.1 Préparation des γ -amino esters **94**

Plusieurs méthodes de synthèses ont été envisagées pour préparer les γ -amino esters à partir des dérivés iodés **61b-g** (Schéma 26).

La première méthode envisagée consistait à préparer un azoture à partir des iodo amino esters **61**, puis à procéder à son hydrogénation en amine (Schéma 26).

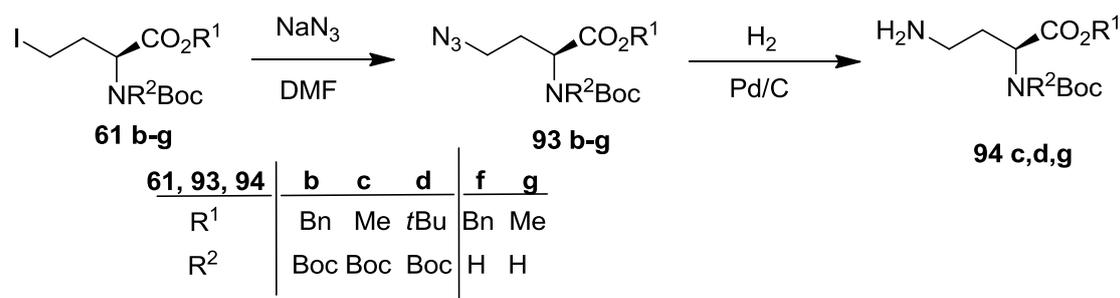


Schéma 26 : Préparation d' α,γ -diamino esters à partir des azotures

La substitution des iodures **61 b-g** a été faite par réaction d'azoture de sodium dans le DMF à 40°C⁵⁸, ce qui a permis d'obtenir les azotures correspondants avec des rendements de 73 à 99% (Tableau 4). Dans le cas de l'azoture de *tert*-butyle **93d**, le produit a été obtenu avec une pureté énantiomérique maximale de 70%, qui correspond à celle de l'iodure **61d** utilisé pour cette synthèse (entrée 3).

Entrée	Iodure	Azoture	Rdt (%)	γ -Amino	Rdt (%)
1	61b		73	- ^a	-
2	61c		96		74
3	61d		76		57
4	61f		99	- ^a	-
5	61g		97		60

^a mélange de produits non identifiés

Tableau 4 : Préparation des dérivés γ -azotures **93** et γ -amino d'amino ester **94**

L'hydrogénation des azotures **93c,d,g** a été réalisée en présence de Pd/C (10%) dans de l'éthanol⁵⁹. Lorsque les amino esters de méthyle **93c,g** et de *tert*-butyle **93d** sont hydrogénés en présence de Pd/C (10%), les dérivés aminés sont obtenus avec des rendements de 57 à 74% (entrées 2, 3, 5). Cependant, dans le cas des amino esters de benzyle **93b,f** en présence de Pd/C (10%), l'hydrogénation a également conduit à la débenzylation et à la

⁵⁸ S. Roth, N. R. Thomas, *Synlett* **2010**, 4, 607-609

⁵⁹ E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida, *Synthesis* **1975**, 590-591

formation de sous-produits qu'il n'a pas été possible d'identifier (entrées 1, 4). D'autres essais d'hydrogénation des azotures **93b-f**, ont été effectués en présence de Pd/C désactivé par la triphénylphosphine ou du Pd Lindlar, en variant le solvant ainsi que la pression d'hydrogène, mais sans réduction de l'azoture.

Afin d'obtenir le dérivé γ -amino à partir de l'azoture amino ester de benzyle **93b**, un essai d'hydrolyse dans les conditions de Staudinger en présence de triphénylphosphine a été tenté⁶⁰ sans que cela ne soit concluant (Schéma 27a).

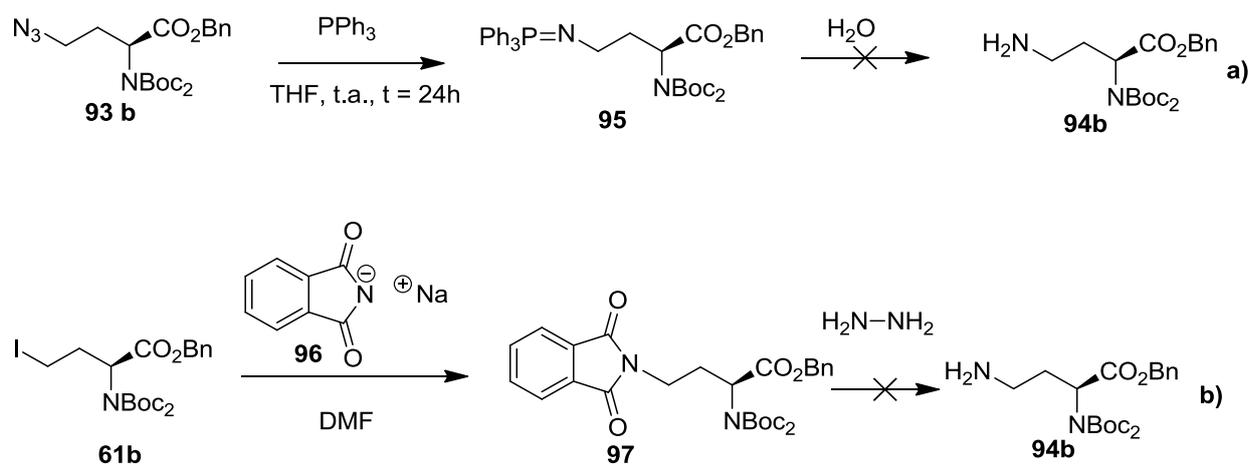


Schéma 27 : Essais de préparation de l'amino ester de benzyle par a) hydrolyse en présence de triphénylphosphine et b) la méthode de Gabriel

Une dernière tentative de préparation du dérivé α,γ -d'amino ester de benzyle a été faite à partir de l'iodure **61b**, en utilisant la méthode de Gabriel⁶¹. Ainsi la réaction du phtalimide **96** avec l'iodure **61b** conduit au dérivé **97** avec 83% de rendement. Cependant, la déprotection du γ -phtalimide d'amino ester **97** par l'hydrazine, dans les conditions habituellement utilisées⁶² pour une telle déprotection, n'a pas permis d'obtenir l'amino ester de benzyle **94b** (Schéma 27b).

⁶⁰ D. W. Cho, J. H. Choi, S. W. Oh, C. Quan, U. C. Yoon, R. Wang, S. Yang, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2276-2284

⁶¹ M. Lachia, S. Iriart, M. Baalouch, A. De Meslaeker, R. Beaudegnies, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3219-3222

⁶² A. Kobori, J. Morita, M. Ikeda, A. Yamagoshi, A. Murakami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3657-3660

1.3.2 Synthèse de dipeptides porteurs du groupement phosphine secondaire borane

La synthèse des peptides a été réalisée par couplage de l'acide (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphino borane) butanoïque **90** avec les amino esters **94c,d,g** dans les conditions d'un couplage peptidique en présence d'HATU⁶³ (Schéma 28).

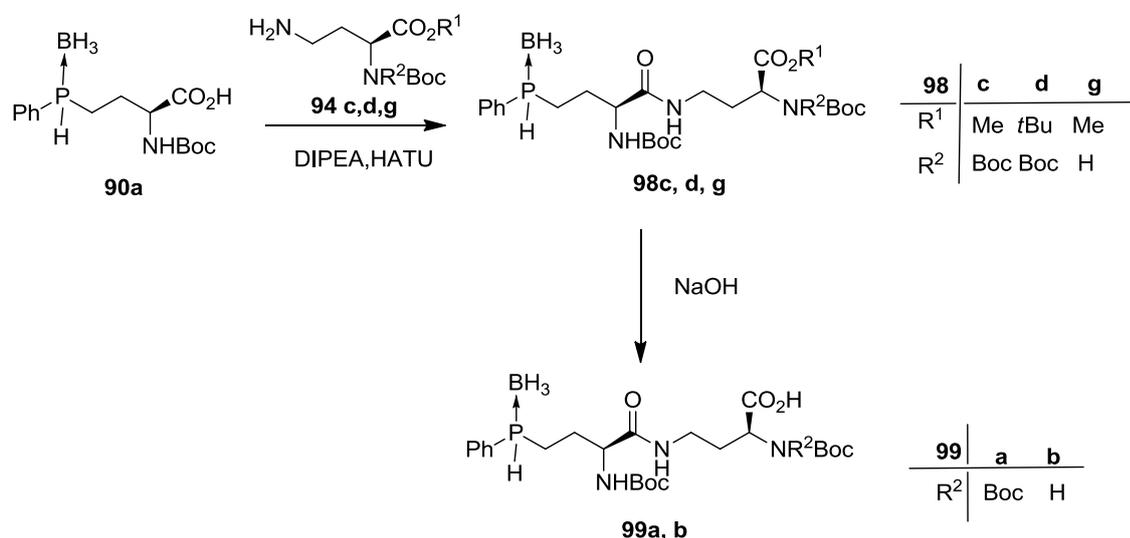


Schéma 28 : Synthèse de peptides porteurs du groupement phosphine secondaire

Les résultats de la synthèse des dipeptides à partir de la phosphine secondaire borane dérivée d'amino acides **90** sont reportés dans le Tableau 5.

Entrée	R ¹	R ²	α - γ -diamino ester	Dipeptides esters	Rdt (%)	R ²	Dipeptides acides	Rdt (%)
1	Me	Boc	94c	98c	46	Boc	99a	62
2	<i>t</i> Bu	Boc	94d	98d	46	- ^a	- ^a	- ^a
3	Me	H	94g	98g	21	H	99b	86

^a non réalisé

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des dipeptides formés

Lorsque l'acide **90** réagit avec le dérivé amino ester **94c**, le dipeptide **98c** est obtenu avec 46% de rendement (entrée 1). L'analyse par RMN ¹H montre la présence d'un singulet à 3.6 ppm correspondant au méthyle et du doublet P-H (*J* = 386 Hz) à 5.38 ppm (Figure 3a). Dans le cas où le composé est couplé à l'acide de *tert*-butyle **94d**, le

⁶³ M. S. Tremblay, M. Lee, D. Sames, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5-10

dipeptide **98d** est isolé avec un rendement de 46% (entrée 2). Finalement, la réaction de **90** avec l' amino ester de méthyle **94g** (NHBoc) conduit au dipeptide correspondant avec 21% de rendement (entrée 3).

La saponification des dipeptides **98c** et **98g** par la soude dans un mélange dioxane/eau, conduit aux dipeptides acides correspondants **99a** et **99b** avec 62% et 86% de rendement respectivement (entrées 1 et 3). L'analyse par RMN ^1H du dipeptide acide **99a** montre sans ambiguïté la disparition du signal du groupement méthyle à 3.6 ppm et toujours la présence du doublet PH ($J = 375 \text{ Hz}$) à 5.47 ppm (Figure 3b).

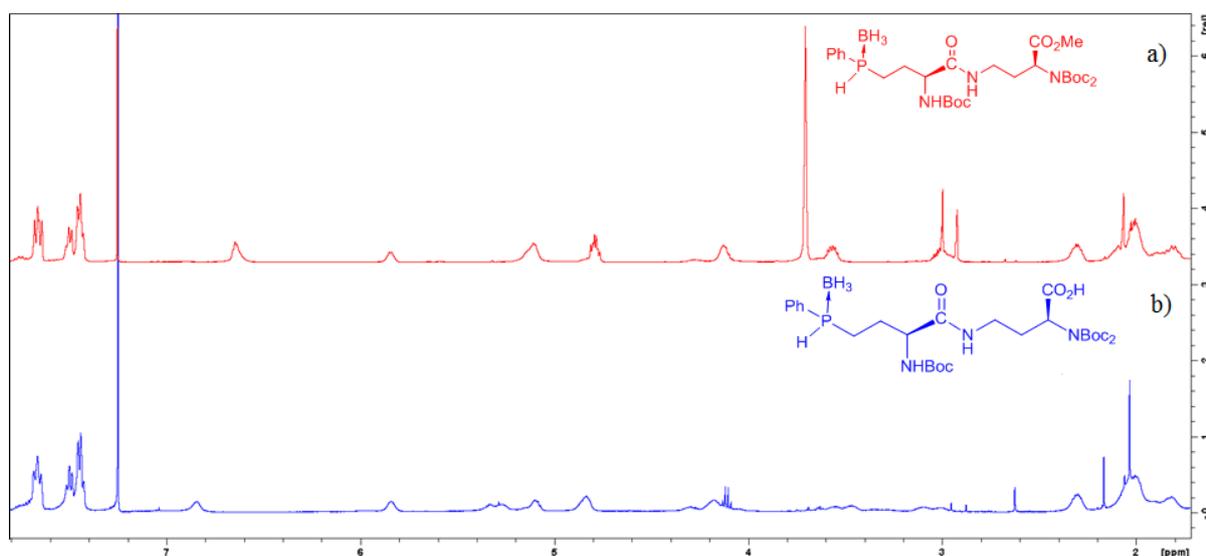


Figure 3 : RMN ^1H après couplage peptidique et déprotection de la fonction ester de méthyle

1.4 Conclusion

La synthèse des dérivés phosphines secondaires boranes d' amino acides ou de dipeptides a été décrite à partir de phosphine primaire borane. Ainsi, la réaction du phosphore borane préparé par déprotonation avec du *n*-butyllithium sur un dérivé γ -iodo amino ester conduit à la phosphine secondaire borane correspondante avec des rendements de 20 %. Cependant, lorsque la réaction de phosphination est réalisée dans les conditions d'un transfert de phase en présence de Cs_2CO_3 , les dérivés phosphines secondaires boranes sont obtenus avec des rendements atteignant 98%.

Les phosphines secondaires boranes dérivées d' amino esters ont été décomplexées et oxydées, ou encore saponifiées pour donner les oxydes de phosphines secondaires ou les

acides carboxyliques correspondants sans racémisation au niveau du carbone asymétrique. Les amino acides ont été utilisés pour donner par réaction de couplage avec des α,γ -diamino esters des dipeptides porteurs d'un groupement phosphine secondaire borane sur la chaîne latérale avec des rendements de 21 à 46%. Ces composés conduisent aux dipeptides avec la fonction acide carboxylique libre par saponification avec des rendements de 62 à 86%. Il ressort que les phosphines secondaires boranes dérivées d'amino acides ou de dipeptides sont des précurseurs clés pour permettre le greffage de divers substituants. Ce groupement phosphoré offre la possibilité d'être substitué par un deuxième groupement amino acide, une phosphine borane ou encore un fullerène C_{60} . Ces différentes applications sont présentées dans les chapitres suivants.

2 Application des phosphines secondaires boranes dérivées d'acides aminés pour la synthèse de mono et diphosphines tertiaires

2.1 Introduction

Les phosphines secondaires boranes préparées dans ce travail sont des précurseurs extrêmement intéressants pour la synthèse de mono et diphosphines dérivées d'acides aminés. Jusqu'à présent peu d'exemples de diphosphines portées par un acide aminé ont été décrits. Les ligands préparés ont été testés en catalyse asymétrique et utilisés pour la préparation d'un complexe de platine qui a fait l'objet d'une étude de cytotoxicité sur une lignée de cellules cancéreuses.

2.2 Préparation des mono et diphosphines dérivées d'acides aminés

La synthèse de la monophosphine borane dérivée d'acide aminé **100** a été préparée de deux façons différentes en utilisant des conditions de transfert de phase. Dans le premier cas, la phosphine primaire borane **77** est mise à réagir avec deux équivalents de γ -iodo amino ester **61f**. Après 16 heures de réaction, la phosphine tertiaire borane dérivée du diamino ester **100** est obtenue avec 53% de rendement (Schéma 29). Dans le second cas, la monophosphine borane dérivée d'acides aminés **78f** est alkylée dans les conditions de transfert de phase avec un équivalent d'iodure **61f** pour donner le produit **100** avec 62% de rendement (Schéma 29).

La phosphine borane **100** a été décomplexée avec du DABCO à température ambiante pour donner la phosphine libre **102** correspondante avec 58% de rendement (Schéma 30). Le résultat est intéressant car cela permet d'envisager la synthèse de peptides ou de cyclopeptides modulables par complexation, oxydation, ou quaternisation du centre phosphoré (Schéma 30).

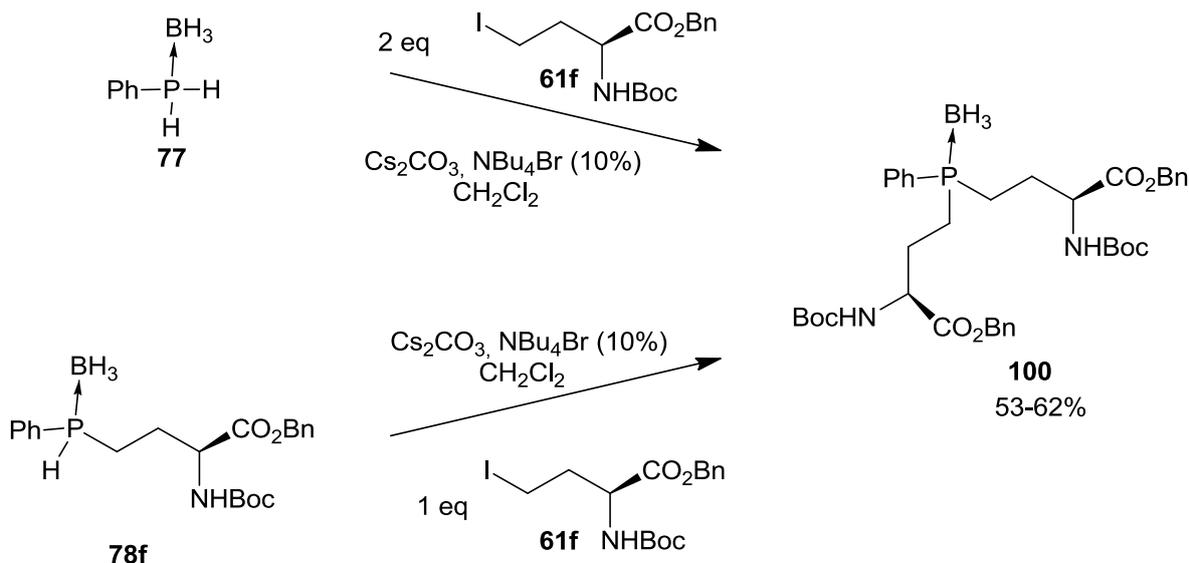


Schéma 29 : Préparation de la monophosphine **100** dérivée d'amino esters

D'un autre côté, la phosphine borane **100** a été saponifiée pour donner le dérivé bis-amino acide libre **101** avec 65% de rendement (Schéma 30). Comme précédemment, il a été envisagé de réaliser la synthèse d'un α,γ -dipeptide sur le dérivé bis-amino acide libre **101** par réaction de deux équivalents d'amino ester **94c** dans les conditions d'un couplage peptidique en présence d'HATU (Schéma 30). Cette réaction conduit alors au bis(dipeptides) phosphine borane **101c** avec 45% de rendement.

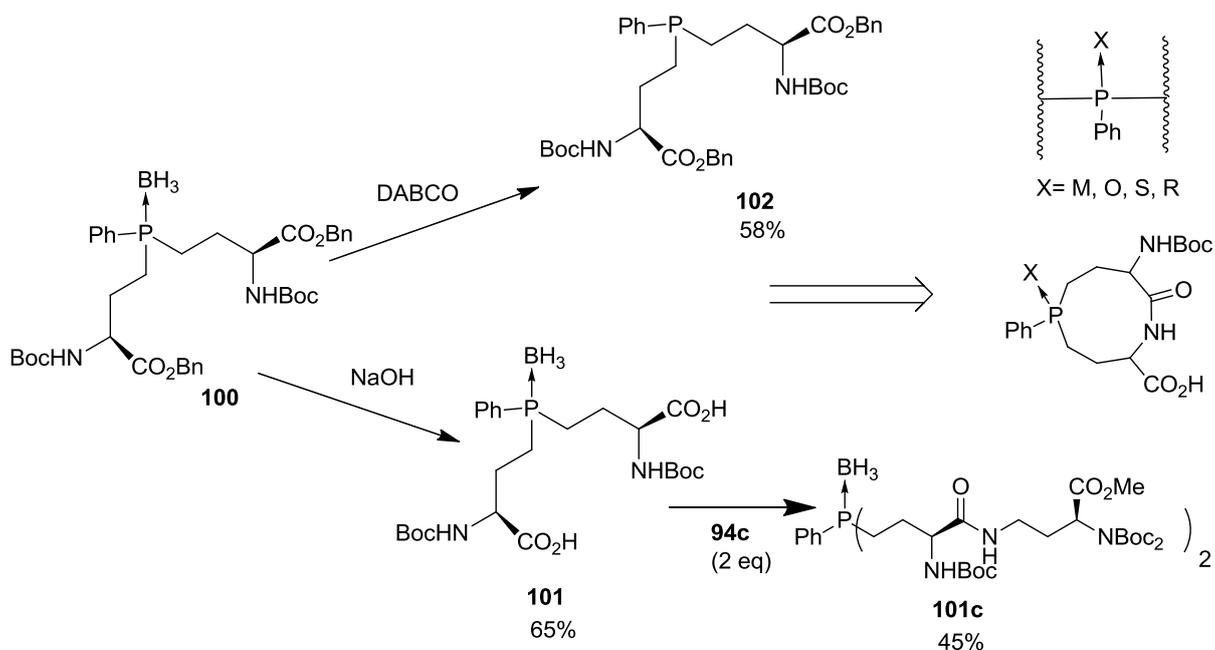


Schéma 30 : Préparation d'une monophosphine dérivée d'amino acides ou de peptides

Dans un second temps, la phosphine secondaire borane **78f** a également été utilisée pour préparer une diphosphine sur la chaîne latérale d'un amino acide (Schéma 31). Ainsi, dans les conditions de transfert de phase, c'est-à-dire $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /bromure de tétrabutylammonium, la phosphine secondaire borane **78f** réagit avec la phosphine borane mésylate **103** pour donner la diphosphine diborane **104** avec 69% de rendement (Schéma 31).

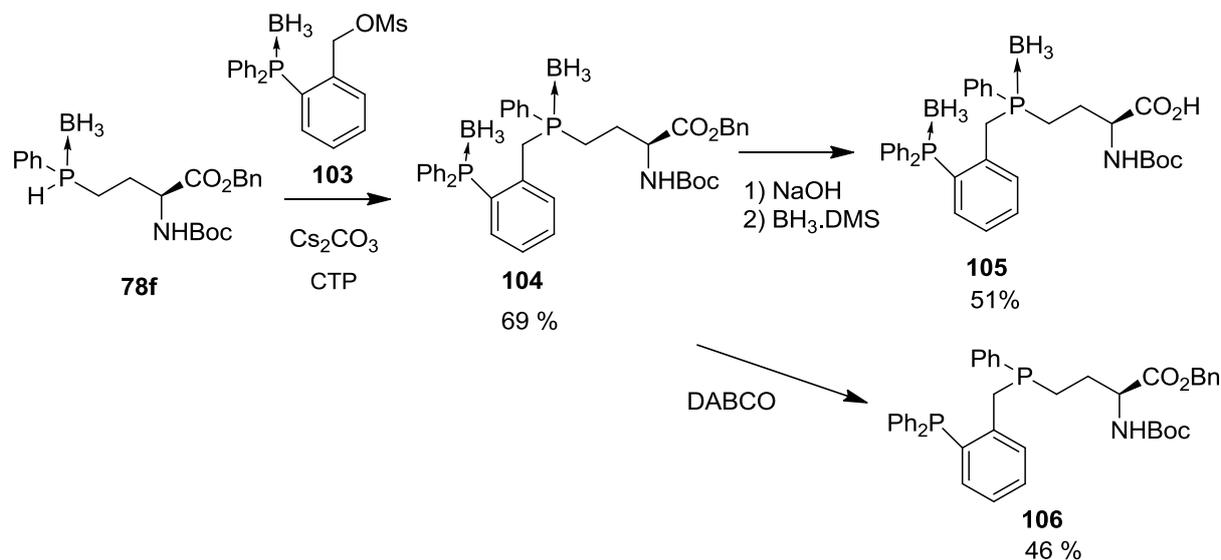


Schéma 31 : Préparation d'une diphosphine dérivée d'acide aminé

La phosphine borane mésylate **103** a été préparée à partir de la phosphine borane *ortho*-hydroxyméthylée **110**. Cette dernière est préparée au préalable à partir de l'alcool 2-bromobenzyle **107**, selon un mode opératoire décrit par Tollefson (Schéma 32)⁶⁴.

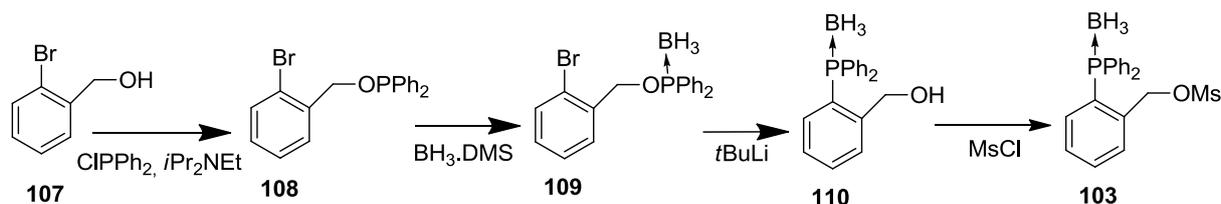


Schéma 32 : Synthèse de la phosphine borane mésylate

L'alcool **107** réagit avec la chlorodiphénylphosphine en présence de diisopropyléthylamine pour donner le phosphinite **108**. Celui-ci est complexé par du borane pour former le phosphinite borane correspondant **109**. Par réaction du *t*-BuLi, le phosphinite

⁶⁴ M. B. Tollefson, J. J. Li, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9052-9061

borane **109** donne lieu à un échange halogène métal, qui entraîne un réarrangement de type Fries pour conduire à la phosphine borane **110** porteuse d'un substituant hydroxyméthyle qui est mésylé pour donner finalement le composé **103** (Schéma 32). Par réaction avec le DABCO dans du toluène, le diphosphine diborane **104** conduit après décomplexation à la diphosphine dérivée d'acide amino **106**, qui est obtenue avec 46% de rendement (Schéma 31). Enfin, la saponification du composé **104** par la soude dans un mélange dioxane/eau conduit à la diphosphine diborane porteuse d'un substituant acide amino libre **105** avec 51% de rendement (Schéma 31). Les mono et diphosphines **102** et **106** ont été utilisées pour préparer les complexes de platine correspondants et pour la catalyse asymétrique.

2.3 Préparation et étude de cytotoxicité des complexes de Pt et de phosphines dérivées d'acides

2.3.1 Préparation des complexes de platine de mono et diphosphines dérivées d'acides

Par réaction dans le THF de deux équivalents de mono phosphine **102** avec du dichlorobisbenzonnitrile de platine, le complexe de platine **111** est obtenu avec 74% de rendement (Schéma 33a). L'analyse par RMN ^{31}P du complexe obtenu montre un seul signal à +9.3 ppm avec une constante de couplage $J_{\text{Pt-P}}$ de 2518 Hz, qui est en accord avec la formation stéréosélective du complexe trans (Figure 4).

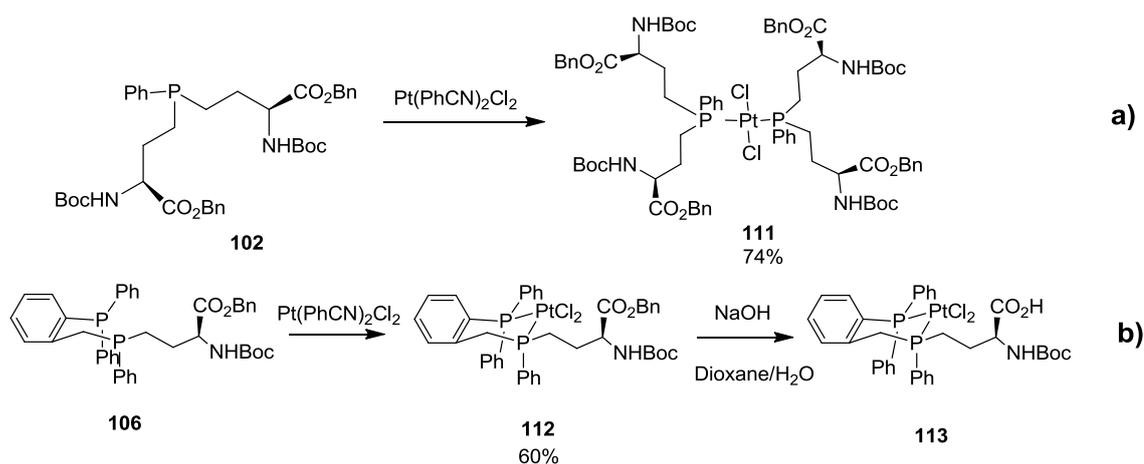


Schéma 33 : Préparation des complexes de Pt de mono et diphosphines **102** et **106**

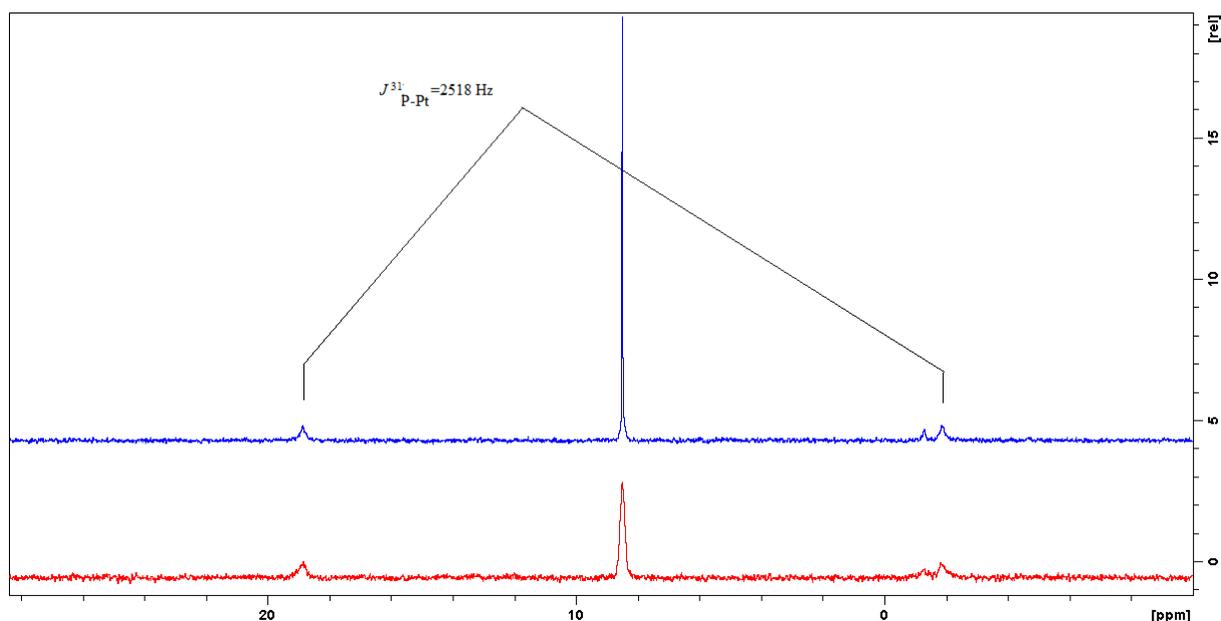


Figure 4 : Spectre RMN ^{31}P du complexe de platine **111**

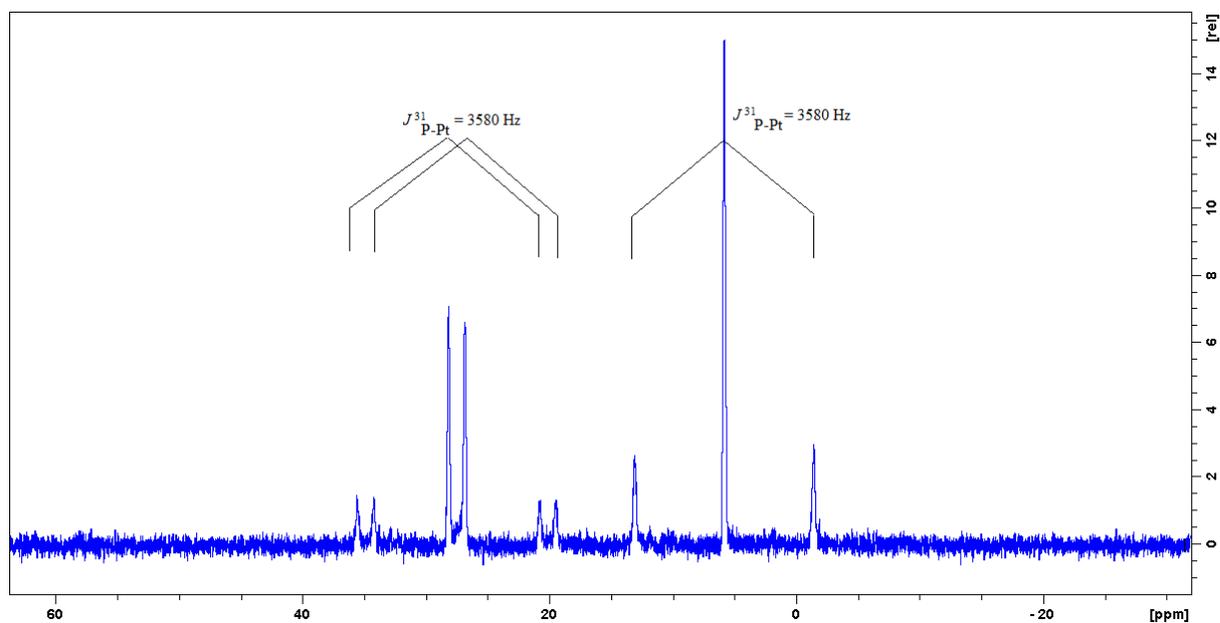


Figure 5 : Spectre RMN ^{31}P du complexe de platine **112**

Dans le cas de la diphosphine dérivée d' amino ester **106**, la réaction avec le dichlorobis(benzonitrile)platine conduit au complexe de platine **112** qui est obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 33b). L'analyse du spectre RMN ^{31}P qui montre la présence de trois signaux à + 5.8, + 28.2 et + 26.9 ayant des couplages $J_{\text{Pt-P}}$ de 3580 Hz, est en accord avec la présence de deux épimères due au centre phosphoré et à une complexation cis de la diphosphine (Figure 5). Comme le complexe **112** a été obtenu cis, et que cette configuration est favorable pour des propriétés anticancéreuses, l'étude de sa cytotoxicité est présentée dans le paragraphe suivant.

2.3.2 Etude de la cytotoxicité du complexe de platine **112**

Avant d'étudier de cytotoxicité à l'égard de cellules cancéreuses, une étude de stabilité en solution a été réalisée afin de vérifier que le complexe de platine **112** ne se dégrade pas dans des conditions biologiques. La stabilité a été étudiée par RMN ^1H et ^{31}P dans une solution aqueuse de DMSO, en faisant un enregistrement de spectres toutes les heures (Figure 6). Les spectres suivants attestent de la stabilité du complexe **112** dans le DMSO d6 en présence d'eau. En effet, les signaux correspondants aux atomes de phosphore ainsi qu'aux protons n'évoluent pas au cours du temps.

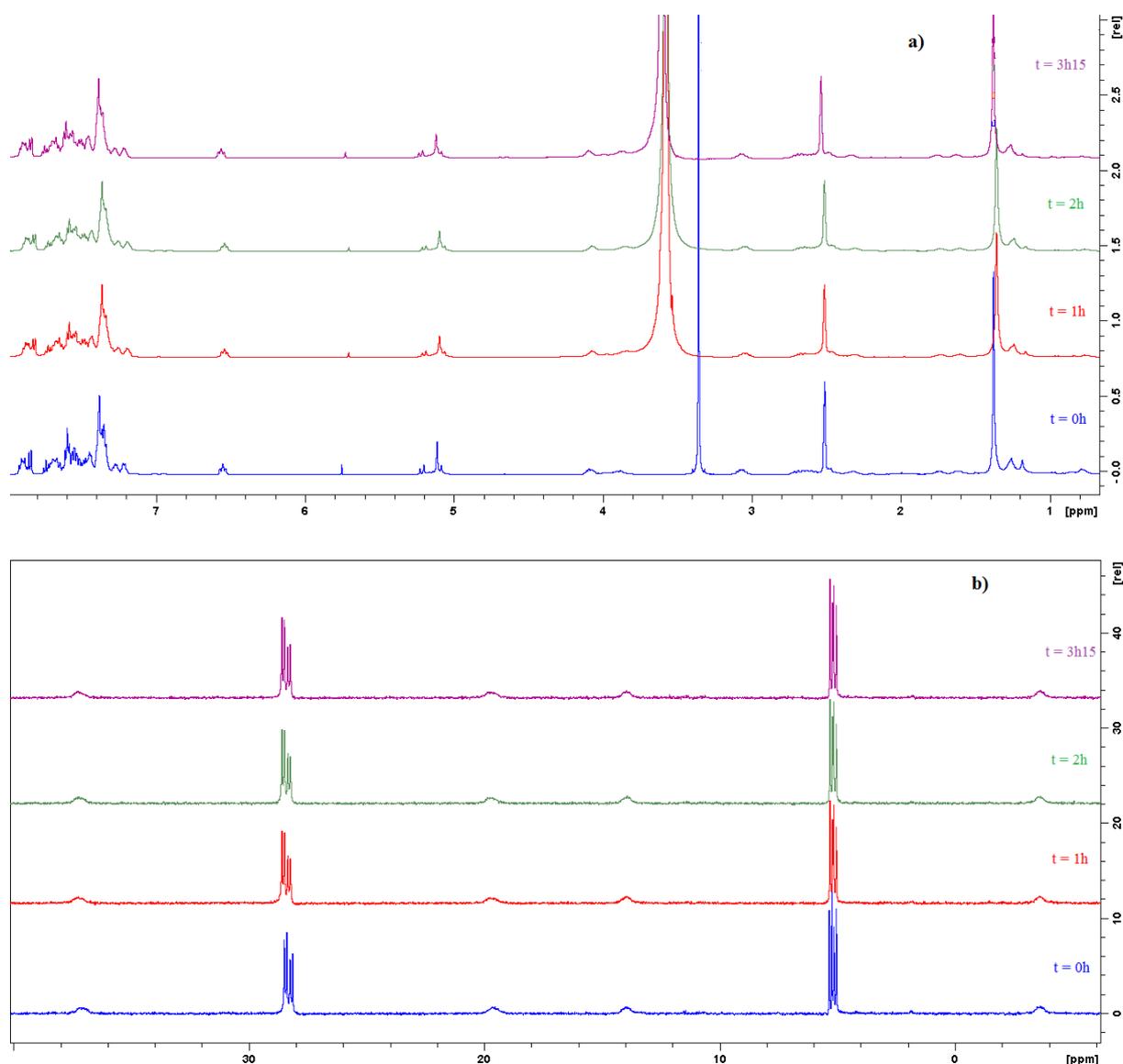


Figure 6 : Etude de la stabilité en solution dans du DMSO d6 du complexe **112** en fonction du temps (a) RMN ^1H , (b) RMN ^{31}P

L'étude de la cytotoxicité proprement dite a été réalisée au laboratoire du Dr A. Casini à l'Université de Groningen par le Dr M. Wenzel. Les tests sont réalisés sur des cellules humaines ovariennes cancéreuses (A2780) et des cellules saines (HEK). Ces cellules sont mises en culture pendant 72h, dans des milieux tels que du « Roswell Park Memorial Institut » (RPMI) pour les A2780 et du « Dubelco's Modified Eagle Medium » (DMEM) pour les autres lignées cellulaires, et contenant également des antibiotiques et du sérum. Les cellules sont comptées sur une grille au microscope pour connaître le nombre approximatif de cellules dans chacun des puits. Le composé **112** est introduit et la solution est laissée incuber pendant 72 h. L'absorbance est calculée dans chaque puits et la courbe du pourcentage de cellules en fonction de la concentration de notre composé est ensuite tracée. L'IC₅₀ correspond à la quantité de composé nécessaire pour tuer 50% des cellules. L'absorbance des cellules permet de connaître la concentration de cellules saines, qui a permis de déterminer des IC₅₀ moyen de l'ordre de 13.3 μM et 22.8μM respectivement pour les cellules cancéreuses ovariennes A2780 et pour les cellules saines HEK. Il est important de rappeler que les composés sont considérés comme cytotoxiques à partir d'un IC₅₀ de 100 μM et que le cisplatine a un IC₅₀ de 1.9 μM pour les cellules A2780 dans les mêmes conditions⁶⁵. Le Tableau 6 ci-dessous reporte les résultats de cytotoxicité obtenus.

Composé	IC ₅₀ (μM) ^a	
	A2780	HEK
112	13.3 ± 2.8	22.8 ± 11.5
cisplatine	1.9 ± 0.6	-

^aRéalisé sur au moins trois expériences

Tableau 6 : Tableau comparatif de l'IC₅₀ du complexe de Pt **112** et du cis platine

Cependant, la reproductibilité des résultats sur la lignée des cellules HEK n'est pas très bonne et donne donc un écart type trop important. Finalement ces résultats montrent qu'il n'est pas possible d'être précis sur la sélectivité du composé **112** vis-à-vis des cellules cancéreuses.

⁶⁵ M. Serratrice, F. Edafe, F. Mendes, R. Scopelliti, S. M. Zakeeruddin, M. Grätzel, I. Santos, M. A. Cinellu, A. Casini, *Dalton Trans* **2012**, 41, 3287-3293

2.4 Applications des mono et diphosphines dérivées d'amino acides en catalyse asymétrique par des complexes de métaux de transition

Les mono et diphosphines préparées dans ce travail portent un substituant L-amino acide. Il était intéressant d'étudier si ce type de ligand présentait un intérêt en catalyse asymétrique et si le bras amino acide pouvait jouer le rôle d'un bras chélatant chiral^{66,67} pour aider à l'approche ou la complexation d'un substrat prochiral, par exemple tel que cela est représenté sur la Figure 7 ci-dessous.

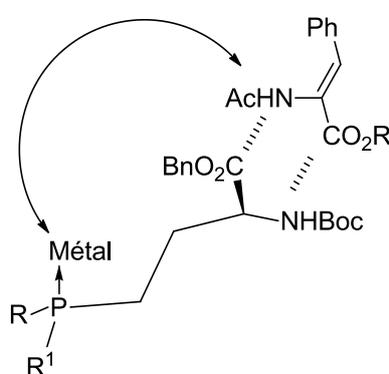


Figure 7

Pour ce travail exploratoire, les mono et diphosphines ont été testées dans deux réactions asymétriques d'allylation du malonate de méthyle et d'hydrogénation de l' α acétamidocinnamate de méthyle catalysées, respectivement par des complexes de palladium et de rhodium.

2.4.1.1 Etude des mono et diphosphines dérivées d'amino esters en catalyse d'allylation asymétrique

La monophosphine **102** a été testée dans les réactions d'allylation du malonate de diméthyle et de la base de Schiff **116**, catalysées par un complexe de palladium (Schéma 34a et b). Dans le cas de la diphosphine **106**, ce ligand a été étudié uniquement dans la réaction d'allylation du malonate de diméthyle (Schéma 34a).

⁶⁶ B. Breit, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Ed A. Börner, WILEY-VCH **2008**, 1379-1404

⁶⁷ T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301-6311

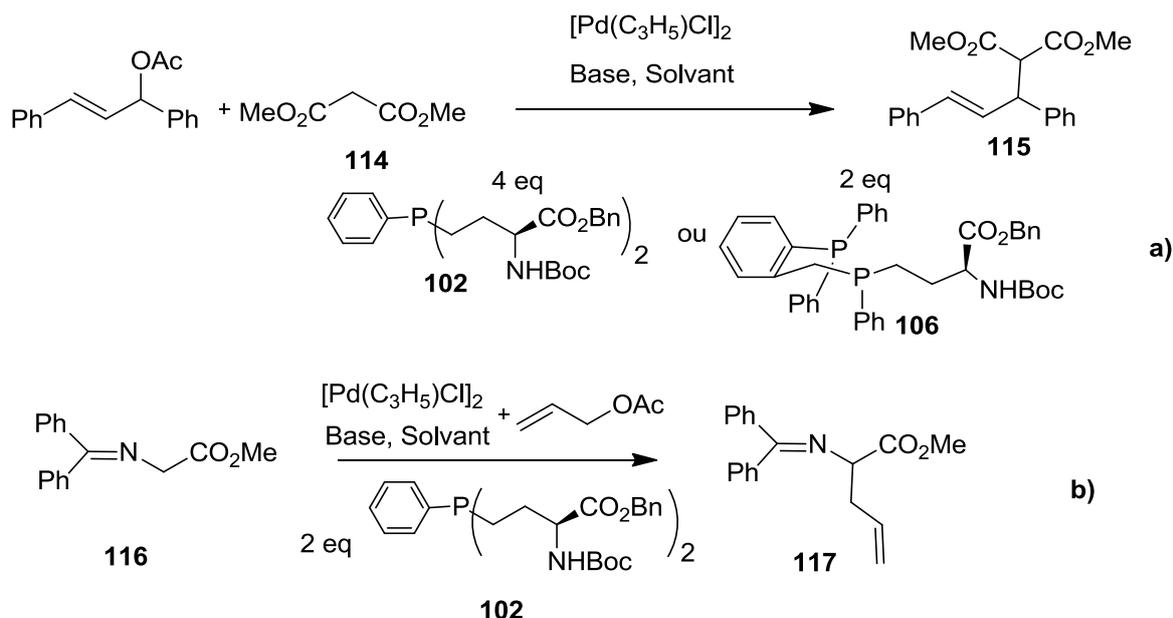


Schéma 34 : Catalyse d'allylation asymétrique : a) du malonate ; b) de la base de Schiff

Les complexes de palladium sont préparés au préalable par mélange de di(chloro)bis(η^3 allyl)dipalladium (II) avec quatre équivalents de monophosphine **102** ou deux équivalents de diphosphine **106** (Schéma 34a) par rapport au métal.

Les allylations du malonate ou de la base de Schiff **116** ont été réalisées dans du CH_2Cl_2 ou du THF avec le 1-acétoxy-1,3-diphénylprop-2-ène, ou encore l'acétate d'allyle en utilisant un mélange de *N,O*-bis(triméthylsilyle) acétamide (BSA)/KOAc comme base, ou du NaH, selon des protocoles classiquement utilisés pour ces réactions.^{68,69}

Les résultats d'allylation asymétrique sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Entrée	substrat	Ligand	Base	Solvant	Produit	conv(%) ^a	ee (%) ^b
1	114	102	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	115	100	4 (<i>S</i>)
2	114	102	NaH	CH_2Cl_2	115	100	9 (<i>R</i>)
3	114	102	NaH	THF	115	100	20 (<i>R</i>)
4	116	102	NaH	CH_2Cl_2	117	100	6 (<i>S</i>)
5	116	102	NaH	THF	117	100	6 (<i>S</i>)
6	114	106	BSA/KOAc	CH_2Cl_2	115	100	9 (<i>R</i>)
7	114	106	NaH	THF	115	100	1 (<i>S</i>)

^a Déterminé par RMN ^1H ^b Déterminé par HPLC

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des résultats de catalyse d'allylation asymétrique

⁶⁸ H. Sugama, H. Saito, H. Danjo, T. Imamoto, *Synthesis* **2001**, 15, 2348-2353

⁶⁹ J.-P. Genêt, S. Jugé, J. Ruiz Montez, J.-M. Gaudin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 78-79

Dans tous les cas envisagés avec les mono et diphosphines **102** et **106**, les inductions de la catalyse asymétrique sont faibles (Tableau 7). Le meilleur résultat est obtenu dans l'allylation asymétrique du malonate de diméthyle **114** par le 1-acetoxy-1,3-diphénylprop-2-ène dans le THF, qui conduit au produit **115** de configuration absolue (*R*) avec 20% d'excès énantiomérique (entrée 3). La diphosphine **106** a également été testée en catalyse d'hydrogénation asymétrique d' α -acétamidocinnamate de méthyle, en présence d'un complexe de rhodium⁷⁰ (Schéma 35). L'hydrogénation est complète après 12h et donne le dérivé (*R*) phénylalanine **120** avec 100% de conversion et 6% d'excès énantiomérique.

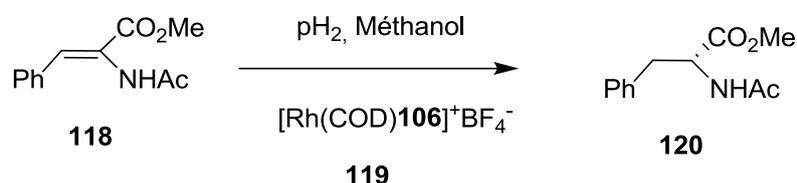


Schéma 35 : Catalyse d'hydrogénation asymétrique

Si les inductions asymétriques obtenues dans ces essais catalytiques se sont révélées très faibles, on pourrait conclure que dans les conditions étudiées, la présence du bras potentiellement chélatant amino ester ne s'est pas révélé utile, ou bien que la chiralité est trop loin du centre catalytique. Cependant, il faut rappeler que le ligand diphosphine **106** est un mélange de deux épimères avec les deux configurations sur le centre phosphoré. Cela conduit de toute évidence à des produits racémiques par catalyse des réactions d'allylation et d'hydrogénation. Il va sans dire que l'étude de chacun des épimères du ligand **106** en catalyse énantiosélective donnerait certainement de meilleurs résultats et cela serait une très bonne indication du rôle respectif des centres de chiralité P et C* sur l'induction asymétrique.

⁷⁰ C. Darcel, D. Moulin, J. C. Henry, M. Lagrelette, P. Richard, P. D. Harvey, S. Jugé, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2078-2090

3 Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse et les applications de mono et diphosphines dérivées d'amino acides sont décrites. Le principe de leur synthèse repose sur une réaction de phosphination par une phosphine borane primaire avec un iodure en position γ de dérivés amino acides, préparés à partir d'acide L-aspartique. Les phosphines secondaires boranes obtenues peuvent être alkylées une seconde fois pour donner des phosphines tertiaires porteuses de deux substituants amino acides ou une diphosphine porteuse du bras amino ester avec des rendements atteignant 70%. Dans ce dernier cas, c'est un des premiers exemples de diphosphines liées à la chaîne latérale d'un amino acide par une liaison P-C. D'une façon générale, les mono et diphosphines dérivées d'amino acides peuvent être décomplexées par le DABCO puis oxydées pour donner les phosphines libres ou les oxydes de phosphines correspondants. De même, il est possible d'obtenir les mono et diphosphines boranes porteuses d'un substituant amino acide carboxylique libre par saponification en présence de soude. Les mono et diphosphines ont été utilisées pour préparer les complexes de platine correspondants. La cytotoxicité du complexe de cis platine formé avec la diphosphine amino acide a été testée au laboratoire de Groningen dirigé par le Pr A. Casini sur des lignées de cellules ovariennes cancéreuses A2780, ce qui a permis de déterminer son IC50 de 13.3 μM . Cette valeur est intéressante mais inférieure à celle du complexe de cis platine. Enfin, les mono et diphosphines dérivées d'amino acides ont été testées en catalyse d'allylation et d'hydrogénation asymétrique catalysées par des complexes de palladium et de rhodium. Les inductions asymétriques obtenues sont faibles (< 20% d'excès énantiomérique) et ne permettent pas en l'état de conclure définitivement sur l'intérêt de telles structures chélatantes avec un bras amino ester.

Partie expérimentale du Chapitre 1

1 Généralités expérimentales

Les réactions mettant en jeu des substrats sensibles ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Les solvants utilisés sont dégazés et distillés :

-sur sodium et benzophénone pour le THF, toluène, éther

-sur CaH₂ pour le dichlorométhane,

-sur alcoolate de sodium pour les alcools : le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol.

L'hexane et l'isopropanol (*i*-PrOH) de qualité H.P.L.C. sont utilisés sans autre purification.

Le *n*-butyllithium et le *t*-butyllithium sont conservés à froid et le titre de la solution est déterminé avant utilisation.

Analyses chromatographiques

- *Chromatographie sur couche mince*

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaque de silice, avec un support en aluminium 60-25 F₂₅₄ et d'épaisseur 0.25 mm. La révélation est faite par UV à 254 nm, à l'iode ou encore par pulvérisation d'une solution alcoolique de ninhydrine, suivi d'un chauffage.

- *Chromatographie sur colonne*

Les chromatographies sur gel de silice 60A (Merck-granulométrie 35-70 μm) ont été réalisées à pression atmosphérique, sous pression ou sous atmosphère inerte (argon).

- *Chromatographie liquide haute performance*

Les chromatographies liquide haute performance sont effectuées sur colonnes chirales (Chiralcel OD, Chiralcel OD-H, Chiralpack AD, Lux 5μ cellulose 2, Lux 5μ cellulose 1) avec un appareil SHIMADZU, équipé d'un détecteur UV à λ= 210 nm et 254 nm. La phase mobile est constituée d'un mélange de *n*-hexane et d'isopropanol de pureté HPLC. Les analyses se font à température ambiante et le volume injecté est de 30 μL.

Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ¹H, et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils BRUKER 300, 500 et 600 Avance. Les déplacements chimiques notés «δ» sont exprimés en ppm (partie par million) et

sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne pour les RMN ^1H , ^{13}C .

Les abréviations utilisées pour décrire la multiplicité des signaux sont les suivantes :

s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, p = quintuplet, l = large, m = multiplet, J = constante de couplage en Hertz (Hz).

Les spectres de RMN ^{31}P ont été enregistrés sur un appareil BRUKER 300 ou 500 Avance, avec ou sans découplage des protons. Les déplacements chimiques notés « δ » exprimés en ppm (partie par million) sont mesurés par rapport à l'acide phosphorique (en solution à 85% dans l'eau), pris comme référence externe, et comptés négativement à champs plus forts.

Spectroscopie infra-rouge

Les spectres infra-rouges ont été réalisés sur les appareils BRUKER ATR Vector 22 et BRUKER Vertex 70v. Les bandes d'absorptions sont données en cm^{-1} .

Point de fusion

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un banc Kofler et sont donnés non corrigés.

Spectrométrie de masse

Les spectres de masse et HRMS ont été effectués au plateau technique de Welience, à l'aide d'appareils spectromètre de masse LTQ Orbitrap XL (THERMO) et spectromètre de masse Ultraflex II LRF 2000 (BRUKER).

Pouvoir rotatoire

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 22°C, à l'aide d'un polarimètre PERKIN ELMER, Modèle 341, avec une cuve en quartz de 10 cm, sur la raie D du sodium (589 nm), et sont pris en solution dans des solvants appropriés et déterminé par la relation suivante.

$$[\alpha_D] = (\alpha_{lu} \times 100) / (c \times l)$$

α_{lu} pouvoir rotatoire lu sur l'appareil

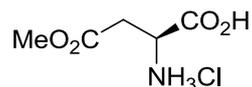
c Concentration de l'échantillon en g / 100 mL

l longueur de la cuve en dm (l = 1 dm, capacité 0.9 mL)

2 Partie expérimentale

2.1 Synthèse des dérivés γ -iodo amino esters

2.1.1 Synthèse du chlorhydrate de (*S*) aspartate de méthyle **84**³⁹



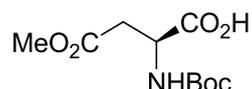
A une solution de SOCl_2 (3.8 mL, 41.2 mmol) dans 26 mL de méthanol sont introduits goutte à goutte à -10°C de l'acide-L-aspartique (5.0 g, 37.6 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 1h30 en laissant remonter à température ambiante. 75 mL d'éther éthylique sont ajoutés à la solution et un précipité blanc apparaît. Le solide blanc est filtré sous vide et lavé avec de l'éther diéthylique (2 x 50 mL) puis séché sous vide.

Aspect: Solide blanc

Rendement: 76%

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 3.31 (2dd, $J = 3.4, 4.7$ Hz, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.50-4.53 (m, 1H, CHN)

2.1.2 Synthèse de l'acide (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoïque **85**³⁹



A une solution de chlorhydrate d'aspartate de méthyle **84** (5.25 g, 28.6 mmol) dans 120 mL d'un mélange dioxane/ H_2O (2/1), sont introduits à 0°C , du Na_2CO_3 (3.05 g, 28.5 mmol). Après 30 minutes d'agitation, du Na_2CO_3 (3.05 g, 28.5 mmol) sont de nouveau ajoutés suivi de Boc_2O (7.90 g, 36.0 mmol) et le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation du solvant, la solution est versée dans de l'eau glacée (85 mL). La phase aqueuse est lavée avec 2 x 100 mL d'éther diéthylique puis acidifiée jusqu'à pH 3 avec une solution de KHSO_4 1M. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 75 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant évaporé.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec de l'acétate d'éthyle pur comme éluant.

Aspect: Huile jaune pâle

Rf: 0.50 (acétate d'éthyle)

Rendement: 63%

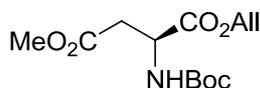
$[\alpha]_D = +28,6$ ($c = 0.3$, CHCl_3)

IR (cm^{-1}): 3429 (N-H), 2979 (C-H), 1714 (C=O), 1509, 1438, 1394, 1367, 1156, 1057, 1026, 843, 780, 734

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.46 (s, 9H, CH_3), 2.86 (dd, $J = 4.8, 17.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.07 (dd, $J = 4.1, 17.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.62-4.64 (m, 1H, CHN), 5.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 28.2 (CH_3), 36.4 (CH_2), 49.7 (CHN), 52.1 (OCH_3), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.6 (COO), 171.6 (COO), 175.8 (COO)

2.1.3 Synthèse du *(S)*-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate d'allyle **86e**³⁹



Dans un ballon monocol de 250 mL, de l'acide-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoïque **85** (4.87 g, 19.7 mmol) est mis en solution avec 55 mL de DMF. Du K_2CO_3 (3.98 g, 28.8 mmol) et du bromure d'allyle (3.72 mL, 42.9 mmol) sont alors introduits et le mélange est laissé sous agitation toute une nuit à température ambiante. 75 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 75 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant évaporé. Le liquide jaune obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (4/1).

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.54 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 79%

$[\alpha]_D = +17.7$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

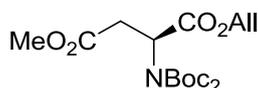
IR (cm^{-1}): 3370 (N-H), 2980 (C-H), 1716 (C=O), 1502, 1439, 1367, 1339, 1286, 1246, 1209, 1161, 1049, 1026, 992

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.45 (s, 9H, CH₃), 2.75 (dd, *J* = 17.0, 4.7 Hz, 1H, CH₂), 2.98 (dd, *J* = 17.0, 4.7 Hz, 1H, CH₂), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (m, 1H, CHN), 4.45 (dt, *J* = 1.3, 5.7 Hz, 2H, OCH₂), 5.05 (dt, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1H, CH₂=), 5.14 (dt, *J* = 1.4, 17.2 Hz, 1H, CH₂=), 5.57-5.59 (m, 1H, NH), 5.65-5.79 (m, 1H, CH=)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.3 (CH₃), 36.6 (CH₂), 50.0 (CHN), 52.0 (OCH₃), 66.2 (OCH₂), 80.1 (C(CH₃)₃), 118.6 (CH₂=), 131.5 (CH=), 155.4 (COO), 170.7 (COO), 171.4 (COO)

Analyse calculée pour C₁₃H₂₁NO₆ (227.14): C 54.35, H 7.37, N 4.88; trouvée C 54.50, H 7.38, N 4.93.

2.1.4 Synthèse du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl)butanoate d'allyle **87a**³⁹



Dans un ballon monocol de 250 mL, 177 mL d'acétonitrile sont ajoutés au 2-(*S*)-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate d'allyle **86e** (5.9 g, 20.5 mmol). Sous agitation, du DMAP (0.77 g, 6.3 mmol), ainsi que du Boc₂O (5.30 g, 24.3 mmol) sont ajoutés et la solution est ensuite laissée une nuit sous agitation. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.

Aspect: Huile jaunâtre

Rf: 0.68 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 78%

[α]_D = -54.1 (c = 0.7, CHCl₃)

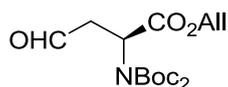
IR (cm⁻¹): 2982-2954 (C-H), 1742 (C=O), 1702 (C=O), 1458, 1439, 1368, 1314, 1269, 1243, 1168, 1142, 1116, 993, 934

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.46 (s, 18H, CH₃), 2.70 (dd, *J* = 8.5, 16.4 Hz, 1H, CH₂), 3.21 (dd, *J* = 7.1, 16.4 Hz, 1H, CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (dt, *J* = 1.3, 5.6 Hz, 2H, OCH₂), 5.16 (dt, *J* = 1.3, 10.5 Hz, 1H, CH₂=), 5.19 (dt, *J* = 1.5, 17.2 Hz, 1H, CH₂=), 5.42-5.47 (m, 1H, CHN), 5.80-5.84 (m, 1H, CH=)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.9 (CH₃), 35.6 (CH₂), 51.9 (CHN), 55.0 (OCH₃), 66.1 (OCH₂), 83.5 (C(CH₃)₃), 118.3 (CH₂=), 131.5 (CH=), 151.6 (COO), 169.5 (COO), 171.0 (COO)

Analyse calculée pour C₁₈H₂₈NO₈ (387.19): C 55.80, H 7.54, N 3.62; trouvée C 56.16, H 7.75, N 3.53.

2.1.5 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-oxobutanoate d'allyle **88a**³⁹

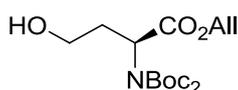


A du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl) butanoate d'allyle **87a** (5.0 g, 12.9 mmol) sont ajoutés 90 mL d'éther anhydre sous agitation et sous atmosphère d'argon. La solution est ensuite refroidie à -78°C, puis du DIBAL-H (1M dans le toluène) (21 mL, 21.0 mmol) sont introduits. La solution est agitée pendant 45 min à -78°C. 20 mL d'eau distillée sont ensuite ajoutés à -78°C, puis le bain est enlevé et le mélange est laissé remonter à température ambiante. Le gel obtenu est filtré sur célite et la solution obtenue est évaporée pour donner le produit brut qui est séché sous vide et utilisé sans purification dans l'étape suivante.

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.90 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3))

2.1.6 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate d'allyle **89a**³⁹



A une solution d'aldéhyde **88a** dans 140 mL d'un mélange THF/H₂O (4/1) est ajouté du NaBH₄ (0.98 g, 25.8 mmol). Le mélange est laissé agiter pendant 30 min à 0°C et 60 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) puis (7/3) comme éluant.

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.70 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3))

Rendement: 49%

$[\alpha]_D = -27.9$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

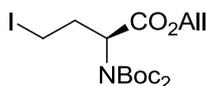
IR (cm^{-1}): 3524 (OH), 2980-2934 (CH), 1740 (C=O), 1700 (C=O), 1457, 1368, 1272, 1254, 1144, 1119, 1049, 989, 930, 855

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.43 (s, 18H, CH_3), 2.09-2.41 (m, 2H, CH_2), 3.50-3.70 (m, 2H, CH_2OH), 4.55 (dt, $J = 1.4, 5.5$ Hz, 2H, OCH_2), 4.96 (dd, $J = 4.7, 9.8$ Hz, 1H, CHN), 5.16 (dt, $J = 1.3, 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.25 (dt, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.75-5.90 (m, 1H, CH=)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 27.9 (CH_3), 32.8 (CH_2), 55.6 (CHN), 59.0 (CH_2OH), 65.8 (OCH_2), 83.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.2 ($\text{CH}_2=$), 131.7 (CH=), 152.5 (COO), 170.5 (COO)

Analyse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (359.19) : C 56.81, H 8.13, N 3.90 ; trouvée C 56.52, H 8.32, N 3.93.

2.1.7 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate d'allyle **61a**³⁹



Dans un ballon sous argon, 18 mL de THF anhydre sont ajoutés à du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate d'allyle **89a** (2.12 g, 5.9 mmol) ainsi que de l'imidazole (0.97 g, 14.3 mmol). Dans un autre ballon également sous argon, de la triphénylphosphine (2.81g, 10.7 mmol) sont dissouts dans 13 mL de THF anhydre et enfin du diiode (2.87 g, 11.3 mmol) est introduit. La première solution est ajoutée à cette dernière, le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous argon pendant 2 heures. La solution est hydrolysée avec 100 mL d'une solution aqueuse à 20 % de NaCl et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant est évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (9/1) puis (8/2) comme éluant.

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.51 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 89%

$[\alpha]_D = -44.6$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

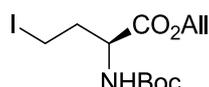
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.43 (s, 18H, CH_3), 2.26-2.47 (m, 1H, CH_2), 2.53-2.70 (m, 1H, CH_2), 3.20 (m, 2H, CH_2I), 4.55 (dt, $J = 1.4, 5.5$ Hz, 2H, OCH_2), 4.94 (dd, $J = 5.5, 8.5$

Hz, 1H, CHN), 5.15 (dt, $J = 1.3, 10.5$ Hz, 1H, CH₂=), 5.25 (dt, $J = 1.5, 17.2$ Hz, 1H, CH₂), 5.73-5.90 (m, 1H, CH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.0 (CH₂I), 26.2 (CH₃), 32.6 (CH₂), 52.8 (CHN), 64.1 (OCH₂), 87.7 (C(CH₃)₃), 116.5 (CH₂=), 129.8 (CH=), 150.2 (COO), 167.9 (COO)

Analyse calculée pour C₁₇H₂₉NO₆I (469.10) : C 43.51, H 6.01, N 2.98 ; trouvée C 43.31, H 6.24, N 2.92

2.1.8 Synthèse du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate d'allyle **61e**³⁹



A une solution du dérivé iodé **61a** (1.6 g, 3.4 mmol) dans 20 mL d'acétonitrile, sont additionnés du CeCl₃.7H₂O (1.3 g, 3.4 mmol) ainsi que du NaI (513 mg, 3.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante avant d'être hydrolysé avec 20 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle puis la phase organique est séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / éther de pétrole (2 / 8) comme éluant.

Aspect : Huile jaunâtre

R_f: 0.31 (acétate d'éthyle / éther de pétrole (1/4))

Rendement: 75%

$[\alpha]_D = +11.7$ (c = 0.5, CHCl₃)

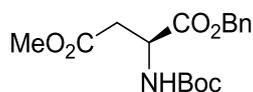
IR (cm⁻¹): 2981-2936 (C-H), 1747 (C=O), 1704 (C=O), 1479, 1457, 1368, 1236, 1171, 1131, 988, 930, 853.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.42 (s, 9H, CH₃), 2.10-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.37-2.43 (m, 1H, CH₂) 3.13-3.18 (m, 2H, CH₂I) 4.32-4.34 (m, 1H, CHN), 4.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, OCH₂), 5.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 5.24 (dt, $J = 1.1, 10.4$ Hz, 1H, CH₂=), 5.31 (dt, $J = 1.4, 17.2$ Hz, 1H, CH₂=), 5.82-5.95 (m, 1H, CH=).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.0 (CH₂I), 28.9 (CH₃), 37.8 (CH₂), 55.0 (CHN), 66.9 (OCH₂), 80.9 (C(CH₃)₃), 119.8 (CH₂=), 132.0 (CH=), 155.9 (COO), 171.9 (COO).

Analyse calculée pour C₁₂H₂₀NO₄I (369.09) : C 39.04, H 5.46, N 3.79 ; trouvée C39.14, H 5.59, N 3.84.

2.1.9 Synthèse du (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de benzyle **86f**⁴⁰



A une solution du produit **85** (1.41 g, 5.7 mmol), dans 50 mL de DMF, sont introduits, sous atmosphère d'argon, du K_2CO_3 (1.15 g, 8.3 mmol) puis du bromure de benzyle (1.48 mL, 12.4 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante, 60 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 75 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.

Aspect: Solide blanc

Rf : 0.56 (acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/4))

Rendement: 85%

$[\alpha]_D = +4.4$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$).

IR (cm^{-1}): 3429 (N-H), 2997-2850 (C-H), 1732 (C=O), 1693 (C=O), 1457, 1388, 1320, 265, 1240, 1220, 1146, 1130, 1098, 1084, 998, 980, 923, 869, 840, 817, 762, 739

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1.36 (s, 9H, CH_3), 2.75 (dd, $J = 17.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.94 (dd, $J = 17.1, 4.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 4.51-4.57 (m, 1H, CHN), 5.05-5.16 (m, 2H, OCH_2Ph), 5.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 7.24-7.30 (m, 5H, H_{arom})

RMN¹³C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 28.3 (CH_3), 36.7 (CH_2), 48.1 (CHN), 50.1 (OCH_3), 67.4 (OCH_2Ph), 80.2 ($C(CH_3)_3$), 128.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 170.9 (COO), 171.3 (COO)

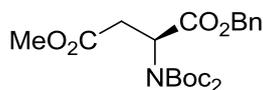
Masse exacte calculée pour $C_{17}H_{24}NO_6$ $[M+H]^+$: 338.1598, trouvée 338.1678

Analyse calculée pour $C_{17}H_{23}NO_6$ (337.15): C 60.52, H 6.87, N 4.15 ; trouvée C 60.42, H 6.95, N 4.15

Excès énantiomérique > 99 %

Chiralpack AD, hex/*i*PrOH 98/2, $1 mL \cdot min^{-1}$, $\lambda = 254$ nm, $24^\circ C$, t_R (R) = 45.8 min, t_R (S) = 55.6 min

2.1.10 Synthèse du (S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de benzyle **87b**⁴⁰



A une solution du monoester **86f** (1.59 g, 4.7 mmol) dans 50 mL d'acétonitrile, sont introduits sous atmosphère d'argon, du DMAP (183 mg, 1.5 mmol) puis du Boc₂O (2.53 g, 11.6 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/4) comme éluant.

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.60 (acétate d'éthyle / éther de pétrole (1/4)).

Rendement: 98%

$[\alpha]_D = -40.4$ (c = 0.2, CHCl₃).

IR (cm⁻¹): 2982 (C-H), 1732 (C = O), 1693 (C=O), 1457, 1388, 1366, 1320, 1265, 1240, 1220, 1146, 1128, 1098, 1014, 998, 980, 923, 869, 840, 817, 762, 739

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.47 (s, 18H, CH₃), 2.76 (dd, $J = 16.5, 6.5$ Hz, 1H, CH₂), 3.30 (dd, $J = 16.5, 7.2$ Hz, 1H, CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 5.13-5.23 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.50-5.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHN), 7.34-7.35 (m, 5H, H_{arom})

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.9 (CH₃), 35.5 (CH₂), 51.9 (OCH₃), 55.0 (CHN), 67.2 (OCH₂Ph), 83.5 (C(CH₃)₃), 128.1 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 151.7 (COO), 169.7 (COO), 171 (COO)

Masse exacte calculée pour C₂₂H₃₁NO₈Na [M+Na]⁺: 460.1942, trouvée 460.1973

Analyse calculée pour C₂₂H₃₁NO₈ (437.20): C 60.40, H 7.14, N 3.20 ; trouvée C 60.55, H 7.26, N 3.23.

Excès énantiomérique > 99 %

Chiralcel OD, hex/*i*PrOH 95/5, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 24°C, t_R (R) = 76.7 min, t_R (S) = 83.1 min

2.1.11 Synthèse du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-oxobutanoate de benzyle **88b**⁴⁰

s

A une solution de diester **87b** (5.57 g, 10.8 mmol) dans 100 mL d'éther anhydre placée sous atmosphère d'argon sont introduits à -78°C, du DIBAL (1M dans du toluène) (17.3 mL, 17.3 mmol). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant une heure avant d'être hydrolysé par 17 mL d'eau distillée. Après agitation jusqu'à température ambiante, le mélange est filtré sur célite puis lavé avec 3 x 25 mL d'éther. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9 puis 1.5/8.5).

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.45 (acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/4))

Rendement: 96%

$[\alpha]_D = -32.0$ (c = 0.1, CHCl₃).

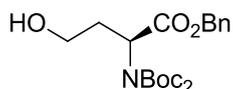
IR (cm⁻¹): 2982-2936 (C-H), 1741 (C=O), 1703 (C=O), 1457, 1370, 1253, 1146, 1126, 1047, 853, 783, 738, 700

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.41 (s, 18H, CH₃), 2.80 (ddd, $J = 17.4, 6.0, 1.1$ Hz, 1H, CH₂), 3.26 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 1.1$ Hz, 1H, CH₂), 5.11 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHN), 7.25- 7.29 (m, 5H, H_{arom}), 9.71 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H, CHO)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.9 (CH₃), 44.7 (CH₂), 53.0 (CHN), 67.4 (OCH₂Ph), 83.7 (C(CH₃)₃), 127.0-129.8 (m, C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 151.7 (COO), 169.7 (COO), 198.5 (CHO)

Analyse calculée pour C₂₁H₂₉NO₇ (407.46): C 61.90, H 7.17, N 3.44 ; trouvée C 62.07, H 7.46, N 3.05.

2.1.12 Synthèse du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de benzyle **89b**⁴⁰



A une solution d'aldéhyde **88b** (3.75 g, 8.9 mmol) dans 100 mL d'un mélange THF/H₂O (4/1) placée sous atmosphère d'argon, sont additionnés du NaBH₄ (0.70 g, 18.5

mmol). Le mélange est agité 30 minutes à 0°C puis hydrolysé avec 50 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 75 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis filtrée et le solvant évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (2/8 puis 3/7 et enfin 5/5) comme éluant.

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.30 (acétate d'éthyle / éther de pétrole (3/7))

Rendement: 83%

$[\alpha]_D = -19.8$ (c = 0.6, CHCl₃)

IR (cm⁻¹): 3528 (OH), 2980-2885 (C-H), 1744 (C=O), 1702 (C=O), 1500, 1479, 1457, 1369, 1315, 1274, 1145, 1122, 1047, 904, 853, 783, 750, 698

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.46 (s, 18H, CH₃), 1.99-2.08 (m, 1H, CH₂), 2.40-2.53 (m, 1H, CH₂), 3.58-3.63 (m, 1H, CH₂OH), 3.72-3.76 (m, 1H, CH₂OH), 5.03 (dd, $J = 9.7, 4.7$ Hz, 1H, CHN), 5.14-5.19 (m, 2H, OCH₂Ph), 7.26-7.36 (m, 5H, H_{arom})

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.9 (CH₃), 32.6 (CH₂), 55.7 (CHN), 59.0 (CH₂OH), 66.9 (OCH₂Ph), 83.6 (C(CH₃)₃), 127.0-129.8 (m, C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 152.6 (COO), 170.7 (COO)

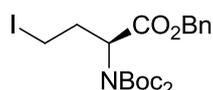
Masse exacte calculée pour C₂₁H₃₁NO₇Na [M+Na]⁺: 432.1998, trouvée : 432.2007

Analyse calculée pour C₂₁H₃₁NO₇ (409.48): C 61.60, H 7.63, N 3.42 ; trouvée C 61.75, H 7.85, N 3.35

Excès énantiomérique > 99 %

Chiralcel OD, hex/*i*PrOH 90/10, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 20°C, t_R (R) = 16.2 min, t_R (S) = 18.4 min

2.1.13 Synthèse du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de benzyle **61b**⁴⁰



Dans un ballon, sont introduits du dérivé de l'homosérine **89b** (2.70 g, 6.6 mmol), ainsi que de l'imidazole (1.08 g, 15.8 mmol) et 20 mL de THF sec. Dans un second ballon placé sous argon à température ambiante, de l'iode (3.17 g, 12.5 mmol) est additionné sur une solution de PPh₃ (3.12 g, 11.9 mmol) dans 14 mL de THF. Le mélange précédent est alors

ajouté sur ce dernier puis l'agitation est maintenue pendant deux heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par 100 mL d'une solution aqueuse de NaCl à 20 %. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne avec une élution par un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9 puis 8/2).

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.75 (acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9))

Rendement: 91%

$[\alpha]_D = -41.9$ (c = 0.6, CHCl₃)

IR (cm⁻¹): 2984-2937 (C-H), 1736 (C=O), 1690 (C=O), 1381, 1366, 1351, 1317, 1264, 1226, 1167, 1150, 1130, 1113, 1056, 976, 955, 896, 866, 851, 831, 789, 763, 752, 722, 700

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.46 (s, 18H, CH₃), 2.42 (m, 1H, CH₂), 2.71 (m, 1H, CH₂), 3.16-3.21 (m, 1H, CH₂I), 3.27-3.31 (m, 1H, CH₂I), 5.04 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H, CHN), 5.13-5.18 (m, 2H, CH₂Ph), 7.37-7.33 (m, 5H, H_{arom})

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.2 (CH₂I), 26.2 (CH₃), 32.4 (CH₂), 56.8 (CHN), 65.2 (OCH₂Ph), 81.7 (C(CH₃)₃), 126.2-126.9 (m, C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 150.2 (COO), 68.1 (COO)

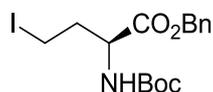
Masse exacte calculée pour C₂₁H₃₁NO₆NI [M+H]⁺: 520.1196, trouvée : 520.1202

Analyse calculée pour C₂₁H₃₀NO₆NI (519.38): C 48.56, H 5.82, N 2.70 ; trouvée C 48.61, H 5.89, N 2.89

Excès énantiomérique > 99 %

Chiralpack AD, hex/*i*PrOH 98/2, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 10°C, t_R (S) = 21.7 min, t_R (R) = 29.2 min

2.1.14 Synthèse du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de benzyle **61f**⁴⁰



A une solution de produit **61b** (0.80 g, 1.9 mmol) dans 20 mL d'acétonitrile, est additionné du CeCl₃.7H₂O (0.70 g, 1.9 mmol) ainsi que du NaI (0.28 g, 1.9 mmol). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante avant d'être hydrolysé avec 10 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle puis la phase organique est séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par

chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (2/8) comme éluant.

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.60 (acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/4))

Rendement: 86%

$[\alpha]_D = +4.8$ ($c = 0.4$, CHCl_3)

IR (cm^{-1}): 3366 (N-H), 2985 (C-H), 1755 (C=O), 1682 (C=O), 1515, 1453, 1425, 1367, 1349, 1288, 1254, 1225, 1155, 1080, 1047, 1025, 954, 862, 791, 748, 694

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.37 (s, 9H, CH_3), 2.05-2.18 (m, 1H, CH_2), 2.32-2.38 (m, 1H, CH_2), 3.04-3.09 (m, 2H, CH_2I), 4.30-4.32 (m, 1H, CHN), 5.00-5.16 (m, 3H, OCH_2Ph / NH); 7.26-7.31 (m, 5H, H_{arom})

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.0 (CH_2I), 27.0 (CH_3), 32.4 (CH_2I), 55.1 (CHN), 68.2 (OCH_2Ph), 81.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 129.1 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 156.0 (COO), 172.1 (COO)

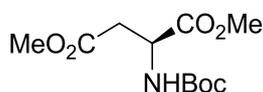
Masse exacte calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{INO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 442.0486, trouvée 442.0527

Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{INO}_4$ (419.06): C 45.84, H 5.29, N 3.34 ; trouvée C 45.72, H 5.42, N 3.47

Excès énantiomérique > 99 %

Chiralpack AD, hex/*i*PrOH 98/2, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, 10°C, t_R (R) = 22.5 min t_R (S) = 28.7 min

2.1.15 Synthèse du (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de méthyle **86g**⁷¹



A une solution d'acide-(*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoïque **85** (2.45 g, 9.9 mmol) dans 90 mL de DMF sont introduits sous argon du K_2CO_3 (2.0 g, 14.47 mmol) et de l'iodure de méthyle (1.35 mL, 21.6 mmol). Le mélange est laissé sous agitation 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et 50 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'acétate d'éthyle. La

⁷¹ M. Jörres, I. Schiffers, I. Atodiressei, C. Bolm, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4518-4521

phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis le solvant évaporé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (4/1).

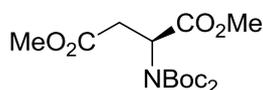
Aspect: Solide blanc

Rf: 0.40 (éther/éther de pétrole/acétate d'éthyle (1/1))

Rendement: 89%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.47 (s, 9H, CH₃), 2.93 (dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.59-4.61 (m, 1H, NH), 5.79-5.81 (m, 1H, CHN).

2.1.16 Synthèse du *(S)*-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de méthyle **87c**⁷²



A une solution de 2-*(S)*-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de méthyle **86g** (2.05 g, 7.80 mmol) dans 60 mL d'acétonitrile sont ajoutés sous agitation, du DMAP (0.30 g, 2.49 mmol), ainsi que du Boc₂O (4.20 g, 19.25 mmol). La solution est ensuite laissée une nuit sous agitation. Le solvant est évaporé et le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.

Aspect: Solide blanc

Rf: 0.68 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

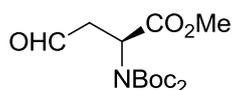
Rendement: 96%

[α]_D = -56.6 (c = 1.3, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.49 (s, 18H, CH₃), 2.74 (dd, *J* = 16.4, 8.5, 1H, CH₂), 3.24 (dd, *J* = 16.4, 7.1 Hz, 1H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 5.42-5.47 (m, 1H, CHN)

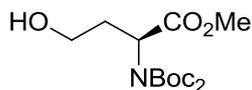
⁷² P. K. Upadhyay, P. Kumar, *Synthesis* **2010**, 15, 2512-2514

2.1.17 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-oxobutanoate de méthyle **88c**



A du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl) butanoate de méthyle **87c** (2.69 g, 7.41 mmol) sont ajoutés 50 mL d'éther anhydre sous agitation et sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à -78°C , puis du DIBAL-H (1M dans du toluène) (9.9 mL, 9.9 mmol) sont ajoutés. La solution est agitée pendant 45 min à -78°C , puis 10 mL d'eau distillée sont ensuite ajoutés à -78°C , et le mélange est laissé remonter à température ambiante pour former un gel qui est filtré sur célite. Le solvant est évaporé et le résidu est séché sous vide et utilisé sans purification dans l'étape suivante.

2.1.18 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de méthyle **89c**⁷³



A une solution d'aldéhyde **88c** (2.46 g, 7.41 mmol) dans 70 mL d'un mélange de THF/H₂O (4/1) sont ajoutés du NaBH₄ (0.58 g, 15.41 mmol). Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C , et 40 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 70 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2) puis (7/3) comme éluant.

Aspect: Huile incolore

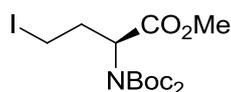
Rf: 0.30 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3))

Rendement: 71%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.43 (s, 18H, CH₃), 1.90-2.00 (m, 1H, CH₂), 2.30-2.40 (m, 1H, CH₂), 2.80 (sl, 1H, OH), 3.45-3.55 (m, 1H, CH₂OH), 3.60-3.70 (m, 1H, CH₂OH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.93 (dd, $J = 9.7, 4.7$ Hz, 1H, CHN).

⁷³ M. Biel, P. Deck, A. Giannis, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4121-4143

2.1.19 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de méthyle **61c**⁷⁴



Dans un ballon sous argon, 100 mL de THF anhydre sont ajoutés à du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de méthyle **89c** (1.68 g, 5.02 mmol) ainsi que de l'imidazole (0.7 g, 10.24 mmol). Dans un autre ballon également sous argon, de la triphénylphosphine (2.37 g, 9.54 mmol) est mélangé à 10 mL de THF anhydre et du diiode (2.42 g, 9.54 mmol) est introduit. La première solution est ajoutée à cette dernière. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous argon pendant 2 heures. La solution est hydrolysée avec 100 mL d'une solution aqueuse à 20 % de NaCl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (9/1).

Aspect: Huile jaune

Rf: 0.51 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

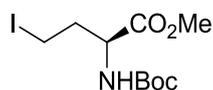
Rendement: 89%

$[\alpha]_D = -44.8$ (c = 2.1, CHCl₃).

IR (cm⁻¹): 2980-2930 (C-H), 1747 (C=O), 1703 (C=O), 1479, 1457, 1436, 1368, 1316, 1234, 1170, 1130, 632

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.43 (s, 18H, CH₃), 2.26-2.47 (m, 1H, CH₂), 2.53-2.70 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.32 (m, 2H, CH₂I), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.96 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H, CHN).

2.1.20 Synthèse du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de méthyle **61g**⁷⁴



A une solution de dérivé iodé **61c** (1.51 g, 3.4 mmol) dans 20 mL d'acétonitrile, sont additionnés du CeCl₃·7H₂O (1.27 g, 3.4 mmol) ainsi que du NaI (373 mg, 3.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante avant d'être hydrolysé avec 20 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle puis la phase

⁷⁴D. J. Hamilton, A. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5739-5741

organique est séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / éther de pétrole (2 / 8) comme éluant.

Aspect: Huile jaune

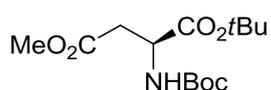
Rf: 0.45 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 89%

IR (cm⁻¹): 2980-2930 (C-H), 1747 (C=O), 1703 (C=O), 1479, 1457, 1436, 1368, 1316, 1234, 1170, 1130, 632

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.43 (s, 9H, CH₃), 2.20-2.45 (m, 1H, CH₂), 2.55-2.70 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.32 (m, 2H, CH₂I), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.90-5.00 (m, 1H, CHN).

2.1.21 Synthèse du (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de *tert*-butyle **86h**⁷⁵



A une solution d'acide-(*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoïque **85** (4.01 g, 16.3 mmol) dans du dichlorométhane (30 mL) sont introduits du DMAP (0.16 g, 1.31 mmol), du *t*BuOH (1.3 g, 17.5 mmol) et du DCCI (4.0 g, 19.4 mmol). Le mélange est laissé sous agitation 16 heures à température ambiante. La solution est filtrée sur célite, et le solide est lavé avec de l'éther diéthylique. 60 mL d'éther diéthylique est ajouté au filtrat puis ce dernier est lavé successivement avec de l'HCl (1M) (20 mL), une solution de NaHCO₃ saturée (20 mL) et de l'eau distillée (20mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (4/1).

Aspect: Solide blanc

Rf: 0.35 (éther de pétrole/acétate d'éthyle = 4/1)

Rendement: 80%

[α]_D = +3.8 (c = 0.8, CHCl₃).

IR (cm⁻¹): 3368 (NH), 2979 (CH₂, CH₃), 1716 (COO), 1498, 1367, 1150, 1047, 1025, 820

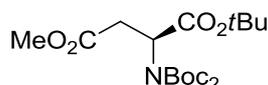
⁷⁵ K. Ralingam, R. W. Woodard, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1900

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.45 (s, 9H, CH₃), 1.47 (s, 9H, CH₃), 2.77 (dd, *J* = 5.0, 16.6 Hz, 1H, CH₂), 2.95 (dd, *J* = 4.5, 16.6 Hz, 1H, CH₂), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 4.43-4.48 (m, 1H, CHN), 5.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHN)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.9 (CH₃), 28.3 (CH₃), 37.0 (CH₂), 50.5 (CHN), 51.8 (OCH₃), 79.9 (C(CH₃)₃), 82.3 (C(CH₃)₃), 155.4 (COO), 170.0 (COO), 171.3 (COO)

Analyse calculée pour C₁₄H₂₅NO₆ (302.62) : C 55.43, H 8.31 ; trouvée C 55.16, H 8.52

2.1.22 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de *tert*-butyle **87d**⁷⁶



A une solution de 2-(*S*)-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(méthoxycarbonyl)butanoate de *tert*-butyle **86h** (1.21 g, 4.0 mmol) dans 30 mL d'acétonitrile sont ajoutés sous agitation, du DMAP (0.16 g, 1.3 mmol) et du Boc₂O (3.34 g, 15.3 mmol). La solution est ensuite laissée une nuit sous agitation. Le solvant est évaporé et le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.

Aspect: Solide blanc

Rf: 0.56 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 80%

[α]_D = -9.0 (c = 1.0, CHCl₃).

IR (cm⁻¹): 2980 (CH₂, CH₃), 1736-1699 (COO), 1458, 1366, 1315, 1249, 1140, 990, 848, 821, 765

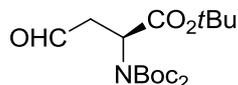
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.46 (s, 9H, CH₃), 1.52 (s, 18H, CH₃), 2.70 (dd, *J* = 6.5, 16.3 Hz, 1H, CH₂), 3.24 (dd, *J* = 7.3, 16.3 Hz, 1H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 5.31-5.37 (m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.9 (CH₃), 28.0 (CH₃), 35.4 (CH₂), 51.8 (CHN), 55.6(C(CH₃)₃), 81.9 (C(CH₃)₃), 83.1 (C(CH₃)₃), 151.9 (COO), 152.0 (COO), 168.6 (COO), 171.3 (COO)

Analyse calculée pour C₁₉H₃₃NO₈ (402.62) : C 56.56, H 8.24 ; trouvée C 56.59, H 8.45

⁷⁶ R. J. Cox, J. S. Gibson, M. B. Mayo Martin, *ChemBioChem*. **2002**, 3, 874

2.1.23 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-oxobutanoate de *tert*-butyle
88d⁷⁶



A du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(méthoxycarbonyl) butanoate de *tert*-butyle **87d** (3.63 g, 9.0 mmol) sont ajoutés 50 mL d'éther anhydre sous agitation et sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à -78°C , puis du DIBAL-H (1M dans du toluène) (14.4 mL, 14.4 mmol) est ajouté. La solution est agitée pendant 30 min à -78°C , puis 10 mL d'eau distillée sont ensuite ajoutés à -78°C , et le mélange est laissé remonter à température ambiante pour former un gel qui est filtré sur célite. Le solvant est évaporé et le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.45 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 70%

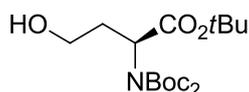
IR (cm^{-1}): 2980-2936 (CH_2 , CH_3), 1732-1699 (COO), 1367, 1250, 1146, 848, 629

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.45 (s, 9H, CH_3), 1.52 (s, 18H, CH_3), 2.77 (ddd, $J = 1.2, 6.0, 17.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.37 (ddd, $J = 1.5, 6.9, 17.6$ Hz, 1H, CH_2), 5.41 (dd, $J = 6.1, 6.8$ Hz, 1H, CHN), 9.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 27.8 (CH_3), 28.0 (CH_3), 44.6 (CH_2), 53.7 (CHN), 82.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 152.1 (COO), 168.6 (COO), 178.8 (COO)

Analyse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (372.62) : C 57.89, H 8.37 ; trouvée C 57.35, H 8.49

2.1.24 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de *tert*-butyle
89d



A une solution d'aldéhyde **88d** (1.44 g, 3.6 mmol) dans 35 mL d'un mélange de THF/ H_2O (4/1) est ajouté du NaBH_4 (0.50 g, 7.5 mmol). Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C , et du NaBH_4 (0.50 g, 7.5 mmol) est introduit. 40 mL d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 70 mL d'acétate d'éthyle. La phase

organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec éther de pétrole/acétate d'éthyle (2/1).

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.28 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (2/1))

Rendement: 71%

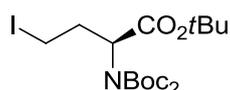
IR (cm⁻¹): 3535 (OH), 2980-2937 (CH₂, CH₃), 1732-1702 (COO), 1368, 1278, 1148, 1123

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.47 (s, 9H, CH₃), 1.52 (s, 18H, CH₃), 1.97-2.06 (m, 1H, CH₂), 2.33-2.42 (m, 1H, CH₂), 3.56-3.77 (m, 2H, CH₂OH), 4.83-4.88 (m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): 27.9 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.4 (CH₂), 56.5 (CHN), 59.3 (CH₂OH), 81.5 (C(CH₃)₃), 83.3 (C(CH₃)₃), 152.8 (COO), 169.8 (COO).

Analyse calculée pour C₁₈H₃₃NO₇ (375.23) : C 57.58, H 8.86 ; trouvée C 57.37, H 8.96

2.1.25 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de *tert*-butyle **61d**



Dans un ballon sous argon, 100 mL de THF anhydre sont ajoutés à du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de *tert*-butyle **89d** (1.39 g, 3.7 mmol) ainsi que de l'imidazole (0.61 g, 8.9 mmol). Dans un autre ballon également sous argon, de la triphénylphosphine (1.76 g, 6.7 mmol) est mélangée à 10 mL de THF anhydre et du diiode (1.77 g, 7.0 mmol) est introduit. La première solution est ajoutée à cette dernière. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous argon pendant 2 heures. La solution est hydrolysée avec 100 mL d'une solution aqueuse à 20 % de NaCl. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (9/1).

Aspect: Solide blanchâtre

Rf: 0.43 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 85%

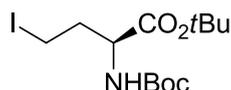
IR (cm⁻¹): 2975-2934 (CH₂, CH₃), 1737-1696 (COO), 1365, 1348, 1225, 1133, 993, 962, 852, 806, 780, 770

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.50 (s, 18H, CH₃), 2.31-2.41 (m, 1H, CH₂), 2.55-2.67 (m, 1H, CH₂), 3.11-3.30 (m, 2H, CH₂I), 4.81-4.86 (m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.5 (CH₂), 28.2 (CH₃), 28.3 (CH₃), 34.3 (CH₂I), 51.5 (CHN), 82.0 (C(CH₃)₃), 83.4 (C(CH₃)₃), 152.5 (COO), 169.2 (COO)

Analyse calculée pour C₁₈H₃₂NO₆I (485.13) : C 44.54, H 6.65 ; trouvée C 44.55, H 6.60

2.1.26 Synthèse du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de *tert*-butyle **61h**



A une solution de 1.36 g (2.8 mmol) de produit **61d** dans 20 mL d'acétonitrile, sont additionnés 1.05 g (2.8 mmol) de CeCl₃.7H₂O ainsi que 0.42 g (2.8 mmol) de NaI. Le milieu réactionnel est agité 16h à température ambiante avant d'être hydrolysé avec 10 mL d'H₂O. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/4) comme éluant.

Aspect: Solide jaunâtre

Rf: 0.37 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 84%

IR (cm⁻¹): 3289 (NH), 2978-2931 (CH₂, CH₃), 1730-1681 (COO), 1536, 1359, 1348, 1285, 1253, 1223, 1156, 1122, 1044, 1024, 965, 852

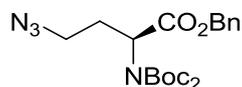
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.47 (s, 9H, CH₃), 1.49 (s, 9H, CH₃), 2.11-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.39-2.41 (m, 1H, CH₂), 3.16-3.22 (m, 2H, CH₂I), 4.17-4.22 (m, 1H, CHN), 5.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.0 (CH₂I), 28.4 (CH₃), 28.8 (CH₃), 38.2 (CH₂), 55.4 (CHN), 80.5 (C(CH₃)₃), 83.0 (C(CH₃)₃), 155.8 (COO), 171.1 (COO)

Analyse calculée pour C₁₃H₂₄NO₄I (385.08): C 40.53, H 6.28; trouvée C 40.77, H 6.49

2.2 Synthèse des dérivés γ -azido amino esters

2.2.1 Synthèse du (*S*)-4-azido-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle **93b**



Une solution de (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de benzyle **61b** (400 mg, 0.79 mmol) et de NaN₃ (293 mg, 4.51 mmol) dans 20 mL de DMF est agitée à 40°C pendant 16h. Le solvant est évaporé sous vide et 20 mL d'eau distillée sont ajoutés, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1/9).

Aspect: Huile incolore

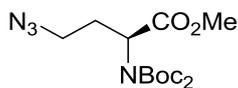
Rf: 0.50 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 73%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 1.45 (s, 18H, CH₃), 2.10-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.40-2.50 (m, 1H, CH₂), 3.32-3.510 (m, 2H, CH₂N₃), 5.03 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 1H, CHN), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 7.27-7.38 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.1 (CH₃), 29.8 (CH₂), 48.7 (CH₂N₃), 52.4 (OCH₂), 55.8 (CHN), 83.6 (C(CH₃)₃), 152.1 (COO), 170.9 (COO)

2.2.2 Synthèse du (*S*)-4-azido-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoate de méthyle **93c**



Une solution de (*S*)-2[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de méthyle **61c** (500 mg, 1.13 mmol) et de NaN₃ (359 mg, 5.52 mmol) dans 26 mL de DMF est agitée pendant 16h à 40°C. Le solvant est évaporé sous vide, puis 20 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1/4).

Aspect: Huile jaunâtre

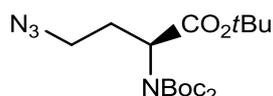
Rf: 0.46 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 96%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.49 (s, 18H, CH₃), 2.02-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.33-2.50 (m, 1H, CH₂), 3.30-3.50 (m, 2H, CH₂N₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.92-5.01 (m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.1 (CH₃), 29.8 (CH₂), 48.7 (CH₂N₃), 52.4 (CHN), 55.8 (OCH₃), 83.6 (C(CH₃)₃), 152.1 (COO), 170.9 (COO)

2.2.3 Synthèse du 4-azido-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoate de *tert*-butyle **93d**



Une solution de 2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de *tert*-butyle **61d** (200 mg, 0.41 mmol) et de NaN₃ (131.8 mg, 2.03 mmol) dans 10 mL de DMF est agitée à 40°C pendant 16h. Le solvant est évaporé sous vide et 10 mL d'eau distillée sont ajoutés, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1/4).

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: < 40°C

Rf: 0.68 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 76%

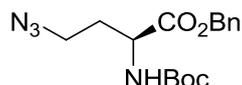
IR (cm⁻¹): 2979-2937 (C-H), 2362, 2101 (N₃), 1734 (C=O), 1690 (C=O), 1568, 1463, 1435, 1381, 1307, 1270, 1237, 1148, 1121, 1051, 975, 909, 848, 789, 766, 734, 677, 652, 560, 469, 440, 419

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.42 (s, 9H, CH₃), 1.48 (s, 18H, CH₃), 2.00-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.28-2.41 (m, 1H, CH₂), 3.30-3.50 (m, 2H, CH₂N₃), 4.82 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H, CHN)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.0 (CH₃), 28.1 (CH₃), 29.2 (CH₂), 49.0 (CH₂N₃), 56.6 (CHN), 81.8 (C(CH₃)₃), 83.2 (C(CH₃)₃), 152.5 (COO), 169.32 (COO)

Masse exacte pour C₁₈H₃₂N₄O₆Na [M+Na]⁺: 423.2214, trouvée 423.2209

2.2.4 Synthèse du (S)-4-azido-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)butanoate de benzyle **93f**⁷⁷



Une solution de (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de benzyle **61f** (200 mg, 0.46 mmol) et de NaN₃ (152.6 mg, 2.35 mmol) dans 10 mL de DMF est agitée à 40°C, pendant 16h. Le solvant est évaporé, 10 mL d'eau distillée sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 15 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1/4).

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.30 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 99%

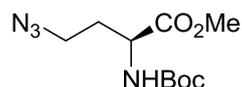
IR (cm⁻¹): 3389 (NH), 2979-2936 (C-H), 2096 (N₃), 1751 (C=O), 1687 (C=O), 1508, 1456, 1434, 1359, 1343, 1264, 1231, 1210, 1153, 1110, 1056, 1027, 967, 945, 909, 896, 858, 782, 750, 696, 669

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.83-1.98 (m, 1H, CH₂), 2.02-2.18 (m, 1H, CH₂), 3.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂N₃), 4.43 (sl, 1H, CHN), 5.12-5.23 (m, 2H, OCH₂), 7.29-7.41 (m, 5H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.3 (CH₃), 31.8 (CH₂), 47.8 (CH₂N₃), 51.5 (CHN), 67.4 (OCH₂), 80.2 (C(CH₃)₃), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 155.4 (COO), 171.9 (COO)

Masse exacte calculée pour [C₁₆H₂₂N₄O₄]: [M+Na]⁺: 357.1533 trouvée : 357.1533

2.2.5 Synthèse du (S)-4-azido-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoate de méthyle **93g**⁷⁸



Une solution de (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de méthyle **61g** (400 mg, 1.16 mmol) et de NaN₃ (372 mg, 5.72 mmol) dans 8 mL de DMF est agitée pendant 16h à 40°C. Le solvant est évaporé sous vide, et 10 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase

⁷⁷ S. Roth, N. R. Thomas, *Synlett* **2010**, 4, 607-609

⁷⁸ M. McLaughlin, R. M. Mohareb, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 50-54

aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1/4).

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.30 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1))

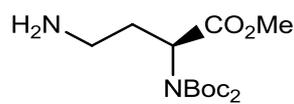
Rendement: 97%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.83-1.98 (m, 1H, CH₂), 2.02-2.17 (m, 1H, CH₂N₃), 3.39 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂N₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.27-4.47 (m, 1H, CHN), 5.04-5.28 (m, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.1 (CH₃), 29.8 (CH₂), 48.7 (CH₂N₃), 52.4 (OCH₃), 55.8 (CHN), 83.6 (C(CH₃)₃), 152.1 (COO), 170.9 (COO)

2.3 Synthèse des dérivé γ- amino d'amino esters

2.3.1 Synthèse du (*S*)-4-amino-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoate de méthyle **94c**



Dans un autoclave, 16 mg de Pd/C à 10% ainsi que du (*S*)-4-azido-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de méthyle **93c** (158 mg, 0.44 mmol) est introduit avec 10 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous 2 bars d'H₂ pendant une heure. La solution est ensuite filtrée et le solvant est évaporé.

Aspect: Huile incolore

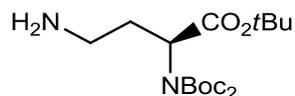
Rf: 0.47 (acétate d'éthyle)

Rendement: 74%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.44 (s, 18H, CH₃), 2.02-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.28-2.48 (m, 1H, CH₂), 2.75-3.00 (m, 2H, CH₂N), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.00-4.40 (m, 2H, NH₂), 4.90-5.01 (m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.0 (2s, CH₃), 31.7 (CH₂), 38.2 (CH₂NH₂), 52.4 (OCH₃), 55.9 (CHN), 83.7 (C(CH₃)₃), 152.2 (COO), 171.0 (COO)

2.3.2 Synthèse du 4-amino-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de *tert* butyle **94d**



Dans un autoclave, 11.2 mg de Pd/C à 10% ainsi que du 4-azido-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de *tert*-butyle **93d** (128.2 mg, 0.32 mmol) sont introduits avec 10 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous 1 bar d'H₂ pendant une heure. La solution est ensuite filtrée et le solvant évaporé.

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.21 (acétate d'éthyle)

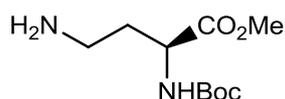
Rendement: 57%

IR (cm⁻¹): 3393 (NH₂), 2978-2935 (C-H), 2361, 1735 (C=O), 1700 (C=O), 1478, 1457, 1364, 1248, 1134, 972, 851

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.40 (s, 9H, CH₃), 1.46 (s, 18H, CH₃), 1.85-2.22 (m, 4H, CH₂N/CH₂), 2.60-2.80(m, 2H, NH₂), 4.76-4.87 (m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.0 (CH₃), 28.1 (CH₃), 33.13 (CH₂), 39.0 (CH₂NH₂), 56.7 (CHN), 81.4 (C(CH₃)₃), 83.0 (C(CH₃)₃), 152.7 (COO), 169.9 (COO)

2.3.3 Synthèse du (*S*)-4-amino-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoate de méthyle **94g**



Dans un autoclave, 30 mg de Pd/C à 10% ainsi que du (*S*)-4-azido-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de méthyle **93g** (209 mg, 0.84 mmol) est introduit avec 10 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous 1 bar d'H₂ pendant une heure. La solution est ensuite filtrée et le solvant est évaporé.

Aspect: Huile incolore

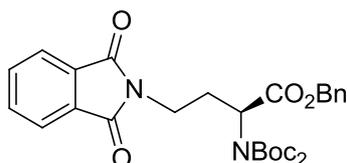
Rf: 0.17 (acétate d'éthyle)

Rendement: 60%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.45(s, 9H, C(CH₃)₃), 2.00-2.20(m, 1H, CH₂), 2.33-2.50 (m, 1H, CH₂), 2.75-2.95 (m, 2H, CH₂NH₂), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.10-4.30 (sl, 2H, NH₂), 4.90-5.00(m, 1H, CHN)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28.0 (C(CH₃)₃), 31.7 (CH₂), 38.2 (NCH₂), 52.4 (OCH₃), 55.9 (CHN), 83.7 (C(CH₃)₃), 152.2 (COO), 171.0 (COO).

2.3.4 Synthèse du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoate de benzyle **97**



Dans un ballon sous argon, du phthalimide (175.6 mg, 1.19 mmol), ainsi que 52.5 mg (1.31 mmol) de NaH sont agités à 0°C dans 5 mL de THF anhydre. Puis du dérivé iodé **61b** (500 mg, 1.19 mmol) est ajouté à 0°C. La solution est laissée remonter à température ambiante et est agitée pendant 17h, puis hydrolysée par 5 mL d'eau saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2×15 mL) et les phases organiques sont lavées avec 5 mL d'une solution saturée en Na₂CO₃. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de silice avec pour éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2).

Aspect: Solide blanc.

Rf: 0.70 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 83%

[α]_D = +19.5 (c = 0.41, CHCl₃)

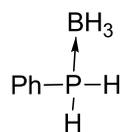
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 1.41 (s, 9H, CH₃), 2.05-2.30 (m, 2H, CH₂), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NCH₂), 4.42 (sl, 1H, CH), 5.01(s, 2H, OCH₂), 5.33 (sl, 1H, NH), 7.28-7.35 (m, 5H, Ph), 7.62-7.72 (m, 2H, H_{arom}), 7.72-7.80 (m, 2H, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm): 28.4 (CH₃), 30.7 (CH₂), 34.5 (CH₂), 51.7 (CHN), 67.5 (OCH₂), 80.2 (C(CH₃)₃), 123.5 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 132.2 (2s, C_{arom}), 134.2 (C_{arom}), 134.4(C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 155.5 (COO), 168.3 (C=O), 171.9 (COO).

Masse exacte calculée pour C₂₄H₂₆N₂O₆Na [M-Boc+Na]⁺: 461.1683 trouvée : 461.1682

2.4 Synthèse des dérivés γ -phosphino de l'homosérine

2.4.1 Phénylphosphine borane **77**:



Dans un tube de Schlenck sous argon, sont introduits 15.9 mL de phénylphosphine **81** en solution dans 10 mL de THF distillé. 1 mL de BH₃DMS est ajouté à -20°C. Un précipité blanc est obtenu presque instantanément et 10 mL de THF anhydre sont ajoutés. Une solution incolore est alors obtenue. Le mélange est laissé remonter à température ambiante et le solvant évaporé.

Aspect: solide blanc

Rf: 0.61 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (3/1))

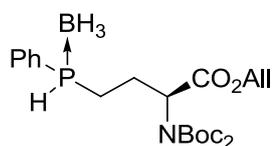
Rendement: 72%

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -3.6 (sl)

RMN ³¹P (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -3.6 (dl, $J = 375$ Hz)

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm): 0.79 (m, 3H, BH₃), 5.41 (dq, $J = 7.0, 378.5$ Hz, 2H, PH₂), 7.39-7.60 (m, 5H, H_{arom})

2.4.2 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphino borane) butanoate d'allyle **78a** par deprotonation de **77** par le *n*BuLi:



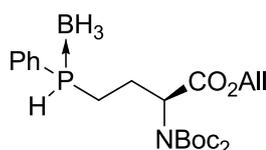
Dans un tube de Schlenck sous argon, et à -78°C, du *n*-Buli (2.5 M dans l'hexane) (0.53 mL, 1.33 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de phénylphosphine borane **77** (178.2 mg, 1.44 mmol) dans 3 mL de THF distillé. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min à -78°C. Dans un ballon placé sous argon, une solution de **61a** (655.2 mg) dans 6 mL de THF distillé est introduite. Cette solution est ajoutée sur la première à -78°C et le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante puis est hydrolysé avec 5 mL d'eau distillée. Après extraction avec CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL), les phases organiques sont séchées sur

MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle comme éluant.

Rendement : 20%

Les caractéristiques du produit sont données dans la partie suivante.

2.4.3 Synthèse du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphino borane) butanoate d'allyle **78a**:



Dans un ballon de 5 mL, de la phénylphosphine borane **77** (63 mg, 0.5 mmol) et du bromure de tétrabutylammonium (16.12 mg, 0.05 mmol) sont dissouts dans du dichlorométhane (1 mL). du *(S)*-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate d'allyle **61a** (80 mg, 0.2 mmol) est ajouté ainsi que du carbonate de césium (166.17 mg, 0.51 mmol) préalablement hydraté avec 20 μ L d'eau distillée. La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/1) comme éluant.

Aspect: Huile incolore.

Rf: 0.51 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/1))

Rendement: 98%

IR (cm⁻¹): 2980 (CH), 2384 (BH), 1791-1740-1700 (C=O), 1367, 1132 (C-O), 632

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -2.8 (sl)

RMN ³¹P (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -2.8 (dl, J = 375 Hz)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.80-1.00 (m, 3H, BH₃), 1.37 (s, 18H, CH₃), 1.83-1.86 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.06 (m, 2H, CH₂P), 4.50-4.51 (m, 2H, OCH₂), 4.80-4.81 (m, 1H, CHN), 5.17-5.20 (m, 2H, CH₂=), 5.40 (dm, J = 375 Hz, 1H, PH), 5.75-5.85 (m, 1H, CH=), 7.32-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.61-7.68 (m, 2H, H_{arom})

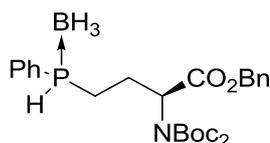
RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 20.7 (d, J = 36.0 Hz, P-CH₂), 25.0 (CH₂), 27.9 (CH₃), 58.3 (CHN), 65.7 (OCH₂), 83.5 (C(CH₃)₃), 118.2 (=CH₂), 125.1 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 131.8 (CH=), 132.8 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, C_{arom}), 152.0 (COO), 169.6 (COO)

Masse exacte calculée pour $C_{23}H_{37}BO_6NPNa [M+Na]^+$: 488.2349, trouvée: 488.2563

Excès énantiomérique > 99%

Chiralcel OD-H, hex/iPrOH: 95/5, 0.5 mL.min⁻¹, t_r (RS ou SS)= 28.5 min et t_r (RS ou SS)= 33.7 min

2.4.4 Synthèse (S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoate de benzyle **78b**:



Dans un ballon, de la phénylphosphine borane **77** (215 mg, 1.73 mmol), du bromure de tétrabutylammonium (56 mg, 0.173 mmol) sont dissouts dans du dichlorométhane (2.5 mL) puis du (S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-iodobutanoate de benzyle **61b** (300 mg, 0.58 mmol) sont ajoutés ainsi que du carbonate de césium (565 mg, 1.73 mmol) préalablement hydratés avec 55 μ L d'eau distillée. La solution est agitée à température ambiante sous argon pendant 16 heures. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (8/2).

Aspect: Huile incolore.

Rf: 0.66 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 58%

$[\alpha]_D = -0.08$ (c = 0.42, CHCl₃)

IR (cm⁻¹): 2980 (CH), 2936, 2386 (BH), 2113, 1790-1744-1702 (C=O), 1456, 1367, 1314, 1245, 1221, 1167, 1133 (C-O), 1066, 1032, 996, 912, 850, 739, 698, 485, 467, 441, 431, 414, 394, 372, 353, 336

RMN ³¹P {¹H} (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -2.7 (sl)

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -2.7 (dl, J = 381 Hz)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.80-1.00 (m, 3H, BH₃), 1.41 (s, 18H, CH₃), 1.75-2.50 (m, 4H, CH₂/CH₂P), 4.70-4.90 (m, 1H, CHN), 5.05-5.20 (m, 2H, OCH₂), 5.45 (d, 1H, J = 381 Hz, PH), 7.31 (m, 5H, H_{arom}), 7.40-7.60 (m, 3H, H_{arom}), 7.60-7.70 (m, 2H, H_{arom})

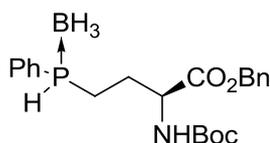
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 20.6-20.8 (2d, $J = 36.0$ Hz, P- CH_2), 24.7 (d, $J = 22.9$ Hz, CH_2), 27.9 (CH_3), 58.3-58.4 (2d, $J = 13.5$ Hz, CHN), 67.0 (OCH_2), 83.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.8-125.2 (2d, $J = 31.4$ Hz, C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 129.1 (2d, $J = 9.9$ Hz, C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 132.9-132.9 (2d, $J = 9.0$ Hz, C_{arom}), 135.4 (C_{arom}), 152.1 (COO), 169.6 (COO)

Masse exacte calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{BNO}_6\text{PNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 538,2500, trouvée: 538,2512

Excès énantiomérique > 99%

Lux 5 μ cellulose 1, hex/*i*PrOH: 93/7, 1 mL.min $^{-1}$, t_r (*RS* ou *SS*)= 36 min et t_r (*RS* ou *SS*)= 43 min

2.4.5 Synthèse du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoate de benzyle **78f**



Dans un ballon, de la phénylphosphine borane **77** (266 mg, 2.15 mmol) et du bromure de tétrabutylammonium (69 mg, 0.22 mmol) sont dissouts dans du dichlorométhane (2.5 mL) puis du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-iodobutanoate de benzyle **61f** (300 mg, 0.72 mmol) est ajouté ainsi que du carbonate de césium (700 mg, 2.15 mmol) préalablement hydratés avec 55 μL d'eau distillée. La solution est agitée à température ambiante sous argon pendant 16 heures. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (85/15).

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.50 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 85%

$[\alpha]_{\text{D}} = +12.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR (cm^{-1}): 2977 (CH), 2665 (BH), 2387, 1742-1712 (C=O), 1501, 1441, 1366, 1251, 1164 (C-O), 1063, 909, 699, 499, 456, 434, 414, 379, 360, 339, 317

RMN ^{31}P { ^1H } (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.6 (sl)

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.6 (dl, $J = 369$ Hz)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm): 0.80-1.00 (m, 3H, BH₃), 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.80-2.20 (m, 4H, CH₂/CH₂P), 4.38 (s, 1H, CHN), 5.05-5.35 (m, 3H, OCH₂/NH), 5.43 (d, *J* = 369 Hz, 1H, PH), 7.21-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 7.40-7.56 (m, 3H, H_{arom}), 7.56-7.68 (m, 2H, H_{arom})

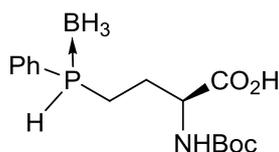
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 19.3-19.6 (2d, *J* = 35.4 Hz, P-CH₂), 27.4 (d, *J* = 32.9 Hz, CH₂), 28.3 (CH₃), 53.6 (CHN), 67.3 (OCH₂Ph), 80.2 (C(CH₃)₃), 125.0 (d, *J* = 56.0 Hz, C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 129.1 (d, *J* = 10.0 Hz, C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 132.8 (d, *J* = 9.0 Hz, C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 155.4 (COO), 171.5 (COO)

Masse exacte calculée pour C₂₂H₃₁BNO₄PNa [M+Na]⁺: 438.1980, trouvée: 438.1995

Excès énantiomérique > 99%

Lux 5μ cellulose 1, Hex/iPrOH: 93/7, 1 mL.min⁻¹: tr (*RS* ou *SS*): 18 min, tr (*RS* ou *SS*): 21 min

2.4.6 Synthèse de l'acide (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoïque **90b**



A du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoate de benzyle **78f** (168.0 mg, 0.40 mmol) dissous dans 3 mL d'une solution aqueuse de dioxane à 80% est additionné du NaOH (1M) (0.40 mL, 0.40 mmol). Le mélange est agité 16h à température ambiante, puis le mélange est acidifié jusqu'à pH = 2-3. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 5 mL). La phase organique est ensuite séchée, filtrée et le solvant est évaporé.

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.27 (acétate d'éthyle)

Rendement: 61%

[α]_D = +29.0 (c = 0.4, CHCl₃).

IR (cm⁻¹): 3332, 2976-2931 (CH), 2384 (BH), 1679 (C=O), 1513, 1439, 1394, 1367, 1339 (C-O), 1288, 1248, 1158, 1059, 1027, 910, 852, 742, 694

RMN ³¹P {¹H} (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -3.6 (sl)

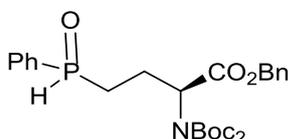
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -3.6 (dl, *J* = 365 Hz)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.30-1.30 (m, 3H, BH₃), 1.42 (s, 9H, CH₃), 1.80-2.20 (m, 4H, CH₂/CH₂P), 4.46 (m, 1H, CHN), 5.48 (d, 1H, *J* = 365 Hz, PH), 6.07 (sl, 1H, NH), 7.43-7.60 (m, 3H, H_{arom}), 7.60-7.80 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 19.1-19.9 (2d, *J* = 36.5 Hz, P-CH₂), 27.4-27.7 (CH₂), 28.4 (CH₃), 53.7-54.6 (CHN), 80.8-82.6 (C(CH₃)₃), 124.9 (d, *J* = 55.0 Hz, C_{arom}), 129.3 (d, *J* = 10.3 Hz, C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 133.0 (d, *J* = 8.9 Hz, C_{arom}), 155.8-156.9 (COO), 174.6-175.5 (COO)

Masse exacte calculée pour C₁₅H₂₂NO₄PNa [M-BH₃+Na]⁺: 334,1178, trouvée: 334.11546

2.4.7 Synthèse du *(S)*-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine oxyde) butanoate de benzyle **91b**



A une solution de *(S)*-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoate de benzyle **78b** (180 mg, 0.35 mmol) et de DABCO (120 mg, 0.92 mmol) dans 3 mL de toluène sont ajoutés du *t*BuOOH (120 μL, 1.25 mmol). Le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne avec pour éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (4/1).

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.51 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (1/4))

Rendement: 30%

IR (cm⁻¹): 2979-2932(CH), 2361, 1789-1741 (C=O), 1456, 1366, 1312, 1243, 1220, 1166, 1130 (C-O), 1029, 965, 850, 741, 698

RMN ³¹P {¹H} (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.0 (s)

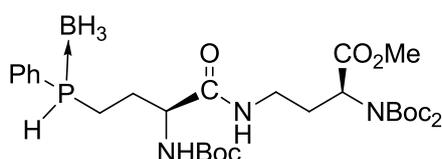
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 27.0 (d, *J* = 463 Hz)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.33 (s, 18H, CH₃), 1.85-2.42 (m, 4H, CH₂/CH₂P), 4.80-4.90 (m, 1H, CHN), 5.00-5.10 (m, 2H, OCH₂), 7.15-7.30 (m, 5H, H_{arom}), 7.42 (d, 1H, *J* = 463 Hz, PH), 7.30-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.50-7.70 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 22.2 (CH_2), 27.4-27.5 (2d, $J = 68.6$ Hz, P- CH_2), 28.0 (CH_3), 58.4-58.5 (2d, $J = 17.4$ Hz, CHN), 67.1 (OCH_2), 83.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 128.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 129.1 (2d, $J = 12.8$ Hz, C_{arom}), 130.0-130.1 (2d, $J = 11.1$ Hz, C_{arom}), 130.4-130.5 (2d, $J = 97.5$ Hz, C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 135.5 (C_{arom}), 152.1 (COO), 152.2 (COO), 169.9 (COO)

Masse exacte calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_7\text{PNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 540,2122, trouvée: 540,2128

2.4.8 Synthèse du (S)-2-[(bis-*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-[4-(phénylphosphine borane)butanamidyl] butanoate de méthyle **98c**



Dans un tube de Schlenck sous argon, de l'acide (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoïque **90** (100 mg, 0.31 mmol), du (S)-4-amino-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de méthyle **94c** (102.5 mg, 0.31mmol), de HATU (116.7 mg, 0.31mmol) et du DiPEA distillé (0.28 mL, 1.6 mmol) sont agités en solution dans 0.5 mL de DMF distillé à température ambiante pendant 15h. Le solvant est évaporé, puis 3 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (4×5 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (7/3).

Aspect: Huile jaunâtre

Rf: 0.60 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3))

Rendement: 46%

$[\alpha]_{\text{D}} = -26.7$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

IR (cm^{-1}): 3328, 2978, 2387, 1744 (C=O), 1696 (C=O), 1518, 1439, 1365, 1246, 1148, 1118, 1062, 914, 853, 752, 696, 663.

RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.5 (sl)

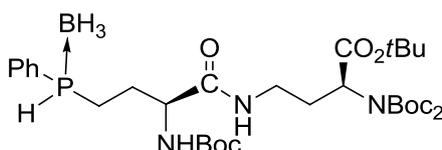
RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.5 (dl, $J = 386$ Hz)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.42 (s, 18H, CH₃), 1.68-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.82-2.10 (m, 4H, PCH₂/CH₂), 2.20-2.30 (m, 1H, CH₂), 2.80-3.00 (m, 1H, CH₂), 3.40-3.60 (m, 1H, CH₂), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.00-4.10 (m, 1H, CHN), 4.68-4.81 (m, 1H, CHN), 5.05 (sl, 1H, NH), 5.38 (dl, *J* = 386 Hz, 1H, PH), 6.58 (sl, 1H, NH), 7.32-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.55-7.70 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 19.7 (d, *J* = 36.6 Hz, PCH₂), 27.6 (CH₂), 28.1 (CH₃), 28.4 (CH₃), 30.1 (CH₂), 34.6 (CH₃), 36.4-36.5 (2s, CH₂), 52.5 (CHN), 56.1 (CHN), 80.5 (C(CH₃)₃), 83.9 (2s, C(CH₃)₃), 124.8-125.3 (2d, *J* = 55.4 Hz, C_{arom}), 129.2-129.3 (2d, *J* = 10.0 Hz, C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 132.9-133.0 (2d, *J* = 8.3 Hz, C_{arom}), 152.5 (COO), 152.6 (COO) 170.8 (COO), 171.0 (2s, COO)

Masse exacte calculée pour C₃₀H₅₁BN₃O₉PNa [M+Na]⁺: 662.3373, trouvée : 662.3353

2.4.9 Synthèse du [2-(bis-*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(*S*)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(phénylphosphine borane)butanamidyl] de *tert*-butyle **98d**



Dans un tube de Schlenck sous argon, de l'acide (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoïque **88** (100 mg, 0.31 mmol), du 4-amino-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de *tert*-butyle **94d** (90.2 mg, 0.24 mmol), de l'HATU (91.3 mg, 0.24 mmol) et du DiPEA distillé (0.21 mL, 1.2 mmol) sont agités en solution dans 0.5 mL de DMF distillé à température ambiante pendant 24h. Le solvant est évaporé, le résidu est dissout dans un mélange d'eau distillée et de dichlorométhane. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (3 × 5 mL) et la phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (7/3).

Aspect: Solide blanc

Rf: 0.52 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3))

Rendement: 46%

IR (cm⁻¹): 3329 (N-H), 2977, 2955, 2931, 2869, 2385, 2343, 1734 (C=O), 1696 (C=O), 1513, 1479, 1455, 1439, 1381, 1366, 1311, 1275, 1247, 1235, 1151, 1110, 1062, 1025, 955, 912,

848, 744, 694,665, 609, 574, 563, 537, 467, 420, 387, 355, 329, 309, 282, 265, 216, 185, 169, 159, 147, 129, 110, 96, 83

RMN ^{31}P { ^1H } (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.3 (sl)

RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.3 (dl, $J = 368$ Hz)

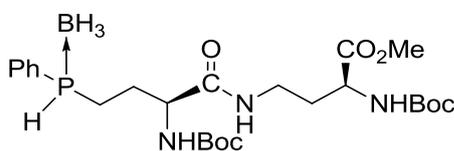
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.37 (sl, 18H, CH_3), 1.43 (sl, 18H, CH_3), 1.60-2.20 (m, 6H, CH_2), 2.80-3.05 (m, 1H, CH_2P), 3.4-3.7 (m, 1H, CH_2P), 4.00-4.15 (m, 1H, CHN), 4.60-4.70 (m, 1H, CHN), 5.07 (sl, 1H, NH), 5.40 (d, $J = 368$ Hz, 1H, PH), 6.60-6.70 (m, 1H, NH), 7.32-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.55-7.70 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 19.5 (d, $J = 36.7$ Hz, PCH_2), 27.5-27.6 (CH_2), 27.9 (CH_3), 28.0 (CH_3), 28.3 (CH_3), 29.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 54.5 (CHN), 56.9 (CHN), 81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.3 (2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.9-125.2 (d, $J = 55.6$ Hz, C_{arom}), 129.1 (d, $J = 10.2$ Hz, C_{arom}), 131.8(C_{arom}), 132.8-132.9 (d, $J = 7.4$ Hz, C_{arom}), 152.7 (COO), 152.8 (COO), 169.3(COO), 169.3 (COO), 170.7 (COO)

Masse exacte calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{BN}_3\text{O}_9\text{PNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 704.3823, trouvée : 704.3810

Point de fusion: 56°C (dec)

2.4.10 Synthèse du (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(phénylphosphine borane)butanamidyl] butanoate de méthyle **98g**



Dans un tube de Schlenck sous argon, de l'acide (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoïque **90** (463 mg, 1.43 mmol), du (S)-4-amino-2[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de méthyle **94g** (318 mg, 1.43 mmol), de l'HATU (540.2 mg, 1.43 mmol) et du DiPEA distillé (1.25 mL, 7.13 mmol) sont agités en solution dans 1.5 mL de DMF distillé à température ambiante pendant 15h. 10 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (4 × 5 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (7/3).

Aspect: Huile jaunâtre

Rf: 0.55 (éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3))

Rendement: 21%

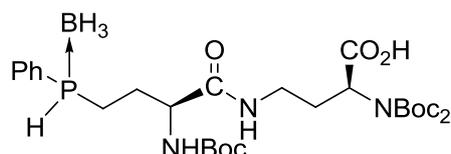
RMN ^{31}P { ^1H } (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.3 (sl)

RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.3 (dl, $J = 371$ Hz)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.38 (2s, 18H, CH_3), 1.55-2.10 (m, 6H, CH_2), 2.90-3.03 (m, 1H, CH_2P), 3.50-3.60 (m, 1H, CH_2P), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.00-4.30 (m, 1H, CHN), 4.68-4.81 (m, 1H, CHN), 5.25-5.40 (m, 2H, NH), 5.38 (dl, $J = 371$ Hz, 1H, PH), 7.11 (sl, 1H, NH), 7.38-7.46 (m, 3H, H_{arom}), 7.60-7.70 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 19.5-19.8 (d, $J = 33.6$ Hz, PCH_2), 27.7 (CH_2), 28.0 (2s, CH_3), 33.0 (CH_2), 35.0 (CH_2), 38.6 (CH_3), 51.0 (CHN), 52.6 (CHN), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.8-125.3 (2d, $J = 32.1$ Hz, C_{arom}), 129.1 (d, $J = 10.3$ Hz, C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 132.8-132.9 (2d, $J = 9.2$ Hz, C_{arom}), 155.5 (COO), 156.0 (COO), 171.0 (COO), 172.8 (COO)

2.4.11 Synthèse de l'acide (S) -2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4- (S) -[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(phénylphosphine borane)butanamidyl]butanoïque **99a**



Dans un ballon, du butanoate de (S) -2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4- (S) -[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) de méthyle **98c** (85 mg, 0.13 mmol) est dissous dans 1.2 mL d'une solution aqueuse à 80% de dioxane. Du NaOH (1M) (0.27 mL, 0.27 mmol) est introduit. La solution est agitée à température ambiante pendant 5h. 5 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3×10 mL). Après acidification jusqu'à pH = 2-3 avec une solution d'HCl, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×10 mL) puis la phase organique est séchée, filtrée et le solvant est évaporé.

Aspect: Huile transparente.

Rf: 0.25 (CH_2Cl_2)

Rendement: 62%

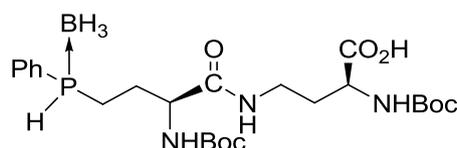
RMN ^{31}P { ^1H } (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.5 (sl)

RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): -3.5 (dl, $J = 373$ Hz)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 1.41 (s, 9H, CH₃), 1.48 (s, 18H, CH₃), 1.80-2.40 (m, 6H, CH₂), 3.00-3.20 (m, 1H, CH₂P), 3.40-3.60 (m, 1H, CH₂P), 4.06-4.24 (m, 1H, CH), 4.76-4.91(m, 1H, CH), 5.22-5.41 (m, 1H, NH), 5.47 (d, *J* = 373 Hz, 1H, PH), 6.76-6.92 (m, 1H, NH), 7.40-7.58 (m, 3H, H_{arom}), 7.62-7.79 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 19.7-19.9 (2d, *J* = 33.2 Hz, PCH₂), 27.5 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 32.9 (CH₂), 36.0 (CH₂), 51.1 (CHN), 54.7 (CHN), 80.5 (C(CH₃)₃), 124.8-125.2 (2d, *J* = 25.5 Hz, C_{arom}), 128.6 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{arom}), 129.2 (d, *J* = 10.2 Hz, C_{arom}), 130.2-130.3 (d, *J* = 11.7 Hz, C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 132.9-133.0 (d, *J* = 8.8 Hz, C_{arom}), 156.1 (COO), 156.4 (COO), 171.9 (CONH), 174.4 (COO)

2.4.12 Synthèse de l'acide (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(*S*)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(phénylphosphine borane)butanamidyl] butanoïque **99b**



Dans un ballon, du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(*S*)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoate de méthyle **98g** (120 mg, 0.22 mmol) est dissous dans 1.7 mL d'une solution aqueuse à 80% de dioxane. Du NaOH (1M) (0.45 mL, 0.44 mmol) est introduit. La solution est agitée à température ambiante pendant 5h. 5 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 10 mL), puis acidifiée jusqu'à pH = 2-3 avec une solution d'HCl. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL) puis la phase organique est séchée, filtrée et le solvant évaporé.

Aspect: Huile transparente.

Rf: 0.25 (CH₂Cl₂)

Rendement: 86%

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -3.7 (sl)

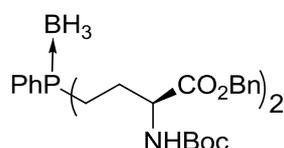
RMN ³¹P (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): -3.7 (dl, *J* = 373 Hz)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.41 (2s, 18H, CH₃), 1.69-2.17 (m, 6H, CH₂), 3.05-3.21 (m, 1H, CH₂P), 3.46-3.61 (m, 1H, CH₂P), 4.06-4.14 (m, 1H, NH), 4.14-4.31 (m, 2H,

CH/NH), 5.46 (d, $J = 373$ Hz, 1H, PH), 5.37-5.68 (m, 2H, 2 NH), 7.37-7.55 (m, 3H, H_{arom}), 7.58-7.68 (m, 2H, H_{arom}), 8.35 (sl, 1H, CO_2H)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 19.7-19.9 (2d, $J = 33.2$ Hz, PCH_2), 27.5 (CH_2), 28.4 (CH_3), 28.4 (CH_3), 32.9 (CH_2), 36.0 (CH_2), 51.1 (CHN), 54.7 (CHN), 80.5 (2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.8-125.2 (2d, $J = 25.5$ Hz, C_{arom}), 128.6 (d, $J = 10.2$ Hz, C_{arom}), 129.2 (d, $J = 10.2$ Hz, C_{arom}), 130.2-130.3 (d, $J = 11.7$ Hz, C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 132.9-133.0 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{arom}), 156.1 (COO), 156.4 (COO), 171.9 (CONH), 174.4 (COO)

2.4.13 Synthèse du 4-4'-(phénylphosphineborane)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle} **100**



Voie A (à partir du dérivé iodé et de la phosphine secondaire borane 78f)

Dans un ballon, du **78f** (124 mg, 0.29 mmol), du Cs_2CO_3 (97.3 mg, 0.29 mmol) hydraté par 10 μL d'eau distillée, du bromure de tétrabutylammonium (38.5 mg, 0.29 mmol) et du dérivé iodé **61f** (50 mg, 0.29 mmol) sont agités dans 2 mL de CH_2Cl_2 . La solution est agitée 16h à température ambiante puis 2 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant de l'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (3/2)

Rendement: 62%

Voie B (à partir du dérivé iodé et de la phosphine primaire borane 77)

Dans un ballon monocol, de la phénylphosphine borane **77** (14.8 mg, 0.12 mmol), du Cs_2CO_3 (77.7 mg, 0.24 mmol) hydraté par 10 μL d'eau distillée, du bromure de tétrabutylammonium (77.0 mg, 0.24 mmol) et du dérivé iodé **61f** (100 mg, 0.24 mmol) sont agités dans 2 mL de CH_2Cl_2 . La solution est agitée 16 h à température ambiante puis 2 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant de l'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (3/2).

Rendement: 53%

Aspect: Huile incolore

Rf: 0.70 (acétate d'éthyle/éther de pétrole (2/3))

IR (cm^{-1}): 2833, 2153, 1707 (C=O), 1500, 1453, 1347, 1248, 1158, 1061, 1024, 744, 696, 483, 460, 436, 414

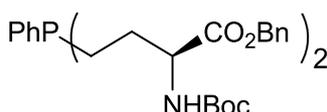
RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): +16.6 (sl)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.42 (s, 18H, CH_3), 1.60-2.10 (m, 8H, $2\text{CH}_2\text{P}/2\text{CH}_2$), 4.15 (m, 2H, CHN), 4.91-5.07 (m, 2H, NH), 5.05-5.24 (m, 4H, OCH_2Ph), 7.28-7.58 (m, 15H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 21.4-21.8 (2d, $J = 36.5$ Hz, PCH_2), 26.3-26.4 (CH_2), 28.4 (CH_3), 53.8-53.9 (2s, CHN), 67.4 (OCH_2Ph), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.6 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.7 (2s, C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 129.1 (d, $J = 10.0$ Hz, C_{arom}), 131.8 (2s, C_{arom}), 132.0 (d, $J = 8.9$ Hz, C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 155.3 (COO), 171.6 (COO)

Masse exacte calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{BN}_2\text{O}_8\text{PNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 729.3453 trouvée : 729.3471

2.4.14 Synthèse du 4-4'-(phénylphosphine)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle} **102**



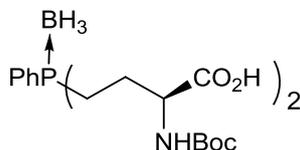
Dans un tube de Schlenck, de la 4-4'-(phénylphosphineborane)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle} **100** (34 mg, 0.05 mmol) et du DABCO (37.8 mg, 0.29 mmol) sont agités dans 5 mL de toluène distillé sous argon pendant 18 h. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sous argon par chromatographie sur colonne de silice (préalablement lavée avec de la triéthylamine), avec pour éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (3/2).

Aspect: Solide blanc

Cette phosphine n'est pas stable et s'oxyde très facilement. Comme elle sert d'intermédiaire pour les complexes de Pt, toutes les caractérisations n'ont pas été effectuées.

Rendement: 58%

2.4.15 Synthèse du 4-4'-(phénylphosphineborane)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoïque} **101**



Dans un ballon monocol, de la 4-4'-(phénylphosphineborane)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle} **100** (48 mg, 0.07 mmol) et de la NaOH (1M) (0.27 mL, 0.27 mmol) sont agités dans 1 mL d'un mélange aqueux de dioxane à 80% pendant une nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé et 5 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 × 5 mL) puis acidifiée jusqu'à pH = 2-3 avec une solution d'HCl concentrée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 5 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé.

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 110°C (dec)

Rendement: 65%

Rf: 0.33 (acétate d'éthyle)

$[\alpha]_D = +48.2$ (c = 0.8, CHCl₃)

IR (cm⁻¹): 3556, 3508, 3303 (NH), 2975-2936 (CH), 2378, 1714-1654 (C=O), 1506, 1477, 1436, 1394, 1368, 1278, 1232, 1159, 1116, 1059, 1028, 945, 910, 851, 774, 729, 693, 647, 611, 591, 541, 478, 450, 433, 405, 386, 338, 248, 223, 165, 156, 123, 76

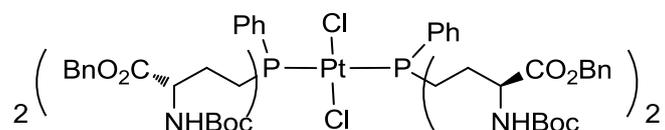
RMN ³¹P (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): +17.0 (sl)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.17 (s, 9H, CH₃), 1.48 (s, 9H, CH₃), 1.70-2.10 (m, 4H, CH₂), 2.10-2.40 (m, 4H, CH₂), 4.22 (m, 2H, CHN), 7.50-7.65 (m, 4H, NH/H_{arom}), 7.69-7.74 (m, 1H, H_{arom}), 7.77-7.84 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 21.2-21.8 (2d, J = 149.0 Hz, PCH₂), 25.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 28.1 (CH₃), 28.4 (CH₃), 54.4-54.5 (2d, J = 16.0 Hz, 2CHN), 81.9 (C(CH₃)₃), 82.4 (C(CH₃)₃), 126.5 (d, J = 50.5 Hz, C_{arom}), 129.4 (d, J = 10.1 Hz, C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 132.3 (d, J = 8.8 Hz, C_{arom}), 156.9 (COO), 157.1 (COO), 174.1 (COO), 174.2 (COO)

Masse exacte calculée pour C₂₄H₄₀BN₂O₈PNa [M+Na]⁺: 549.2512 trouvée : 549.2507

2.4.16 Synthèse du *trans*-dichloroplatinate de bis (4-4'-(phénylphosphine)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle}) **111**



Dans un tube de Schlenck sous argon, de la 4-4'-(phénylphosphine)bis{(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de benzyle} **102** (57 mg, 0.08 mmol) est dissoute dans 1.1 mL de dichlorométhane distillé. Dans un autre tube de Schlenck, du PtCl₂(benzonitrile)₂ (19.5 mg, 0.04 mmol) est dissous dans 0.36 mL de dichlorométhane distillé. La première solution est ajoutée sur cette dernière et le mélange réactionnel est agité une nuit sous argon à température ambiante. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant de l'acétate d'éthyle pur.

Aspect: Solide jaune pâle

Point de fusion: 70°C (dec)

Rendement: 74%

Rf: 0.77 (acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/1))

[α]_D = +19.1 (c = 0.5, CHCl₃)

IR (cm⁻¹): 3359 (NH), 2976-2930 (CH), 1709 (C=O), 1498, 1455, 1436, 1390, 1366, 1349, 1304, 1278, 1247, 1211, 1157, 1108, 1049, 1025, 999, 915, 859, 739, 696, 600, 581, 549, 487, 462, 394, 375

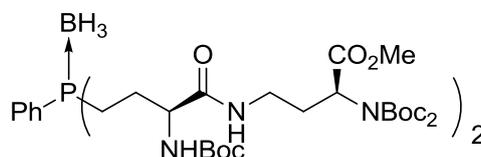
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): +8.5 (d, J = 2518 Hz)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.39 (s, 18H, CH₃), 1.41 (s, 18H, CH₃), 1.75-2.27 (m, 16H, CH₂/CH₂P), 4.30 (m, 4H, CHN), 5.00-5.26 (m, 8H, OCH₂Ph), 5.34 (m, 4H, NH), 7.28-7.47 (m, 24H, H_{arom}), 7.47-7.72 (m, 6H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 18.7-18.8 (2d, J = 14.4 Hz, PCH₂), 27.0-27.1 (2s, CH₂), 28.4-28.5 (2s, CH₃), 54.2 (CHN), 67.3 (OCH₂Ph), 81.9 (C(CH₃)₃), 80.1 (C(CH₃)₃), 128.4 (d, J = 22.7 Hz, C_{arom}), 128.5-128.9 (7s, C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 132.6 (d, J = 6.4 Hz, C_{arom}), 132.7 (d, J = 6.4 Hz, C_{arom}), 135.5 (C_{arom}), 155.5 (COO), 155.6 (COO), 171.8 (COO)

Masse exacte calculée pour C₇₆H₉₈Cl₂N₄O₁₆P₂Pt[M+Na]⁺: 1672.5375 trouvée: 1672.5283

2.4.17 4,4'-(phénylphosphinoborane)bis{(S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-(S)-4-}[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanamidyl}butanoate de méthyle} **101c**



Dans un tube de Schlenk sous argon, de la 4-4'-(phénylphosphineborane)bis{acide(S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoïque} **101** (60 mg, 0.11 mmol), du (S)-4-amino-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoate de méthyle **94c** (73.3 mg, 0.22 mmol), de l'HATU (86.5 mg, 0.22 mmol) et du DIPEA distillé (0.20 mL, 1.14 mmol) sont agités en solution dans 0.5 mL de DMF distillé à température ambiante pendant 15h. La solution est évaporée puis 3 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (4 × 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (7/3).

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 130°C (dec)

Rendement: 45%

Rf: 0.60 (acétate d'éthyle/ether de pétrole (3/7))

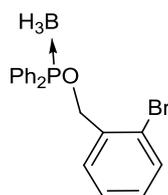
IR (cm⁻¹): 3415 (NH), 2979-2936 (CH), 2379, 1776-1747-1676 (C=O), 1506, 1457, 1439, 1391, 1369, 1314, 1246, 1146, 1108, 841, 788, 739, 696, 663, 618, 604, 557, 481, 463, 442, 355, 332, 217, 195, 183, 171, 157, 110, 97

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ (ppm): +16.6 (sl)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.42 (s, 18H, CH₃), 1.48 (s, 36H, CH₃), 1.60-2.10 (m, 10H, CH₂), 2.25-2.40 (m, 2H, CH₂), 2.90-3.10 (m, 2H, CH₂), 3.40-3.60 (m, 2H, CH₂), 3.70 (s, 6H, OCH₃), 4.00-4.15 (m, 2H, CH/NH), 4.78-4.83 (m, 2H, CH/NH), 5.04-5.23 (m, 2H, CH/NH), 6.56-6.75 (m, 2H, CH/NH), 7.40-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 7.65 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 26.3 (d, *J* = 22.0 Hz, PCH₂), 28.1(CH₃), 28.4 (CH₃), 30.1-30.2 (2s, CH₂), 36.4-36.5 (2s, CH₂), 52.5 (CHN), 54.9 (CHN), 56.1 (CHN), 67.3 (OCH₂Ph), 80.3 (C(CH₃)₃), 81.9 (C(CH₃)₃), 127.0(C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 152.5 (COO), 171.0 (COO)

2.4.18 Synthèse du 2-bromobenzyl diphenylphoshinite borane 109⁶⁴



A une solution d'alcool 2-bromobenzyle (1.6 g, 8.5 mmol) dans 50 mL de THF anhydre sont ajoutés de la diisopropyléthylamine (5.0 mL, 28.7 mmol). Cette solution est refroidie à 0°C puis de la chlorodiphénylphosphine (1.8 mL, 10.0 mmol) est ajoutée. La solution est laissée agiter pendant 30 min à 0°C, puis le précipité obtenu est filtré sur millipore et le solvant est évaporé. Le solide blanc obtenu est alors dissous dans 50 mL de THF anhydre, puis 2 mL de BH₃DMS sont ajoutés à température ambiante. La solution est agitée 2h à température ambiante avant d'être hydrolysée avec 50 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant évaporé. Le solide obtenu est recristallisé dans du méthanol.

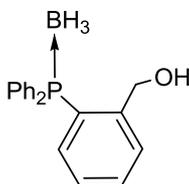
Aspect: Solide blanc

Rendement: 70%

RMN ³¹P (300MHz, CDCl₃): δ (ppm): +107.2 (sl).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.81-1.45 (m, 3H, BH₃), 5.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.42-7.49 (m, 5H, H_{arom}), 7.49-7.56 (m, 3H, H_{arom}), 7.75-7.80 (m, 4H, H_{arom}).

2.4.19 Synthèse du [(2-hydroxyméthyl)phényl]diphénylphoshine borane 110⁶⁴



A une solution de phosphinite borane **109** (1.0 g, 2.3 mmol) dans 8 mL de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte à -78°C et sous argon du *t*BuLi (4.2 mL, 3.5 mmol). Après 2h30 d'agitation jusqu'à 0°C, la solution est hydrolysée avec 5 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) et la phase organique est séchée sur MgSO₄,

filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant de l'éther de pétrole/acétate d'éthyle (1/1).

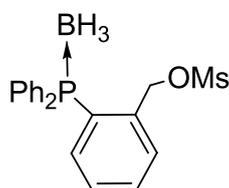
Aspect: Solide blanc

Rendement: 90%

RMN ^{31}P { ^1H } (300MHz, CDCl_3): δ (ppm): +18.5 (sl)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.60-2.00 (m, 3H, BH_3), 2.67 (sl, 1H, OH), 4.60 (s, 2H, OCH_2), 6.90-7.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.19-7.31 (m, 1H, H_{arom}), 7.43-7.70 (m, 12H, H_{arom})

2.4.20 2-(diphénylphosphine borane)benzylmethanesulfonate **103**



A une solution d'alcool **110** (1.5 g, 4.89 mmol) dans 23 mL de CH_2Cl_2 anhydre sont ajoutés goutte à goutte à 0°C et sous argon de la NET_3 (1.3 mL, 9.8 mmol), puis du chlorure de méthanesulfonyle (0.61 mL, 7.5 mmol). L'agitation est maintenue et le mélange est laissé remonter à température ambiante pendant 2 h. La solution est hydrolysée avec 25 mL d'eau distillée et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3×25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant du dichlorométhane pur.

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 133-135 $^\circ\text{C}$

Rf: 0.41 (CH_2Cl_2)

Rendement: 79%

IR (cm^{-1}): 3068, 3023, 2934, 2392, 2357, 1476, 1437, 1349, 1175, 1133, 1104, 1062, 1031, 976, 938, 887, 854, 817, 774, 735, 686

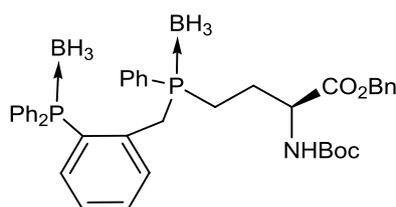
RMN ^{31}P (300MHz, CDCl_3): δ (ppm): +19.7 (sl)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.70-2.00 (m, 3H, BH_3), 2.68 (s, 3H, SCH_3), 5.33 (s, 2H, OCH_2), 7.03 (ddd, $J = 1.0, 7.8, 11.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.35 (tt, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.42-7.71 (m, 12H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 37.1 (CH_3), 69.2 (d, $J = 6.2$ Hz, CH_2O), 128.2 (d, $J = 5.4$ Hz, C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 129.0 (d, $J = 8.2$ Hz, C_{arom}), 129.2 (d, $J = 10.0$ Hz, C_{arom}), 131.2 (d, $J = 8.2$ Hz, C_{arom}), 131.8 (d, $J = 2.4$ Hz, C_{arom}), 131.9 (d, $J = 2.1$ Hz, C_{arom}), 133.4 (d, $J = 9.4$ Hz, C_{arom}), 134.3 (d, $J = 7.0$ Hz, C_{arom}), 137.8 (d, $J = 11.7$ Hz, C_{arom}).

Masse exacte calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BO}_3\text{PSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.1016, trouvée: 407.1012

2.4.21 Synthèse du (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[[2-(diphénylphosphinoborane)benzyle](phényl)phosphinoborane]butanoate de benzyle **104**



Dans un ballon, du 2-(diphénylphosphinoborane)benzyle méthanesulfonate **103** (267.5 mg, 0.72 mmol), de la (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane) butanoate de benzyle **78f** (200 mg, 0.48 mmol), du Cs_2CO_3 (157 mg, 0.48 mmol) et du bromure de tétrabutylammonium (155 mg, 0.48 mmol) sont agités avec 2 mL de dichlorométhane et 10 μL d'eau distillée. La solution est agitée à température ambiante sous argon pendant 16 h puis hydrolysée par 2 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×5 mL). La phase organique est séchée, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle (99/1).

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 50°C (dec)

Rf: 0.55 (CH_2Cl_2)

Rendement: 69%

$[\alpha]_{\text{D}} = +15.3$ (c = 1.0, CHCl_3)

IR (cm^{-1}): 3370, 3060, 2976-2933 (CH), 2385-2348 (BH), 2260, 1709 (C=O), 1589, 1498, 1437, 1390, 1365, 1348, 1304, 1279, 1248, 1212, 1158, 1104, 1060, 1026, 999, 912, 851, 740, 693, 622, 604, 581, 544, 489

RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): +18.2 (sl), +19.3 (sl)

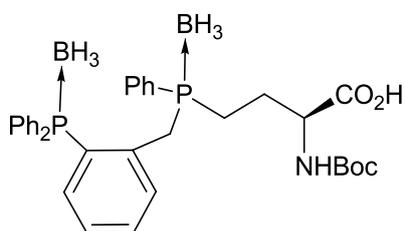
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.80-1.00 (m, 6H, BH_3), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.56-2.00 (m, 4H, $\text{CH}_2/\text{CH}_2\text{P}$), 3.55 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H, CH_2P), 4.10-4.30 (m, 1H, CHN), 4.80-5.00 (m,

1H, NH), 5.11 (s, 2H, OCH₂), 6.81-6.93 (m, 1H, H_{arom}), 7.06-7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.22-7.79 (m, 22H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 22.0-22.1 (2d, *J* = 36.0 Hz, P-CH₂), 26.3 (CH₂), 28.4-28.5 (CH₃), 31.9-32.0 (2dd, *J* = 32.7, 5.5 Hz, PCH₂), 54.1 (CHN), 67.3 (d, *J* = 7.9 Hz, OCH₂), 80.2 (C(CH₃)₃), 127.1 (d, *J* = 8.9 Hz, C_{arom}), 128.0 (d, *J* = 8.9 Hz, C_{arom}), 128.2 (d, *J* = 8.9 Hz, C_{arom}), 128.3-128.6 (m, C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.8-129.0 (m, C_{arom}), 129.1 (d, *J* = 10.1 Hz, C_{arom}), 129.3 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, C_{arom}), 129.5 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, C_{arom}), 131.1 (d, *J* = 4.8 Hz, C_{arom}), 132.1 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{arom}), 131.4 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 131.7-131.9 (m, C_{arom}), 132.0-132.2 (m, C_{arom}), 132.7 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, C_{arom}), 133.3-133.5 (m, C_{arom}), 133.6 (d, *J* = 9.9 Hz, C_{arom}), 133.8 (d, *J* = 2.6 Hz, C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 134.1 (d, *J* = 2.5 Hz, C_{arom}), 134.3 (C_{arom}), 134.4 (C_{arom}), 134.9 (d, *J* = 5.9 Hz, C_{arom}), 135.5 (d, *J* = 2.9 Hz, C_{arom}), 138.3 (dt, *J* = 11.3, 3.1 Hz, C_{arom}), 171.6 (COO), 171.7 (COO)

Masse exacte calculée pour [C₄₁H₄₉B₂NO₄P₂+Na]⁺: 726.3229, trouvée: 726.3217

2.4.22 Synthèse de l'acide-(*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[[2-(diphénylphosphino)borane)benzyle](phényl)phosphinoborane}butanoïque **105**



Dans un ballon sous argon, de la (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino]-4-[[2-(diphénylphosphino)borane)benzyle](phényl)phosphinoborane} butanoate de benzyle **104** (192 mg, 0.24 mmol) est agitée dans 1.5 mL de dioxane aqueux à 80%. De la NaOH (1 M) (0.49 mL, 0.49 mmol) est introduite et la solution est agitée 5h à température ambiante. 5 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 × 5 mL) puis acidifiée jusqu'à pH = 2-3. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 × 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant acétone/CH₂Cl₂ (1/1).

Aspect: Solide blanc

Point de fusion: 82°C

Rf: 0.94 (acétone/CH₂Cl₂ (1/1))

Rendement: 51%

IR (cm^{-1}): 3058, 2953, 2924, 2868, 2387, 1710, 1590, 1471, 1437, 1367, 1277, 1246, 1159, 1103, 1060, 847, 742, 693, 622, 604, 544, 489

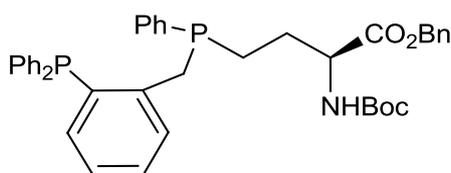
RMN ^{31}P (202 MHz, CDCl_3): δ (ppm): +18.1 (sl), +19.4 (sl)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.80-1.00 (m, 6H, BH_3), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.52-1.98 (m, 4H, CH_2), 3.55 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H, CH_2P), 3.99 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H, CH), 4.09-4.12 (m, 0.5H, NH), 4.80-4.87 (m, 0.5H, NH), 6.88 (m, 1H, H_{arom}), 7.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.32-7.70 (m, 17H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 22.0-22.3 (2d, $J = 36.5$ Hz, P- CH_2), 25.3 (CH_2), 28.4 (CH_3), 31.7-32.0 (2d, $J = 20.2$ Hz, P- CH_2), 53.7 (CHN), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.6 (C_{arom}), 127.1 (d, $J = 8.5$ Hz, C_{arom}), 127.5-127.7 (2d, $J = 51.2$ Hz, C_{arom}), 128.7 (d, $J = 7.8$ Hz, C_{arom}), 128.9 (d, $J = 10.0$ Hz, C_{arom}), 129.1 (d, $J = 10.0$ Hz, C_{arom}), 129.3 (d, $J = 10.0$ Hz, C_{arom}), 131.4 (m, C_{arom}), 131.5-131.7 (m, C_{arom}), 132.6 (d, $J = 5.8$ Hz, C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 133.3 (C_{arom}), 133.4 (2d, $J = 11.0$ Hz, C_{arom}), 134.8 (d, $J = 6.4$ Hz, C_{arom}), 138.1-138.2 (2d, $J = 10.7$ Hz, C_{arom}), 155.6-155.7 (COO), 175.4-175.5 (COO)

Masse exacte calculée pour $[\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{BNO}_4\text{P}_2+\text{Na}]^+:[\text{M}-\text{BH}_3+\text{Na}]^+$: 622.2423, trouvée: 622.2400

2.4.23 Synthèse du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[2-(diphénylphosphino)benzyle](phényl)phosphino}butanoate de benzyle **106**



A une solution de (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{[2-(diphénylphosphino)borane)benzyle](phényl)phosphinoborane}butanoate de benzyle **104** (100 mg, 0.14 mmol) dans 5 mL de toluène distillé est ajouté sous argon, du DABCO (111.6 mg, 0.85 mmol). La solution est agitée une nuit à 50°C sous argon. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice sous argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole dégazé (1/1). La silice est préalablement lavée avec 1% de NEt_3 dans l'éluant.

Aspect: Mousse blanche

Rf: (acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/1))

Rendement: 46%

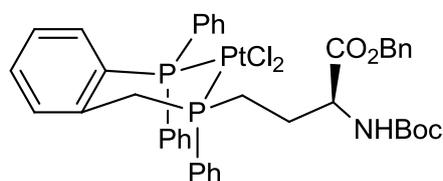
RMN ³¹P (202 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm): -17.5 (s), -17.1 (s)

RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm): 1.41-1.42 (s, 9H, CH₃), 1.56-1.92 (m, 4H, CH₂), 3.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H, CH₂P), 4.06-4.31 (m, 1H, CHN), 4.73-4.99 (m, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, OCH₂), 6.83-6.97 (m, 1H, H_{arom}), 7.06-7.16 (m, 1H, H_{arom}), 7.25-7.76 (m, 22H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm): 23.1 (CH₂), 28.4 (CH₃), 30.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 45.6 (PCH₂), 54.1 (CHN), 52.7 (OCH₂), 66.3 (C(CH₃)), 126.7 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.5-129.3 (m, C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 132.2 (C_{arom}), 132.4 (C_{arom}), 132.5 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 133.0 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 134.2 (C_{arom}), 134.3 (C_{arom}), 134.6 (C_{arom}), 155.6 (COO), 172.5 (COO)

Masse exacte calculée pour [C₄₁H₄₃NO₄P₂+Na]⁺: 698.2559 trouvée: 698.2551

2.4.24 Synthèse du complexe de Pt dichloroplatinate de (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[[2-(diphénylphosphino)benzyle](phényl)phosphino]butanoate de benzyle **112**



Dans un tube de Schlenk sous argon, du (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[[2-(diphénylphosphino)benzyle](phényl)phosphino]butanoate de benzyle **106** (130 mg, 0.19 mmol) est dissous dans 2.5 mL de dichlorométhane distillé. Dans un autre tube de Schlenk, du PtCl₂(benzonitrile)₂ (91 mg, 0.19 mmol) est dissous dans 1.7 mL de dichlorométhane distillé. Cette dernière solution est ajoutée à la première et le mélange réactionnel est agité une nuit sous argon à température ambiante. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH₂Cl₂/acétate d'éthyle (1/1).

Aspect: Solide beige

Point de fusion: 134-136°C (dec).

Rf: (acétate d'éthyle/ CH₂Cl₂ (1/1)).

Rendement: 60%

[α]_D = +4.0 (c = 1.0, CHCl₃)

IR (cm^{-1}): 3342, 3056, 2923, 2854, 2227, 1708, 1588, 1498, 1436, 1365, 1304, 1247, 1158, 1100, 1049, 1025, 998, 848, 829, 744, 690, 541, 519, 483, 468

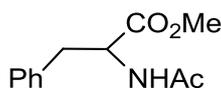
RMN ^{31}P (242 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.8 (d, $J = 3525$ Hz), 26.9-28.2 (2d, $J = 3578$ Hz)

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.38 (s, 9H, CH_3), 1.70-2.30 (m, 2H, CH_2), 2.45-2.60 (m, 1H, NH), 2.88-3.45 (m, 2H, CH_2), 4.25-4.38 (m, 1H, CHN), 5.02-5.21 (m, 2H, CH_2), 5.21-5.35 (m, 2H, CH_2), 6.63 (dd, $J = 11.1, 7.4$ Hz, 1H, H_{arom}), 6.90-7.00 (m, 1H, H_{arom}), 7.12-7.20 (m, 1H, H_{arom}), 7.20-7.56 (m, 17H, H_{arom}), 7.60-7.79 (m, 4H, H_{arom})

RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 22.9-23.4 (2d, $J = 46.4$ Hz, P- CH_2), 27.1 (CH_2), 28.3-28.4 (CH_3), 29.7-30.4 (m, P- CH_2), 53.6-54.0 (2d, $J = 16.4$ Hz, CHN), 67.2-67.4 (OCH_2), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.8-125.6 (dd, $J = 64.1, 7.8$ Hz, C_{arom}), 126.8 (dd, $J = 71.0, 4.4$ Hz, C_{arom}), 128.1-128.2 (m, C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.7 (3s, C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 129.1 (d, $J = 12.1$ Hz, C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 131.8-132.2 (m, C_{arom}), 132.4 (C_{arom}), 133.0 (dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz, C_{arom}), 133.7 (t, $J = 7.8$ Hz, C_{arom}), 134.5 (d, $J = 11.2$ Hz, C_{arom}), 134.9 (dd, $J = 11.2, 6.1$ Hz, C_{arom}), 135.4 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 155.4-155.8 (COO), 171.3-171.5 (COO)

Masse exacte calculée pour $[\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}_2\text{Pt} + \text{Na}]^+$: 964.1579, trouvée: 964.1545

Mode Opérateur pour la catalyse asymétrique d'hydrogénation

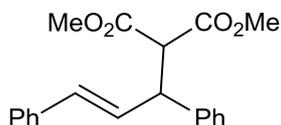


A une solution de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (10.8 mg, 0.03 mmol) et de **106** (20 mg, 0.03 mmol) dans 4 mL de méthanol distillé préalablement agitée pendant 30 minutes, est ajoutée une solution d' α -acetamido cinnamate de méthyle (0.3 mmol) dans 7.5 mL de méthanol distillé. La solution résultante est introduite dans un autoclave qui est fermé, purgé à l'hydrogène et pressurisé à 10 bars. Après 16h d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur millipore et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (5/1). L'excès énantiomérique a été déterminé par HPLC sur colonne chirale.

Chiralcel OD-H, hex/*i*PrOH 95/5, 1.0 mL.min⁻¹, $\lambda=254$ nm, t_R (R) = 21.4 min, t_R (S) = 34.7 min

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.97 (s, 3H, CH₃), 3.06-3.08 (m, 2H, CH₂), 3.64 (s, 3H, CH₃), 4.86-4.88 (m, 1H, CH), 6.11 (sl, 1H, NH), 7.19-7.22 (m, 5H, H_{arom}).

Mode Opérateur pour la catalyse asymétrique de substitution allylique



Dans un tube de Schlenck, (5 μ mol, 2.0% mol) de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ et de **102** (13.9 mg, 20 μ mol, 8% mol) ou de **106** (6.8 mg, 10 μ mol, 4% mol) sont dissous dans le solvant approprié (1 mL) sous argon. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à température ambiante et de l'acétate de (*E*)-1,3-diphénylprop-2-èn-1-yl (63 mg, 0.25 mmol) dans 1 mL de solvant distillé est transféré dans le tube de Schlenck. Après 20 minutes, la solution est transférée dans un ballon contenant une solution de base (0.18 mL, 0.75 mmol) de *N,O*-(bistrimethylsilyl)acetamide, une quantité catalytique de KOAc ou de NaH (18 mg, 0.75 mmol) et de diméthylmalonate (0.09 mL, 0.75 mmol) dans 4 mL de solvant. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Celui-ci est ensuite dilué avec de l'éther éthylique (10 mL) et la phase organique est lavée avec une solution NH₄Cl saturée (2 \times 5 mL) puis séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (10/1). L'excès énantiomérique a été déterminé par HPLC sur colonne chirale.

Chiralpack AD, hex/*i*PrOH 90/10, 0.5 mL.min⁻¹, $\lambda = 254$ nm, t_R (*R*) = 15.8 min, t_R (*S*) = 22.7 min

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 3.56 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 3H, CH₃), 4.02 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH), 4.27 (dd, $J = 8.8, 10.8$ Hz, 1H, CH), 6.40 (dd, $J = 8.6, 15.7$ Hz, 1H, CH), 6.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH), 7.10-7.40 (m, 10H, H_{arom}).

3 Technique de détermination de l'IC50

Un protocole expérimental précis a été mis au point au laboratoire de Gröningen. Lors de ces tests de cancérologie, nous nous sommes intéressés seulement aux cellules ovariennes humaines (A2780) et aux cellules humaines du rein saines (HEK 293).

Tout d'abord, les lignées de cellules cancéreuses ovariennes humaines (obtenues par le centre European Centre of Cell Cultures ECACC, Salisbury, UK) sont cultivées dans du DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) et du RPMI contenant du GlutaMaxI complété avec 10% de FBS et 1% de pénicilline/streptomycine (toutes proviennent d'Invitrogen) à 37°C en atmosphère humidifiée à 95% d'air et 5% de CO₂ (Heraeus Germany). Les cellules non tumorales humaines embryonnaire des reins (HEK293) sont fournies par le Dr Maria Pia Rigobello(CNRS, Padova, Italy), et sont cultivés dans du DMEM moyen ajouté à du GlutaMaxI (contenant 10% de FBS et 1% de pénicilline/streptomycine (toutes proviennent d'Invitrogen) à 37°C et 5% de CO₂.

Ensuite, l'ancien milieu de culture est retiré à l'aide d'une pompe inceptisée. Puis les cellules sont rincées par du PBS (solution tampon de phosphate), et une solution détachante (enzymes) est ajoutée, ainsi que du milieu de culture. L'ensemble est récupéré dans un tube et le mélange est centrifugé. La solution est éliminée et les cellules sont récupérées. Elles sont ensuite remises en suspension dans du milieu de culture pour être comptées au microscope, 10 µL sont mis sur une grille. Le nombre de cellules moyen par mL est alors calculé. Pour évaluer la croissance d'inhibition, les cellules sont réparties sur des plaques de 96 puits (Costar, Integra Biosciences, Cambridge, MA). Le nombre de cellules moyen par puits est alors déduit (200 µL de solution dans chaque puits). Il est nécessaire d'avoir environ 15000 cellules par puit. En fonction de la lignée cellulaire, on dilue dans du RPMI ou du DMEM. Puis une partie est gardée pour remplir la plaque (mise à incuber pendant 24h à 37°C) et le reste est remis en culture dans des flasques pour 72 h.

Incubation des cellules avec le composé à tester.

Tout d'abord des solutions stock sont réalisées de 10⁻²M à 10⁻⁵M dans du DMSO, puis la dilution est réalisée dans les différents milieux aqueux de culture (RPMI et DMEM pour les A2780 et les HEK 293 respectivement). Ensuite, les dilutions intermédiaires des composés sont disposées dans les puits pour obtenir des concentrations entre 0.5 et 100 µM. A ces

concentrations, le DMSO n'a aucun effet sur la cytotoxicité des lignées cellulaires. Pour un composé, 10 concentrations sont alors testées et 4 essais sont réalisés pour chacune des concentrations. Les cellules sont incubées pendant 72 h.

Lecture des résultats par test MTT

Le milieu d'incubation est retiré et dans chaque puits est ajoutée une solution de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl trazolium (MTT) à 0.5 mg.mL^{-1} dans du PBS. Les cellules sont incubées pendant 3 h à 37°C . Cette solution permet de tuer les cellules encore vivantes et seules ces cellules forment des cristaux bleus. Le MTT est alors retiré et le formazan (précipité artificiel formé) est dissous dans $200 \mu\text{L}$ de DMSO. La densité optique de chaque puits a été mesurée à 550 nm en utilisant un lecteur de plaques à puits multiples. Le pourcentage de cellules survivantes a été calculé à partir du rapport de l'absorbance de cellules traitée sur les cellules non traitées. L'IC50 est la viabilité d'une population à 50%, elle est retrouvée sur la courbe de viabilité en fonction de la concentration. La viabilité à une concentration donnée est égale à l'absorbance à cette concentration sur l'absorbance moyenne multipliée par 100 soit :

$$\text{Viabilité} = (\text{Absorbance pour } C * 100) / \text{Absorbance de ref}$$

Les valeurs d'IC50 sont présentées comme la moyenne (\pm écart-type) de trois expériences réalisées sur des lignées cellulaires de cultures différentes. Plus l'IC50 est petit, plus le composé est cytotoxique. Sur la courbe on obtient $50 = A \exp^{bx}$

Chapitre 2 :

**Synthèse de dérivés phosphino amino
acides du fullerène**

1 Rappels bibliographiques sur le fullerène et ses dérivés

1.1 Introduction sur les fullerènes

1.1.1 Découverte et production des fullerènes

La découverte du fullerène est souvent attribuée aux travaux pionniers d'H. Kroto, R. Curl et R. Smalley en 1985. Or, c'est en 1966 que la structure de cage pour un squelette carboné fut envisagée par D. Jones⁷⁹. Celui-ci a imaginé la torsion d'un plan de graphite dans le but de synthétiser des matériaux carbonés sphériques de faibles densités. Plus tard, en 1970, E. Osawa proposait une symétrie icosaédrique d'un agrégat de 60 carbones⁸⁰ comme structure des fullerènes. Ce n'est qu'en 1985 que H. Kroto *et coll.* ont finalement découvert le fullerène lors de l'analyse de la composition du milieu interstellaire⁸¹. Ce sont ces auteurs qui découvrirent la formation des fullerènes par la focalisation d'un faisceau laser sur une cible de graphite⁸², et qui montrèrent leur stabilité. Cette découverte leur valut le prix Nobel en 1996.

En 1990, D. Huffman et W. Krätschmer ont réussi à produire de façon macroscopique du fullerène C_{60} ⁸¹, par vaporisation du graphite sous atmosphère d'hélium. Différentes techniques de formation du fullerène seront décrites plus loin. La possibilité d'obtenir ces fullerènes au stade préparatif a alors permis d'en faire l'étude et de déterminer leur structure.⁸³ La famille des fullerènes s'est finalement révélée être la troisième forme allotropique du carbone après le graphite et le diamant. Les fullerènes se présentent sous forme de cages, d'ellipsoïdes, de tubes, ou d'anneaux, ce qui leurs confèrent d'être un réseau fini, tandis que le graphite ou le diamant sont des réseaux infinis 2D (pour le graphite) ou 3D (pour le diamant). Les fullerènes sont aussi appelés les buckyballs. Les différentes formes allotropiques du carbone sont représentées en Figure 8.

⁷⁹ D. E.H. Jones, *New Scientist* **1966**, 35, 245

⁸⁰ E. Osawa, *Kagaku* **1970**, 25, 854-863

⁸¹ W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman, *Nature* **1990**, 347, 354-358

⁸² H. W. Kroto, J. R. Heath, S.C.O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature* **1985**, 318, 162-163

⁸³ F. Diederich, R. L. Whetten, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 695-697

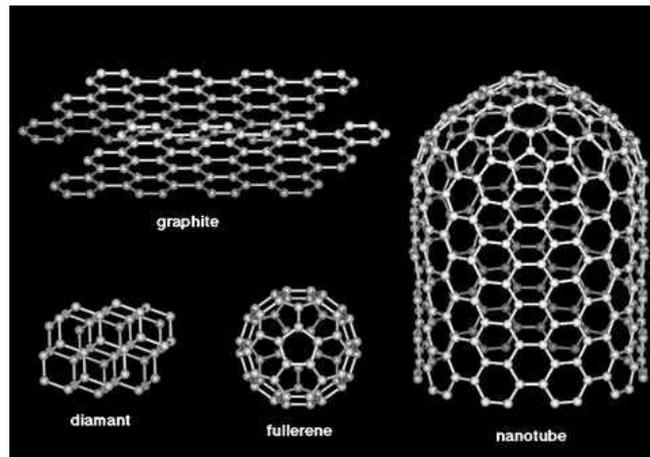


Figure 8 : Différentes formes allotropiques du carbone

Il existe plusieurs méthodes pour préparer des fullerènes, soit par vaporisation de graphite, soit par combustion ou encore par pyrolyse d'hydrocarbures. Dans le premier cas, la préparation du fullerène utilise la technique de Krätschmer et Huffman qui permet de les obtenir en quantité macroscopique. Cette technique consiste en la vaporisation de graphite sous atmosphère d'hélium. Ceci est réalisé dans un appareil contenant deux tiges de graphite (dont l'une en forme de cône), reliées à des électrodes de cuivre. Ce dispositif est renfermé dans une cloche en verre où il est possible de faire le vide ou de faire entrer un flux d'hélium. Le système consiste à faire passer un courant électrique qui au contact des deux tiges de graphite va réaliser une chaleur ohmique permettant la vaporisation du graphite à travers un plasma qui va se refroidir au contact du flux d'hélium pour former une suie (Figure 9). Celle-ci est composée de fullerènes solubles (C_n , $n < 100$), de fullerènes dit « géants » (C_n , $n > 100$), de nanotubes et de carbones amorphes. Par cette méthode, on obtient 100 mg de fullerène pour 1 g de graphite vaporisé.

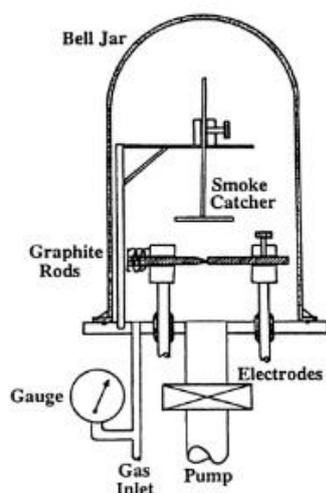


Figure 9 : Dispositif expérimental de production du fullerène (d'après A. Hirsch, *The chemistry of the Fullerenes*, Thieme, Stuttgart 1994)

Une seconde méthode mise au point par Howard *et coll.*⁸⁴ consiste en la combustion du benzène en défaut d'oxygène et permet également d'avoir de bons rendements.

Ces deux méthodes sont les plus couramment utilisées mais d'autres sont également possibles telles que la condensation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques provenant de la déshydrohalogénéation ou de la déshydrogénation pyrolytique. Dans toutes ces différentes méthodes, des mélanges de produits sont obtenus et la séparation des fullerènes des différents composés est réalisée par sublimation ou extraction par solvant organique^{78,79,80}. Dans ce dernier cas, le toluène est le plus souvent utilisé car la solubilité des fullerènes est assez bonne dans ce solvant moins toxique que le benzène ou le disulfure de carbone. Les fullerènes de types C_n avec $n < 100$ sont récupérés dans le toluène, et le C_{60} est le plus abondant. Les fullerènes sont ensuite séparés par des méthodes chromatographiques avec de l'hexane ou un mélange d'hexane et de toluène sur alumine.^{85,86} Les progrès sur les méthodes de synthèse du fullerène ainsi que leur séparation ont permis de faire décroître leur prix et de permettre leurs applications.

⁸⁴ J. B. Howard, J. T. Mckinnon, Y. Makarovky, A. L. Lafleur, M. E. Johnson, *Nature* **1991**, 352, 139-141

⁸⁵ R. Taylor, J. P. Hare, A. A. Abdul-Sada, H. W. Kroto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1423-1425

⁸⁶ R. D. Johnson, G. Meijer, D.S. Bethune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8983-8984

1.1.2 Propriétés du fullerène

1.1.2.1 Propriétés structurales

Les fullerènes présentent une grande variété de tailles et de morphologies qui répondent au théorème d'Euler. Celui-ci consiste à dire qu'il faut n hexagones (avec $n > 2$) et 12 pentagones, ce qui leur confère une forme de cage. Le fullerène le plus abondant est le C_{60} également appelé Buckminsterfullerène dû à sa ressemblance avec les dômes géodésiques créés par l'architecte Buckminster Fuller. Ce terme a ensuite été généralisé à tous les fullerènes. Pour que ces fullerènes soient stables, ils doivent également vérifier la règle des pentagones isolés⁸⁷ (deux pentagones ne peuvent être reliés), ainsi le plus petit fullerène stable est le C_{60} . Il comporte 12 pentagones et 20 hexagones. Un pentagone est alors entouré de 5 hexagones. S'il y avait présence de deux pentagones adjacents, il y aurait une déstabilisation de la structure et de la résonance par la présence de 8 électrons π de type pentalène.⁸⁸ Le C_{60} a une structure proche d'un icosaèdre tronqué^{86,89} et il peut être comparé à un ballon de football. Celui-ci possède une très grande symétrie et comme le montre le spectre ^{13}C (un seul pic à 143.2 ppm), tous ces atomes de carbone sont équivalents et le C_{60} appartient donc à la symétrie I_h . Ce composé possède finalement deux types de liaisons dû à la faible délocalisation des électrons π comme cela est montré sur la Figure 10.

Ces deux types de liaisons carbone-carbone sont :

- Les liaisons qui relient deux hexagones entre eux et appelées liaisons [6-6], qui sont des doubles liaisons de longueur 1.38 Å.
- Les liaisons qui relient un hexagone et un pentagone, nommées liaisons [5-6] et qui ont un caractère de simple liaison et de longueur 1.45 Å.

⁸⁷ T.G. Schmalz, W. A. Seitz, D. J. Klein, G. E. Hite, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1113-1127

⁸⁸ A. Hirsch, Z. Chien, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3915-3917

⁸⁹ A.D. J. Haymet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 319-321

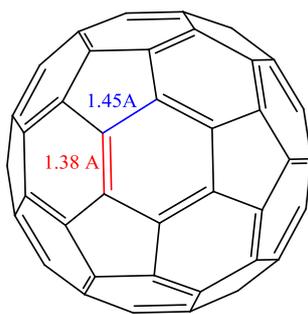


Figure 10 : Structure du C_{60}

Dans la suite de ce manuscrit nous ne nous intéresserons qu'au fullerène C_{60} .

1.1.2.2 Propriétés physico-chimiques du C_{60}

1.1.2.2.1 Solubilité

Solvant	$[C_{60}]$ en mg/mL
<i>n</i> -pentane	0.005
<i>n</i> -hexane	0.043
Cyclohexane	0.036
<i>n</i> -décane	0.071
Disulfure de Carbone	7.9
Dichlorométhane	0.26
Chloroforme	0.16
Tétrachlorométhane	0.32
Tétrahydrofurane	0
Benzène	1.7
Toluène	2.8
Tétraline	16
Benzonitrile	0.41
Anisole	5.6
Chlorobenzène	7
1,2-dichlorobenzène	27
1-methylnaphtalène	33
1-chloronaphtalène	51
Acétone	0.001
Méthanol	0

Tableau 8 : Solubilité du C_{60} dans différents solvants

La solubilité du C_{60} a été étudiée dans de nombreux solvants, et dans différentes conditions de températures, temps d'agitation, sous ultra-sons, dans l'obscurité... Il s'est alors avéré que le fullerène C_{60} est insoluble dans tous les solvants polaires tels que l'acétone, l'acétonitrile, le THF... ou les alcools. Il est par contre un peu soluble dans les alcanes (pentane, hexane, cyclohexane). Toutefois, la solubilité est plus élevée dans des solvants aromatiques, tels que le benzène, le toluène, ou encore le chloronaphtalène, ainsi que dans le disulfure de carbone. Le tableau 8 résume la solubilité du C_{60} dans les principaux solvants organiques. Cette faible solubilité d'ensemble s'explique par une agrégation des molécules les unes aux autres due à des interactions π - π . Un des intérêts de la fonctionnalisation du fullerène réside dans une meilleure solubilité de ces dérivés ce qui facilite leurs applications.

1.1.2.3 Caractéristiques spectroscopiques

1.1.2.3.1 Infrarouge

Le fullerène C_{60} possède peu de bandes d'absorption caractéristiques en Infra-Rouge du fait de la symétrie de la molécule. Le spectre IR est montré en Figure 11. Les bandes d'absorption caractéristiques sont 1428 cm^{-1} , 1183 cm^{-1} , 577 cm^{-1} , et 527 cm^{-1} ⁹⁰.

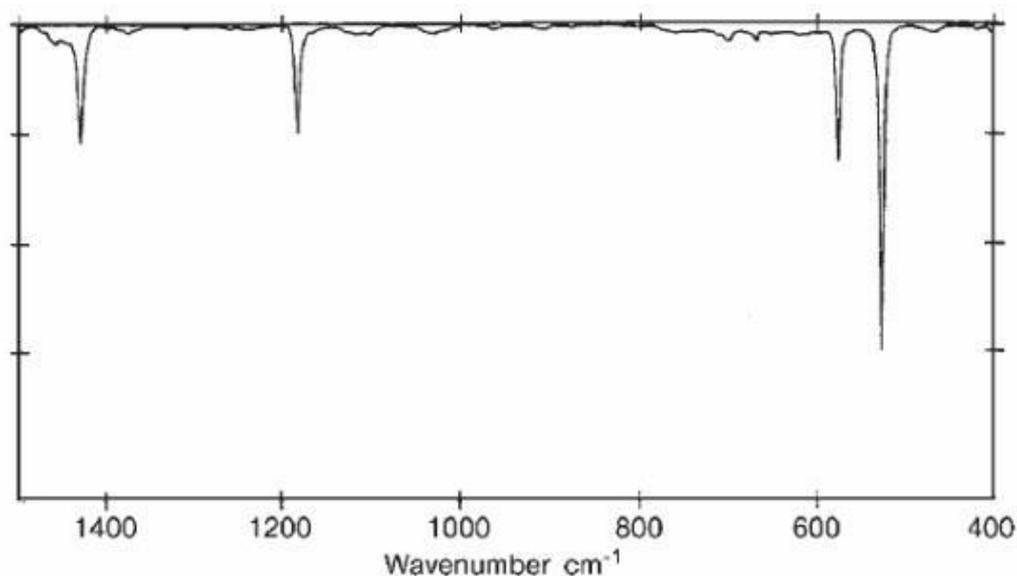


Figure 11 : Spectre IR du C_{60} dans KBr

⁹⁰ D. M. Cox, S. Behal, M. Disko, S. M. Gorun, M. Greaney, C. S. Hsu, E. B. Kollin, J. Millar, J. Robbins, W. Robbins, R. D. Sherwood, P. Tindall, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2940-2944

1.1.2.3.2 UV-Visible

Le C_{60} est un composé qui absorbe fortement dans l'UV, et qui a également des bandes de faible absorbance dans le domaine du visible. Le spectre d'absorption UV-Visible réalisé dans l'hexane est montré en Figure 12. Celui-ci présente de fortes absorptions à 211 nm, 256 nm, et 328 nm caractéristiques du C_{60} . Celles-ci varient légèrement en fonction du solvant utilisé. Une faible bande d'absorption est également détectée dans le domaine du visible de 440 à 635 nm.

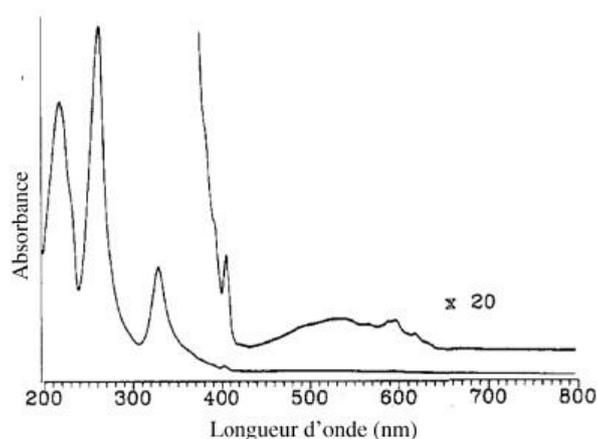


Figure 12 : Spectre d'absorption du C_{60} dans du *n*-hexane

1.1.2.3.3 Propriétés redox

Les fullerènes sont des composés électrophiles ce qui permet des réactions de transfert d'électrons avec des métaux électropositifs, ou des composés organométalliques. Les premières réactions réalisées sur les fullerènes ont été des réductions. G. Orlandi a montré que le C_{60} se présente sous forme de singulet dans son état fondamental et que l'orbitale la plus basse vacante est triplement dégénérée⁹¹. Le diagramme de Hückel est présenté ci-dessous en Figure 13. On obtient une différence d'énergie de 1.68 eV entre la HOMO (orbitale la plus haute occupée) et la LUMO (orbitale la plus basse vacante). Comme la LUMO est triplement dégénérée, il a été possible de mettre en évidence le caractère accepteur de cette sphère carbonée. Des études réalisées par L. Echegoyen en 1992 ont permis de montrer que le C_{60} pouvait donner lieu à 6 espèces anioniques différentes par des réductions monoélectroniques.⁹² Ce sont des processus réversibles pour des vitesses lentes de balayages,

⁹¹ F. Negri, G. Orlandi, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2909-2913

⁹² Q. Xie, E. Pérez-Cordero, L. Echegoyen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3978-3980

de $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, dont les potentiels de réductions sont $-0.98, -1.37, -1.87, -2.35, -2.85, -3.26 \text{ V}$ vs Fc^+/Fc comme cela est montré en Figure 13b.

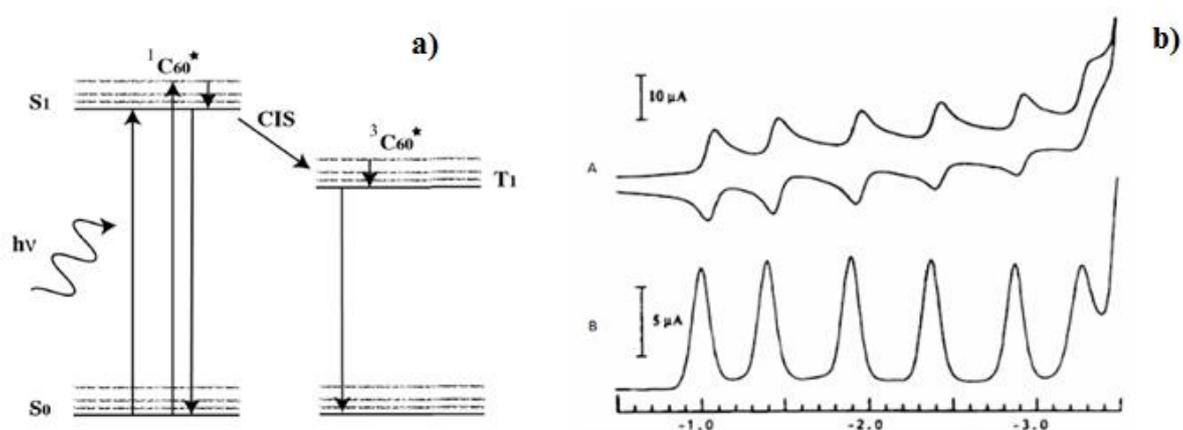


Figure 131 : a) Diagramme d'orbitale moléculaire et transition électronique, b) Réduction du fullerène dans un mélange ACN/toluène (1/5) avec TBAH comme électrolyte support à -10°C ⁹²

Plus tard, en 1992, il a été montré par Kadish *et coll.* que le choix du solvant, de l'électrolyte support et de la température jouaient un rôle important sur les valeurs des potentiels de réduction⁹⁵. Quelques valeurs sont résumées dans le Tableau 9.

Lors des voltammétries cycliques il est important d'éliminer toutes les traces d'oxygène dans le milieu pour éviter la formation de films polymériques de C₆₀.⁹³

Il ressort que l'électronégativité du C₆₀ montre que celui-ci se comporte plutôt comme un alcène électroniquement appauvri qui réagit favorablement avec des espèces nucléophiles.

⁹³ K. Winkler, D. A. Costa, W. R. Fawcett, A. L. Bach, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 153-156

Solvant	Electrolyte de support	T (°C)	E ₁	E ₂	E ₃	Ref
PhMe/MeCN	TBAPF ₆	-10	-0.98	-1.37	-1.87	92
PhMe/DMF	TBAPF ₆	-60	-0.82	-1.26	-1.82	94
DMF	TBAClO ₄	22	-0.77	-1.23	-1.82	95
PhCN	TBAClO ₄	22	-0.92	-1.34	-1.82	96
THF	TBABF ₄	-60	-0.96	-1.53	-2.11	97
THF	TBABF ₄	25	-0.93	-1.52	-2.08	97
THF	TBAClO ₄	22	-0.90	-1.49	-2.06	95
Dichlorométhane	TBAPF ₆	22	-1.02	-1.41	-1.87	95
1,1,2,2, tétrachloroéthane	TBAPF ₆	25	-1.06			98

Tableau 9 : Valeurs des potentiels de réductions du C₆₀ en fonction du solvant, de la température, de l'électrolyte.

1.1.2.4 *Propriétés chimiques du fullerène C₆₀*

La réactivité du fullerène continue de faire l'objet de nombreuses études, en particulier pour sa fonctionnalisation, afin d'obtenir un composé soluble. Comme cela a été mentionné précédemment, le fullerène C₆₀ comporte deux types de liaisons : les liaisons [5-6] et les liaisons [6-6]. Celui-ci se comporte alors comme un alcène déficient en électron qui réagira donc plus facilement avec des espèces nucléophiles. De nombreuses réactions ont été décrites par A. Hirsch⁹⁹, parmi lesquelles il y a des réductions, des additions nucléophiles, des

⁹⁴ Y. Ohsawa, T. Saji, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 781-782

⁹⁵ D. Dubois, G. Moninot, W. Kutner, M. T. Jones, K. M. Kadisch, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 7137-7145

⁹⁶ D. Dubois, K. M. Kadisch, S. Flanagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7773-7774

⁹⁷ F. Paolucci, M. Marcaccio, S. Roffia, G. Orlandi, F. Zerbetto, M. Prato, M. Maggini, G. Scorrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6572-658

⁹⁸ Q. Xie, F. Arias, L. Echegoyen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9818-9819

⁹⁹ A. Hirsch, M. Brettreich, *Fullerenes : chemistry and reactions* (Ed Wiley-Vch) **2005**

cycloadditions, des hydrogénations, des additions radicalaires, des formations de complexes métalliques de transition, et des oxydations et réactions avec des électrophiles. Un florilège de cette réactivité est représenté sur la Figure 14.

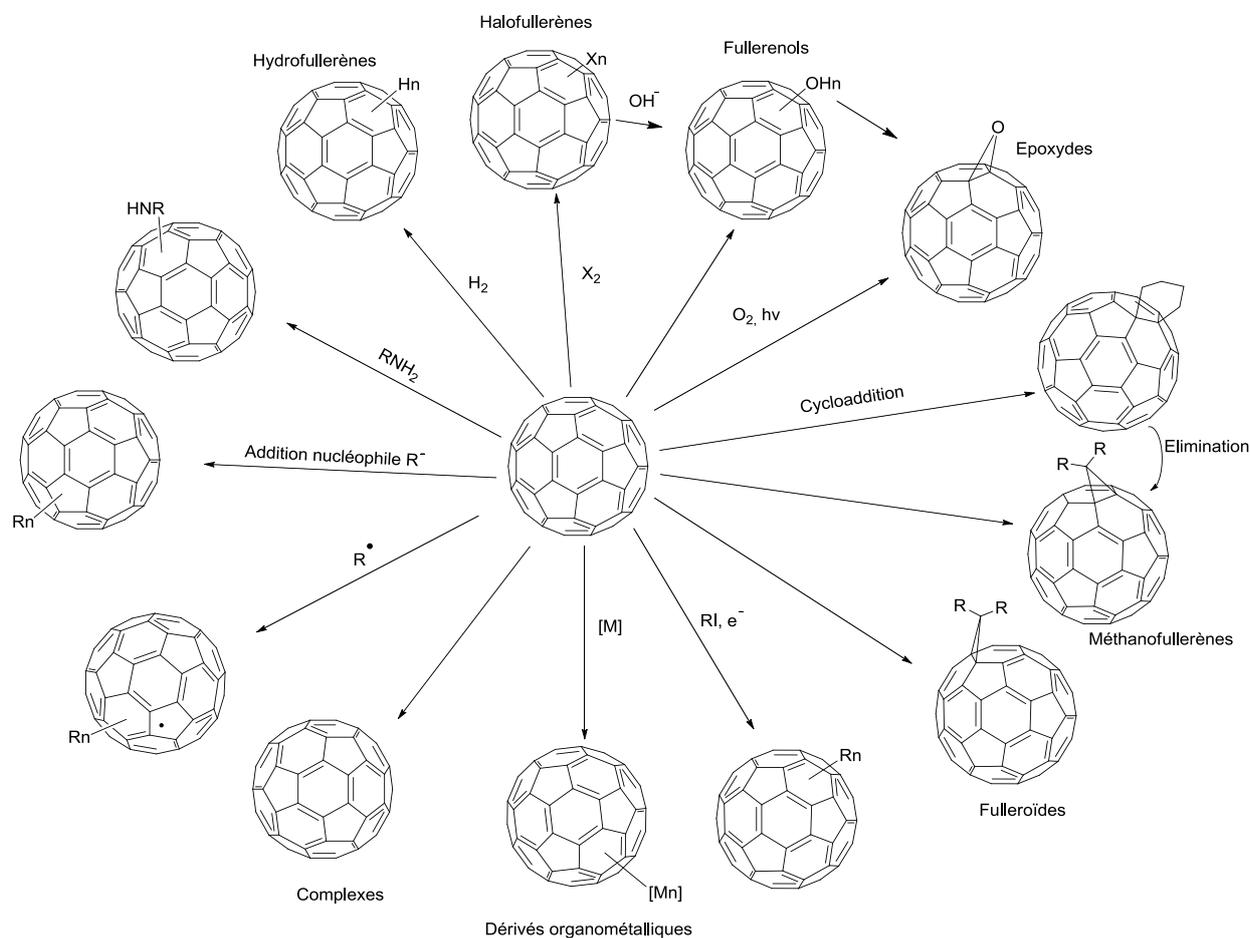


Figure 14 : Principales réactions avec C₆₀¹⁰⁰.

D'autres réactions telles que la polymérisation, montrée en Figure 15, peuvent avoir lieu.

¹⁰⁰ R. Taylor, D. R. M. Walton, *Nature* **1993**, 363, 685-693

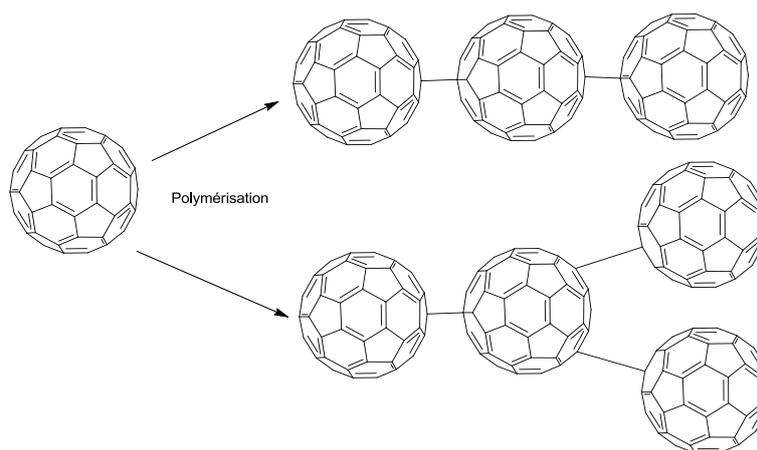


Figure 15 : Exemple d'oligomérisation¹⁰⁰

Les additions nucléophiles (réaction de Bingel) et les cycloadditions [4+2] et [3+2] (méthode de Prato) sont parmi les réactions les plus connues et sont également utilisées pour le greffage d'amino acides dont il est question dans ce travail. Ces réactions sont détaillées ci après.

1.1.2.4.1 Les additions nucléophiles

Les réductions réalisées aussi bien chimiquement qu'électrochimiquement montrent que le C₆₀ se comporte comme une polyoléfine électroniquement appauvrie. Il réagit alors facilement pour faire des additions avec des nucléophiles carbonés, phosphorés, azotés ou oxygénés.

1.1.2.4.1.1 Hydroalkylation et hydroarylation

Le C₆₀ réagit facilement et rapidement avec des organolithiens (RLi) ou des réactifs de Grignard pour former l'anion intermédiaire RC₆₀⁻ **121**¹⁰¹. La réaction se produit au niveau de la double liaison [6-6] et forme l'adduit 1,2. Ce composé réagit alors avec de l'acide chlorhydrique pour donner l'hydrofullerène **122** comme indiqué sur le Schéma 36 suivant.

¹⁰¹ A. Hirsch, A. Soi, H. R. Karfunkel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 766-768

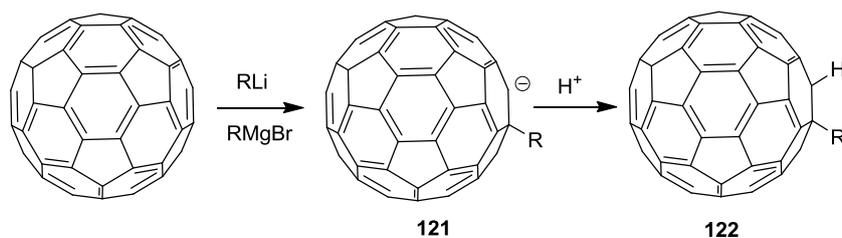


Schéma 36 : Réaction du C_{60} avec des organolithiens ou organomagnésiens

1.1.2.4.1.2 Cyclopropanation

L'intermédiaire réactionnel RC_{60}^- peut également être stabilisé par une réaction de substitution nucléophile (S_{Ni}) si le groupement R est porteur d'un groupe partant. La réaction de Bingel mise au point en 1993 en est un exemple.¹⁰² Celle-ci consiste en la déprotonation d'une α -haloester ou d'une α -halocétone par NaH ou DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) pour former le carbanion correspondant qui est ensuite additionné sur le C_{60} (Schéma 37Schéma). La substitution nucléophile intramoléculaire de l'ion halogénure par l'intermédiaire RC_{60}^- conduit à un adduit cyclopropanique. Un exemple de cette réaction est montré sur le Schéma 37 par attaque nucléophile sur une double liaison [6-6], puis une substitution nucléophile intramoléculaire qui conduit au méthanofullerène **123**.

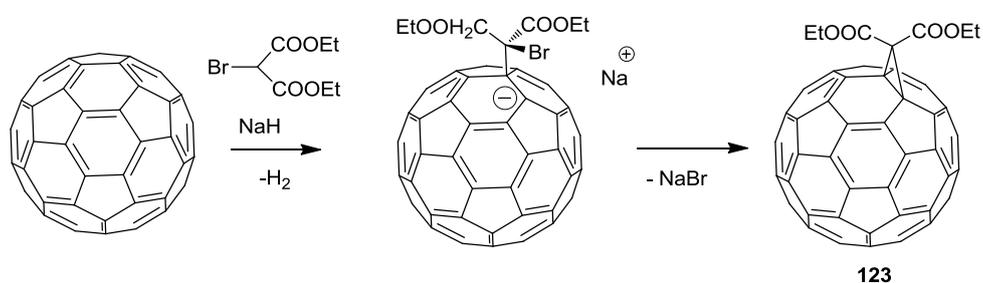


Schéma 37 : Cyclopropanation de C_{60} par le bromomalonate de diéthyle dans le toluène avec du NaH comme base auxiliaire, à température ambiante.

1.1.2.4.2 Cycloadditions

Les réactions de cycloaddition faisant intervenir les liaisons diénophiles [6-6] du C_{60} sont nombreuses. Elles mènent la plupart du temps à des monoadduits et des composés qui sont pour la majorité très stables. Le Schéma 38 résume différents types de cycloaddition possibles en série fullerène.

¹⁰² C. Bingel, *Eur. J. Inorg.Chem.* **1993**, 126, 1957-1959

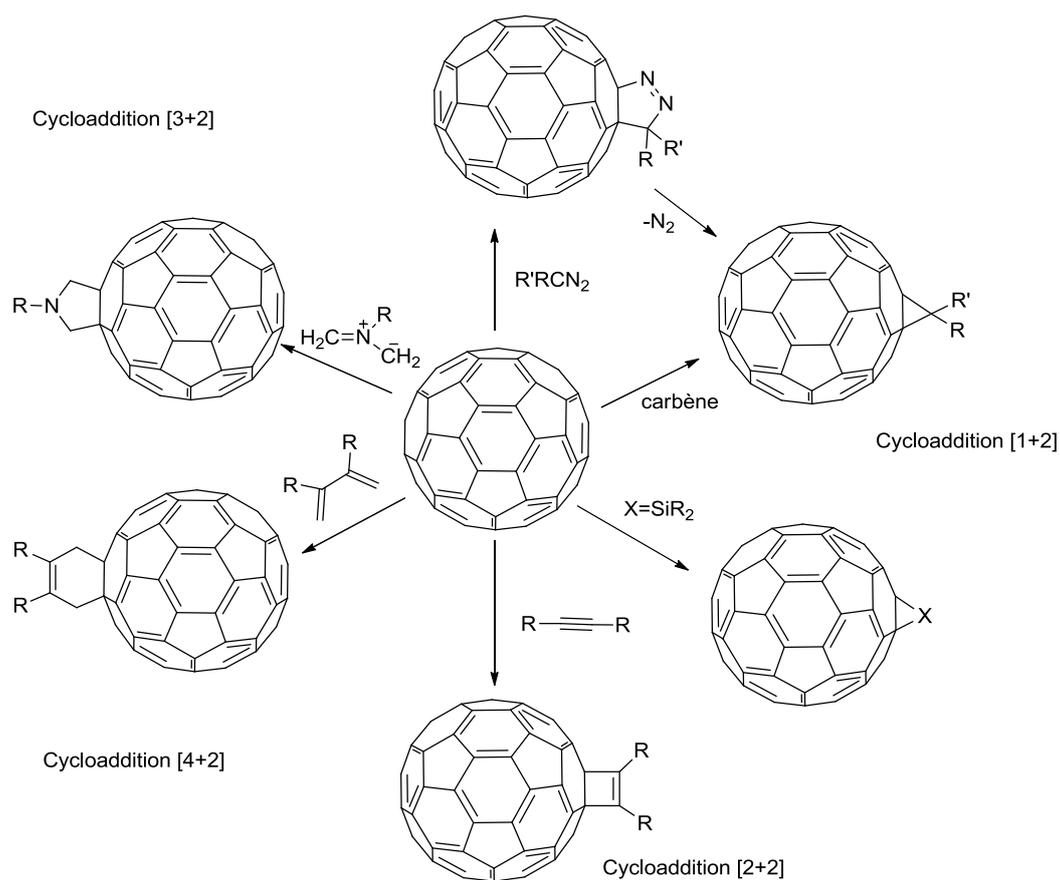


Schéma 38 : Réactions de cycloadditions avec le C_{60}

Les réactions d'additions [3+2] seront plus particulièrement détaillées parce que ce sont celles qui sont les plus utilisées pour le greffage des amino acides sur le fullerène. C'est à cela que nous allons nous intéresser plus précisément.

1.1.2.4.2.1 Addition de diazométhanes, diazoacétates et diazoamides

La réaction du fullerène C_{60} avec les diazométhanes, ou diazoacétates ou encore diazoamides conduit à la formation de divers méthano-fullerènes et fulleroïdes par formation d'un pont méthano. Cette réaction a été découverte par Wudl¹⁰³, et repose sur le fait que le fullerène C_{60} peut être considéré comme un dipôle-1,3. Lors de cette réaction un intermédiaire diazoïque est obtenu, qui peut être facilement isolé avant de provoquer l'élimination du diazote par voie photochimique ou par reflux du toluène. Deux types de composés sont alors obtenus selon qu'une liaison du fullerène est coupée (fulleroïde **124**) ou fermée

¹⁰³ M. Prato, T. Suzuki, H. Foroudian, Q. Li, K. Khemani, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1594-1595

(méthanofullerène **125**). La réaction du diazométhane avec du C₆₀ dans du toluène est représentée sur le Schéma 39 suivant.

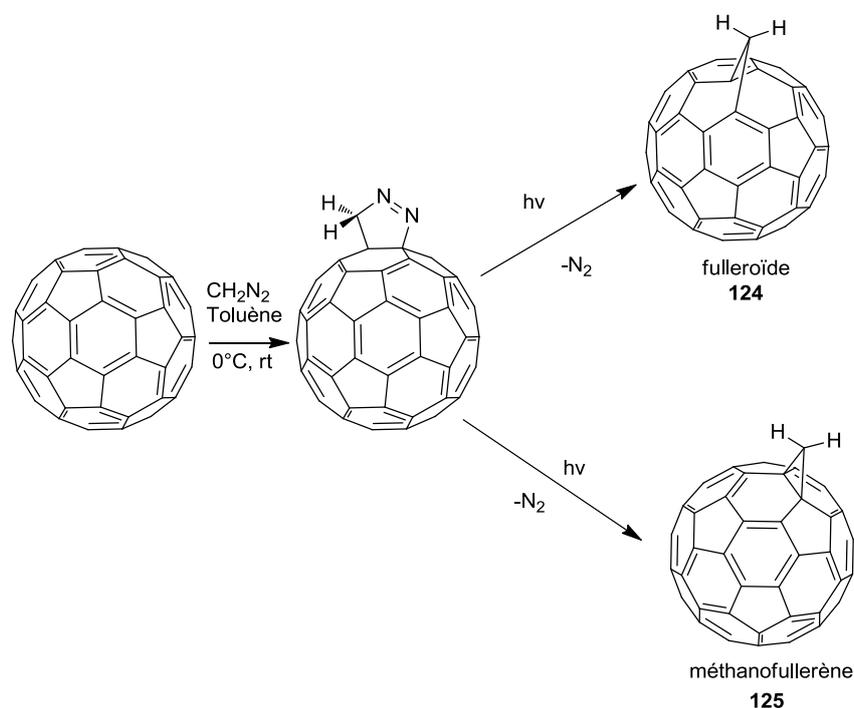


Schéma 39 : Réaction du C₆₀ et du diazométhane

1.1.2.4.2.2 Réaction de Prato¹⁰⁴

Cette réaction de cycloaddition [3+2] se produit à partir des ylures d'azométhine qui sont des dipôles 1,3 très réactifs, et qui réagissent facilement avec le C₆₀ pour donner des fulleropyrrolidines avec de bons rendements.^{104,105} Cette réaction est l'une des plus utilisées pour la fonctionnalisation du fullerène car elle permet de n'avoir qu'une cycloaddition sur la double liaison [6-6] et tolère une grande diversité de groupes fonctionnels. Un exemple est donné en Schéma 40. La réaction se produit donc de la manière suivante, le sel d'iminium dérivé de la condensation de l' α -amino acide avec un aldéhyde ou une cétone donne l'ylure correspondant par décarboxylation qui réagit alors sur le C₆₀ pour donner la fulleropyrrolidine **126**.

¹⁰⁴ M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9798-9799

¹⁰⁵ A. Bianco, T. Da. Ros, M. Prato, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.* **2001**, *7*, 208-219

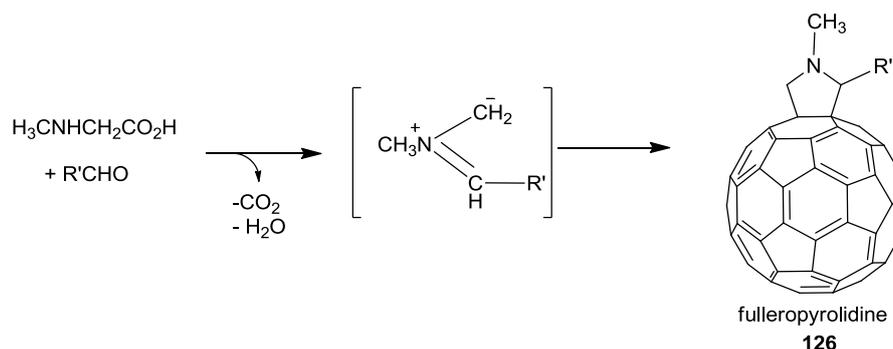


Schéma 40 : Exemple de réaction de Prato

Toutefois, bien que cette méthode de greffage ne permette pas de contrôler le nombre d'ylures d'azométhanes additionnés et mènent également à des poly-adduits, elle est la plus utilisée pour obtenir des produits stables et des dérivés amino acides du fullerène.

Le fullerène suscite beaucoup d'intérêt pour des applications en optoélectronique et par sa capacité à accepter de manière réversible les électrons et les propriétés optiques non linéaires. Dans le cas des fullerènes dérivés des amino acides, ces composés sont intéressants pour leurs applications en nanomédecine avec par exemple, l'immobilisation de peptides, de protéines ou d'agents thérapeutiques.

1.2 Fullerène et amino acides

Lorsqu'il est couplé aux amino acides, le fullerène est principalement utilisé pour des applications biomédicales. C'est une des raisons pour laquelle le fullerène a fait l'objet d'études de toxicité.

1.2.1 Toxicité du fullerène

La toxicité du C₆₀ est encore mal connue et les conclusions sur ce sujet sont variées. En effet, la dangerosité de ce composé n'est pas clairement établie. Certaines équipes considèrent que le fullerène présente une toxicité due à la formation de ROS (Reactive Oxygen species)¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ qui sont observées principalement pour des espèces de fullerène C₆₀ nu

¹⁰⁶ C. M.Sayes, J. D. Fortner; W. Guo, D. Lyon, A. M. Boyd,K. D. Ausman, Y. J. Tao, B. Sitharaman, L. J. Wilson, J. B. Hughes, J. L. West,V. L. Colvin, *Nano Letters* **2004**, *4*, 1881-1887

¹⁰⁷ M. Rebecca, W. Hsing-Lin,G. Jun, I. Srinivas, M. O. A. Gabriel, M. Jennifer, S. P. Andrew, P. Yuping, W. Chun-Chih, C. Zhong, G. Yuan. I. Rashi, *Toxicology and Applied Pharmacology* **2009**, *234*, 58-67

ou peu fonctionnalisés. Les fullerénols ($C_{60}O(OH)_n$)¹⁰⁸ sont aussi connus pour leur cytotoxicité et leur application potentielle pour la destruction de cellules tumorales du fait de leurs propriétés immunitaires. D'un autre côté, il a été montré que la toxicité du fullerène diminuait avec le nombre de fonctionnalisation à sa surface. En effet, il semble que les fullerènes fonctionnalisés soient moins nocifs du fait des interactions provenant des parties greffées tandis que la sphère carbonée n'aurait donc pas d'interaction directe. L'étude des dérivés mono et tri greffés du fullerène sur des lignées cellulaires Jurkat¹⁰⁹ a montré que le premier possédait une faible toxicité, tandis que le second n'en n'avait pas. D'autres auteurs ont montré que les C_{60} en suspension dans des milieux biologiques ne présentaient pas de toxicité¹¹⁰, mais que ce sont les oligomères formés à partir des suspensions colloïdales qui seraient responsables de la toxicité plus que le C_{60} lui-même.¹¹¹ Il a également été montré que le fullerène pouvait passer à travers la barrière hémato encéphalique, ce qui peut être un inconvénient s'il y a une réelle nocivité, mais qui, à contrario, peut être un avantage pour certains médicaments qui ne peuvent franchir cette barrière. Une étude menée par Tieleman *et coll.* a permis de montrer que le C_{60} ne perce pas les membranes mais peut s'y dissoudre¹¹². Finalement, à l'heure actuelle la cytotoxicité ou non du C_{60} n'est pas encore clairement établie, aussi ces applications dans le domaine biologique font l'objet d'études intensives.

1.2.2 Applications des dérivés du fullerène pour la photothérapie dynamique (PTD)

La PTD est utilisée pour le traitement de liaisons précancéreuses ou de cancers cutanés superficiels. Cette technique est basée sur l'association d'une substance active appelée photosensibilisateur (C_{60}) et d'une irradiation lumineuse permettant ainsi de créer une espèce radicalaire ayant un effet cytotoxique de destruction cellulaire. Cette technique nécessite l'utilisation d'un laser et consiste donc en un traitement de surface.

¹⁰⁸ Y. Liu, F. Jiao, Y. Qiu, W. Li, Y. Qu, C. Tian, Y. Li, R. Bai, F. Lao, Y. Zhao, Z. Chai, C. Chen, *Nanotechnology* **2009**, 20, 415102-415111

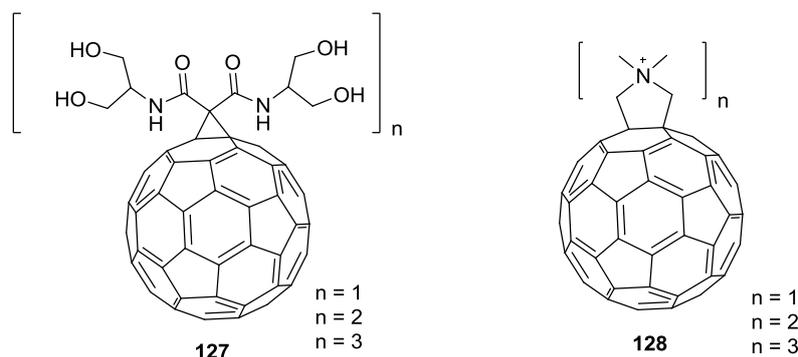
¹⁰⁹ F. Rancan, S. Rosan, F. Boehm, A. Cantrell, M. Brellreich, H. Schoenberger, A. Hirsch, F. Moussa, *Journal of photochemistry and Photobiology B: Biology* **2002**, 67, 157-162

¹¹⁰ G. Andrievsky, V. Klochkov, L. Derevyanchenko, *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures* **2005**, 13, 363-376

¹¹¹ M. Kovovich, B. Espinasse, M. Auffan, E. M. Hotze, L. Wessel, T. Xia, A. E. Nel, M. R. Wiesner *Environmental Science and Technology* **2009**, 43, 6378-6384

¹¹² J. Wong-Ekkabut, S. Baoukina, W. Triampo, I-M. Tang, D.P. Tieleman, L. Monticelli, *Nature Nanotechnology* **2008**, 3, 363-368

Une préparation colloïdale de C₆₀ irradiée peut ainsi détruire des cellules du thymus du rat *Winstar*, et ceci a été démontré par Prylutsky *et coll.*¹¹³ En 1997, le greffage de polyéthylène glycol (PEG) sur le C₆₀ a été décrit ce qui permet de rendre ce dernier hydrosoluble, et ainsi avoir une augmentation de la concentration au sein de la tumeur. Ce type de composés a été testé en intraveineuse sur des souris ayant des tumeurs subcutanées. Après irradiation laser, l'équipe d'Ikada a noté une diminution du nombre de cellules cancéreuses.¹¹⁴ Plus tard, en 2007, l'équipe de Hamblin a testé une série de photosensibilisateurs **127**, **128** sur différentes lignées cellulaires cancéreuses de souris.¹¹⁵ Des dérivés mono- à tri- substitués du fullerène par des groupements solubilisant utilisés tels que des diols ou des sels de pyrrolidinium ont été testés. Les dérivés mono-substitués semblent les plus efficaces pour les cellules cancéreuses tandis que les bi ou les tri-substitués seraient plus actifs en tant qu'agents antimicrobiens¹¹⁶. Comme ces derniers composés sont utilisés en mélange d'isomères, cela peut être une explication pour leur baisse d'activité, en ayant à l'esprit que le bénéfice thérapeutique est toujours un compromis entre bioactivité et effets secondaires.



Exemples de photosensibilisateurs proposés par Hamblin¹¹⁵

1.2.3 Activités antibactériennes et antivirales des dérivés du fullerène

En 2003, il a également été montré que certains dérivés polycationiques du fullerène avaient des propriétés antibactériennes^{117,118}. Le composé **129** est un exemple diamino qui est

¹¹³ P. Scharff, L. Carta-Abelmann, C. Siegmund, O. P. Matyshevska; S. V. Prylutska; T. V. Koval; A. A. Golub, V. M. Yashchuck; K. M. Kushnir; Y. I. Prylutsky, *Carbon* **2004**, *42*, 1199-1201.

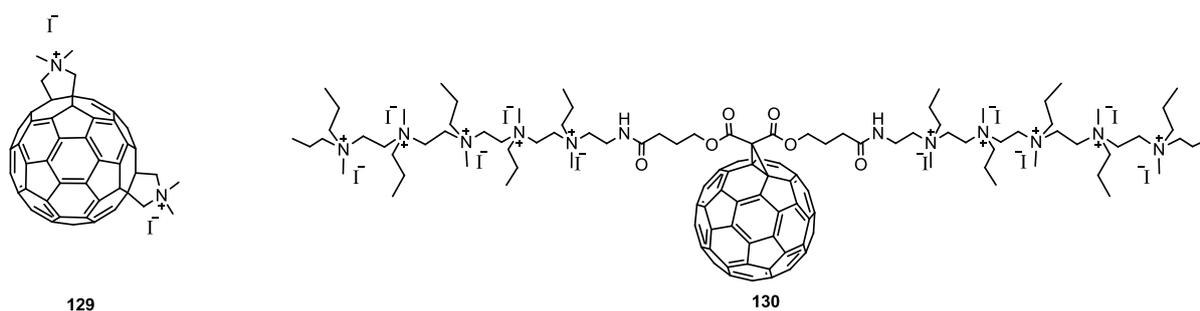
¹¹⁴ Y. Tabata, Y. Murakami, Y. Ikada, *Cancer Science* **1997**, *88*, 1108-1116.

¹¹⁵ P. Mroz, A. Pawlack, M. Satti, H. Lee, T. Wharton, H. Gali, T. Sarna, M. R. Hamblin, *Free Radical Biology and medicine* **2007**, *43*, 711-719.

¹¹⁶ G. P. Tegos, T. N. Demidova, D. Arcila-Lopez, H. Lee, T. Wharton, H. Gali, M. R. Hamblin *Chemistry and Biology* **2005**, *12*, 1127-1135

¹¹⁷ T. Mashino, N. Usui, K. Okuda, T. Hirota, M. Mochizuki, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1433-1438

efficace sur les cellules *E. Coli* et *B subtilis*.¹¹⁹ Par contre, il a récemment été montré que ce type de dérivé associé au polyéthylèneimine (PEI) qui est un agent de transfert d'ADN était cyto-toxique. La mort des cellules étant liée dans ce cas à l'inhibition de la chaîne respiratoire par un effet synergique du fullerène mais pas directement lié à celui-ci. Dernièrement, il a été montré que des dérivés polycationiques mono adduits de fullerène tels que **130** ayant des charges à des distances idéales pour former des interactions électrostatiques avec la membrane bactérienne, permettent d'augmenter la production de ROS. Un exemple de ce type de molécules est montré ci-dessous.



Dérivés polycationiques du fullerène présentant des propriétés antibactériennes

D'un autre côté, le fullerène possède également des activités antivirales contre le virus du VIH. En effet, Prato *et coll.* ont décrit des bis-fulleropyrrolidines qui comportent deux groupements cationiques et qui sont capables d'inhiber les VIH 1-2 avec des concentrations d'IC₅₀ inférieures à 1 µM. Ces composés qui sont les mêmes que ceux ayant des activités antibactériennes tels que **127**, ont également des activités antivirales contre d'autres virus tels que l'hépatite C.¹²⁰ D'autres dérivés du fullerène porteurs d'une fonction acide carboxylique se sont révélés être anti-VIH, du fait de l'inhibition de la protéase. Ces composés du fullerène sont des penta adduits hautement soluble dans l'eau.¹²¹ Enfin il a été montré que les fullerènes encapsulés dans du poly-N-vinylpyrrolidone (PVP) présentent une activité contre le virus influenza de type A et B, sachant que le PVP seul n'a aucune activité¹²².

¹¹⁸ T. Mashino, D. Nishikawa, K. Takahashi, N. Usui, T. Yamori, M. Seki, T. Endo, M. Mochizuki, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 4395-4397

¹¹⁹ D. Y. Lyon, J. D. Fortner, C. M. Sayes, V. L. Colvin, J.B. Hughes, *Environ. Toxicol. and Chem.* **2005**, *24*, 2757-2762

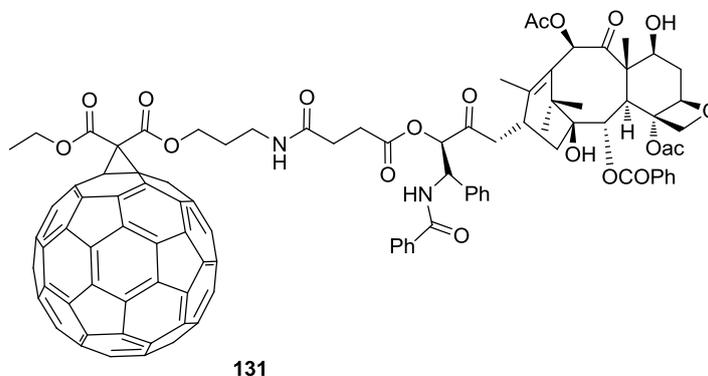
¹²⁰ T. Mashino, K. Shimotohno, N. Ikegami, D. Nishikawa, K. Okuda, K. Takahashi, S. Nakamura, M. Mochizuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1107-1109

¹²¹ O.A. Troshina, P. A. Troshin, A. S. Peregudov, V. I. Kozlovskiy, J. Balzarini, R. N. Lyubovskaya *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2783-2791

¹²² L. B. Piotrovsky, O.I. Kiselev, *Fullerenes, Nanotubes Carbon. Nanostruct.* **2005**, *12*, 397-403

Il a été montré dans les années 2000 que le fullerène couplé à des peptides ayant de bonnes réponses immunitaires pour des maladies auto immunes, gardait leurs propriétés. Ainsi lorsque le fullerène est greffé à un immuno-peptide, il a été montré par structure RX et par modélisation que l'interaction avec les anticorps était meilleure^{123,124}. Cette association peptide fullerène qui donne des résultats supérieurs à ceux obtenus par le peptide seul, montre que celle-ci peut amplifier les propriétés d'antigènes¹²⁵.

Le fullerène peut être également utilisé pour la vectorisation de médicament. Le dérivé du paclitaxel **131** a été synthétisé pour être une prodrug, qui se dégrade enzymatiquement et permet ainsi le relargage du médicament. Ce composé présente une activité anticancéreuse intéressante pour le cancer des poumons¹²⁶.



Conjugué de C₆₀ et de paclitaxel

1.2.4 Synthèse des dérivés du fullerène d'amino acides

Le greffage direct ou indirect des amino acides et peptides sur le fullerène se fait principalement en préparant des dérivés méthano du fullerène (Schéma 41).^{127,128} Dans le premier cas, les dérivés du fullerène sont préparés par réaction de composés diazoïque fonctionnalisés par un ester **132** ou un amide **133**, pour permettre le greffage des amino acides ou des peptides (Schéma 41).

¹²³ B. C. Braden, F. A. Goldbaum, B.X. Chen, A. N. Kirschner, S. R. Wilson, B. F. Erlanger, *P. N. A. S.* **2000**, 97, 12193-12197

¹²⁴ W. H. Noon, Y. Kong, J. Ma, *P. N. A. S. USA*, **2002**, 99, 6466-6470

¹²⁵ P. Sofou, Y. Elemen, E. Panou-Pomonis, A. Stavrakoudis, V. Tsikaris, C. Sakarellos, M. Sakarellos-Daitsiotis, M. Maggini, F. Formaggio, C. Toniolo, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2823-2828

¹²⁶ T. Y. Zakharian, A. Seryshev, B. Sitharaman, B. E. Gilbert, V. Knight, L. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12508-12509

¹²⁷ M. Prato, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5578-5580

¹²⁸ A. Skiebe, A. Hirsch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 334-335

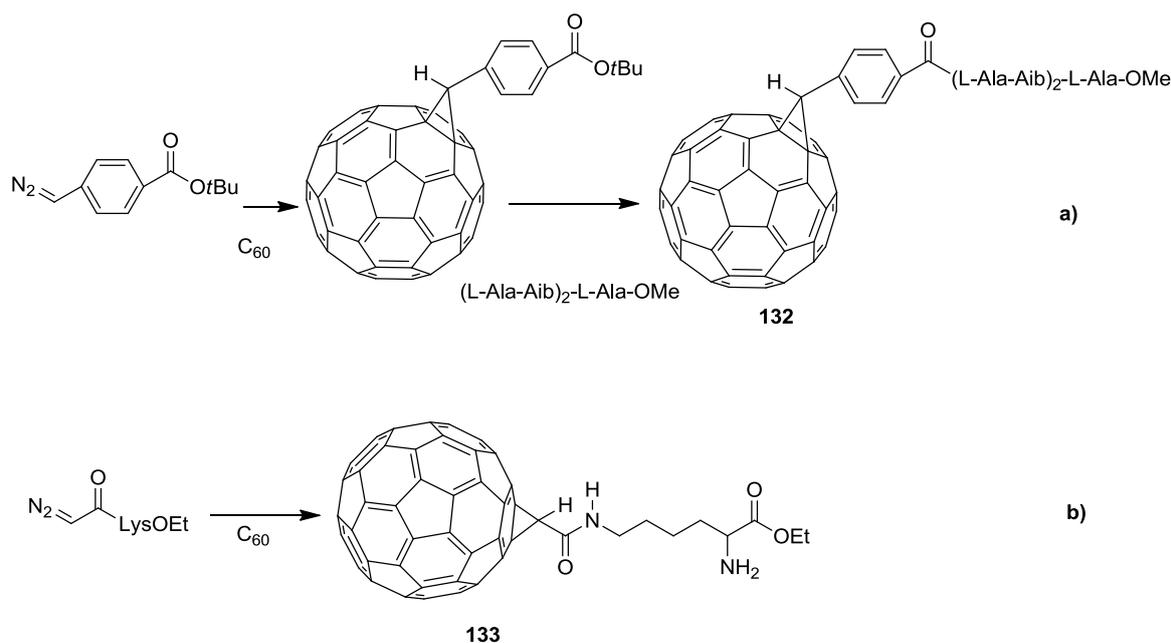


Schéma 41 : Préparation de dérivés méthano du fullerène

Une variante de cette stratégie, consiste à former un pont aziridino, plutôt que méthano (Schéma 42). Ceci peut être obtenu par réaction de fullerène avec un dérivé azido de phénylalanine **134**¹²⁹ ou bien avec le glycinate de méthyle **135** en présence d'iode et de diacétoxyiodobenzène (DIB)¹³⁰.

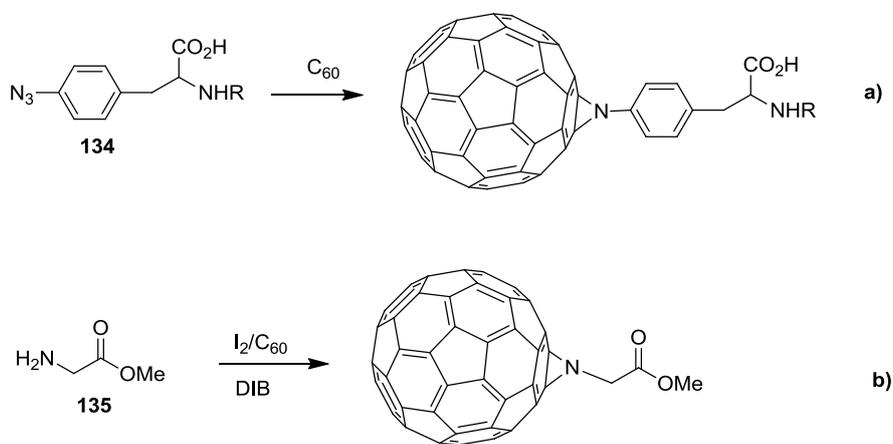


Schéma 42 : Préparation de dérivés aziridino fullerène

Dans le second cas, le greffage direct ou indirect des amino acides et des peptides se fait par formation d'un adduit pyrrolidine avec le fullerène (Schéma 43). Ainsi, il est possible

¹²⁹ T. A. Strom, A. R. Barron, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4764-4766

¹³⁰ X. Zhang, L. Gan, S. Huang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2004**, 5800-5802

de réaliser l'addition thermique de l'aziridine amino acide **136** avec le fullerène pour donner le dérivé fullerène de la proline **137** (Fpr) (Schéma 43a).¹³¹

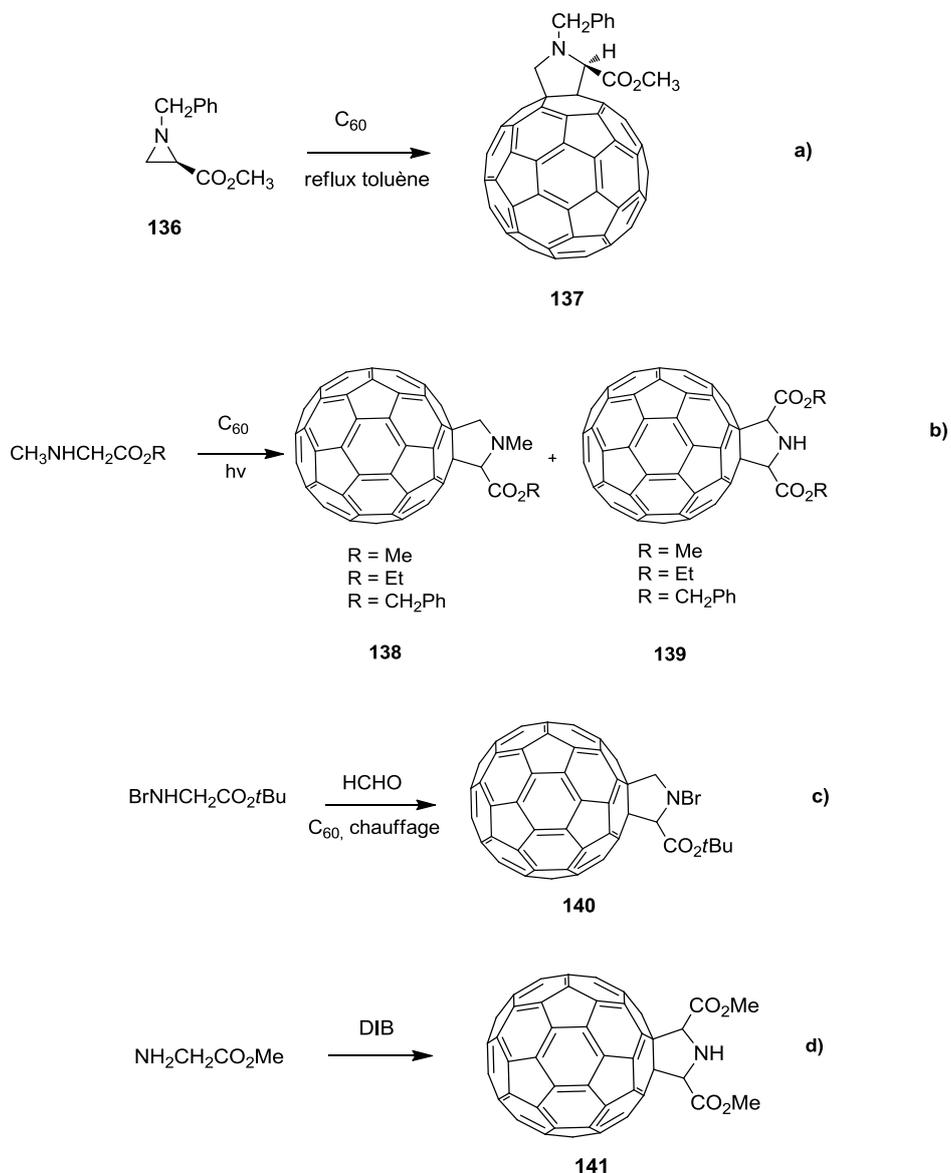


Schéma 43 : Exemples d'adduits pyrrolidine avec le fullerène par : a) addition thermique, b) additions dipolaires 1,3 photochimique, c) thermique ou d) oxydation.

Une seconde méthode consiste à réaliser une addition dipolaire 1,3 d'un ylure d'azométhine dérivé de glycine, avec le fullerène (Schéma 43b-d). Dans ce cas, l'addition du dérivé glycine est provoqué soit photochimiquement (Schém 43b),¹³² soit thermiquement en

¹³¹ M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9798-9799

¹³² L. Gan, D. Zhou, C. Luo, H. Tan, C. Huang, M. Lü, J. Pan, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1954-1961

présence de formaldéhyde (Schéma 43c),¹³³ ou encore par oxydation avec le DIB (Schéma 43d). Le greffage d'acides aminés ou de peptides par formation de dérivés fulleropyrrolylidino peut être obtenu de façon indirecte en préparant des fullerènes fonctionnalisés par des groupements amino,¹³⁴ acides carboxyliques,¹³⁵ ou bien acides aminés¹³⁶ (Schéma 44). Par exemple Prato *et coll.* ont décrit la préparation d'aminofullerène **143** par addition 1,3 dipolaire de l'ylure d'azométhane formé à partir du dérivé de la glycine **142** avec le C₆₀, en présence de formaldéhyde (Schéma 44a).¹³⁴ Après déprotection du groupement Boc, l'aminofullerène **143** a été utilisé pour greffer l'acide glutamique **144** puis un peptide par réaction de couplage peptidique (Schéma 44a).¹³⁴

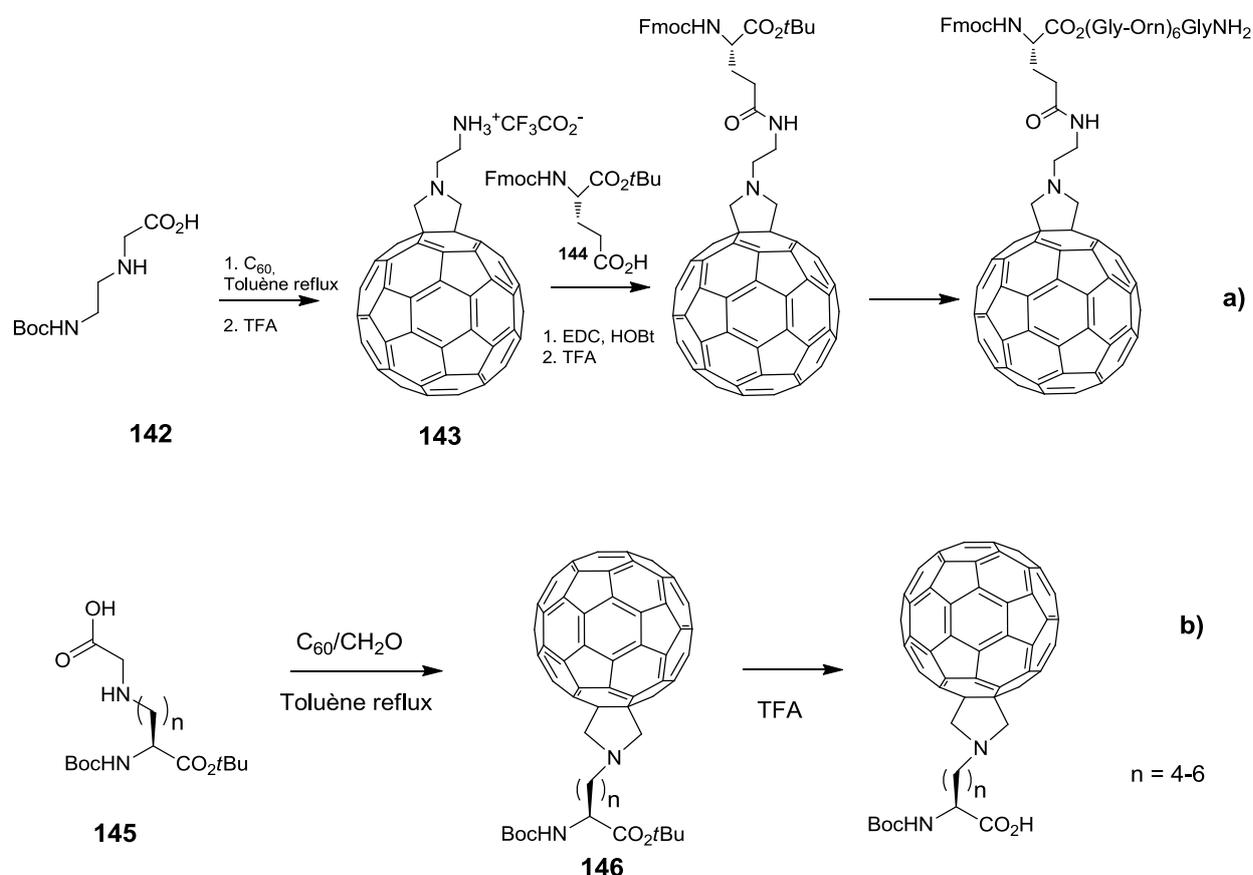


Schéma 44 : Synthèse d'aminofullerène par addition 1, 3 dipolaire à partir de l'ylure d'azométhane (a), ou d'un dérivé de la glycine N substitué (b).

Une variante de cette dernière méthode consiste à utiliser un dérivé de la glycine, N substitué par un reste amino ester tel que **145** (Schéma 44b). La réaction de **145** dans le

¹³³ a) A. Bianco, T. Da Ros, M. Prato, C. Toniolo, *J. Peptide Sci.* **2001**, 7, 208-219 b) M. Prato, M Maggini, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 519-526

¹³⁴ F. Pellarini, D. Pantarotto, T. Da Ros, A. Giangaspero, A. Tossi, M. Prato, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1845-1848

¹³⁵ D. Milic, M. Prato, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 476-483

¹³⁶ L. A. Watanabe, M. P. I. Buiyan, B. Jose, T. Kato, N. Nishino, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7137-7140

toluène à reflux conduit alors au dérivé fulleropyrrolidine **146** correspondant avec un rendement de 60%. Fait très intéressant dans ce cas, le fullerène est directement greffé sur la chaîne latérale de l'acide aminé à priori sans racémisation (Schéma 44b).¹³⁶

D'un autre côté, des dérivés amino acides de type fullerodihydropyrrole **147** peuvent être synthétisés par réaction d'une base de Schiff **148** dans des conditions analogues à la réaction de Bingel (Schéma 45).¹³⁷ Ainsi, la base de Schiff **148**, réagit avec le fullerène en présence de diazabicycloundecène (DBU) et CBr₄, pour donner l'adduit dihydropyrrole **147** correspondant (Schéma 45). La réduction du complexe **147** par le cyanoborohydrure de sodium puis un silane, en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) permet d'obtenir un amino ester substitué en position α par un fullerène. Finalement, la réaction de l'amino ester **149** avec une cétone ou un aldéhyde conduit à des dérivés fulleropyrrolidino **150** diversement substitués en position 5 (Schéma 45).

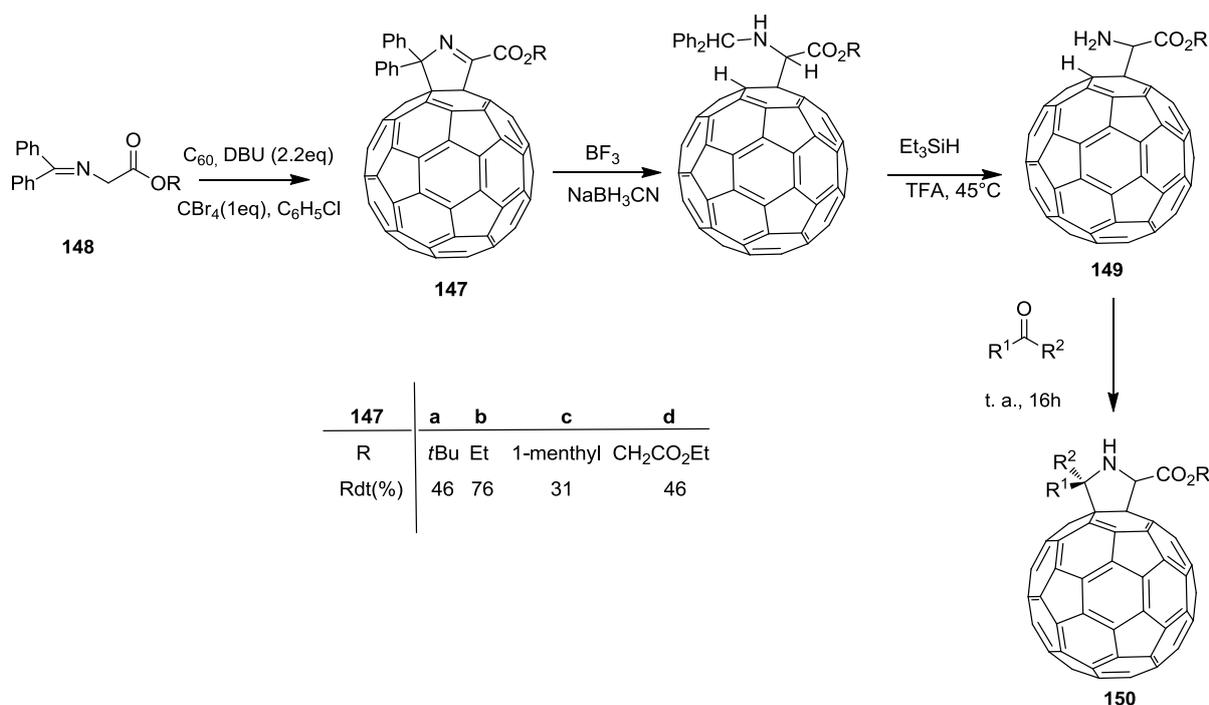


Schéma 45 : Synthèse de fulleropyrrolidines substitués en position 5

Enfin, une dernière méthode permet de greffer des amino acides ou des peptides à la surface du fullerène. Celle-ci consiste à condenser par exemple un dérivé 4-amino phényl

¹³⁷ a) G. E. Ball, G. A. Burley, L. Chaker, B. C. Hawkins, J. R. Williams, P. A. Keller, and S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8572-8574. b) R. Thayumanavan, B. C. Hawkins, P. A. Keller, S. G. Pyne, G. E. Ball, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1315-1317

alanine **152** (ou lysine) sur le 4-oxocyclohexanofullerène **151** (Schéma 46).¹³⁸ Ce composé **151** est préparé au préalable par réaction de Diels Alder du trimethylsiloxybutadiène **153** avec le fullerène (Schéma 46).¹³⁹ Après condensation du dérivé amino acide **152** sur le 4-oxocyclofullerène **151**, l'imine obtenue est réduite par le borane pour donner l'amino acide supporté par le fullerène **154**.

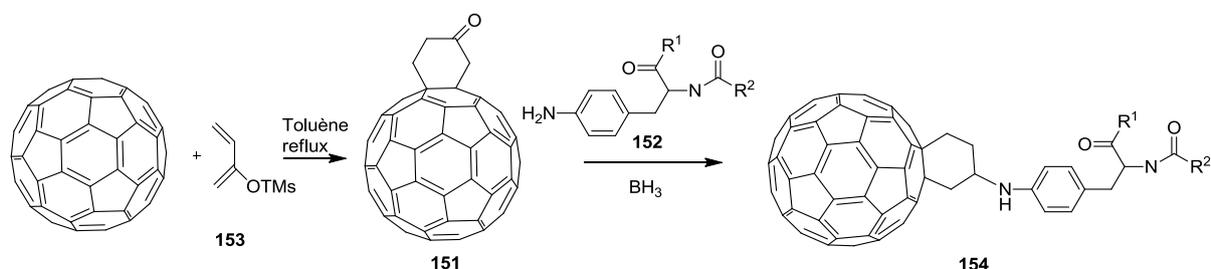


Schéma 46 : Synthèse d'amino acides substitués par un fullerène

1.3 Fullerène et organophosphorés

Dans la littérature, il y a peu d'exemples qui décrivent le greffage d'un organophosphoré à la surface d'un fullerène. La synthèse de l'organophosphonate dérivé du fullerène **155** a été obtenue par une réaction de type Bingel¹⁴⁰, tel que cela est représenté sur le Schéma 47.

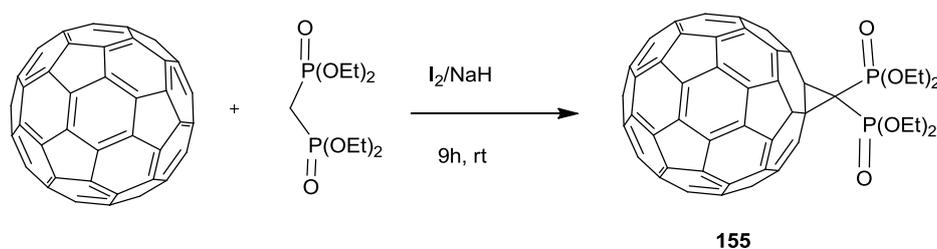


Schéma 47 : Synthèse du tétraéthyl méthano[60]fullerényldiphosphonate

De tels composés donnent une meilleure solubilité du fullerène dans les solvants polaires, ainsi que de meilleures propriétés d'optique non linéaire. Les réactions de Bingel et d'addition dipolaire-1,3 ont été mises à profit pour obtenir des monophosphines greffées au

¹³⁸ J. Yang, L. B. Alemany, J. Driver, J. D. Hartgerink, A.R. Barron, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2530-2545

¹³⁹ Y. Z. An, C. H. B. Chen, J. L. Anderson, D. S. Sigman, C. S. Foote, Y. Rubin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5179-5189

¹⁴⁰ F. Cheng, X. Yang, H. Zhu, Y. Song, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3947-3950

fullerène, pour la préparation de complexe de rhodium **156** ou de rhénium **157** (Schéma 48).¹⁴¹

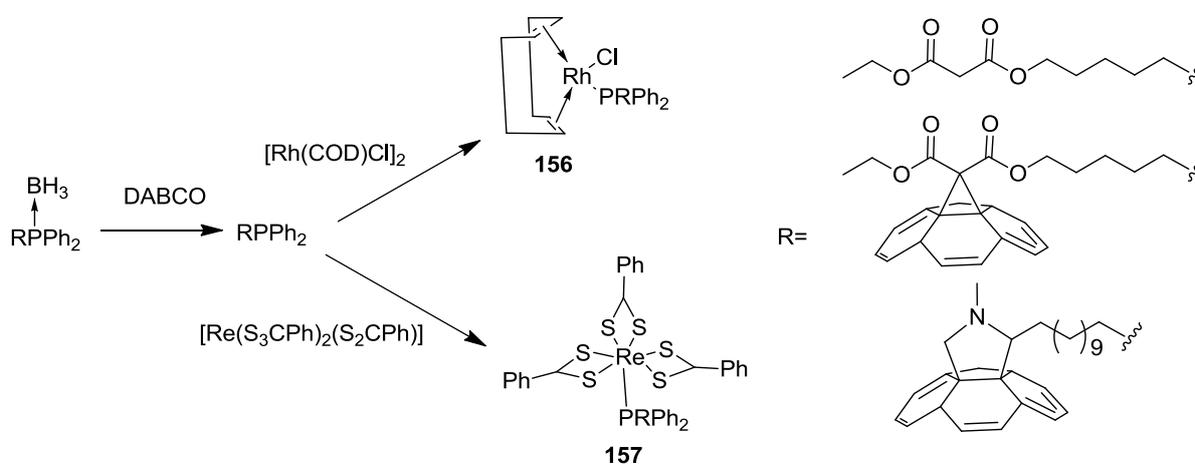


Schéma 48 : Exemples de complexes métalliques phosphorés à la surface du fullerène

Parmi les différentes réactions possibles avec le fullerène et rappelées précédemment, il y a les réactions d'addition nucléophile. Dans le travail ci-dessous, nous allons décrire l'addition avec l'atome de phosphore comme agent nucléophile, mais de telles réactions ont été beaucoup moins étudiées que celles avec des réactifs azotés ou carbonés. Les réactions du fullerène avec les trialkyls phosphines neutres s'avèrent être peu efficaces même à des températures élevées.¹⁴² En revanche, il a été montré que les oxydes de dialkylphosphines réagissaient au reflux du toluène avec le fullerène pour donner les organophosphorés correspondants avec de bons rendements.¹⁴³ D'une façon intéressante, il a été montré par Yamago *et coll.* que les phosphines secondaires boranes **158** (via leurs phosphures) pouvaient réagir avec le fullerène pour donner la phosphine borane correspondante **159** (Schéma 49). Cette addition nucléophile s'effectue au niveau d'une double liaison [6-6] et conduit au produit **159** qui montre un doublet à 6.94 ppm en RMN ¹H, caractéristique du proton en β du phosphore sur le fullerène et du couplage ³J_{PH} avec l'atome de phosphore. Par réaction avec le DABCO, la phosphine libre **160** est obtenue par décomplexation et se révèle stable à l'oxydation (Schéma 49).

¹⁴¹ S. Ballot, N. Noiret, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8811-8814

¹⁴² S. Yamago, M. Yanagawa, H. Mukai, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5091-5102

¹⁴³ S.H. Wu, W.Q. Sun, D.W. Zhang, L.H. Shu, H.M. Wu, J.F. Xu, X.F. Lao, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9233-9236

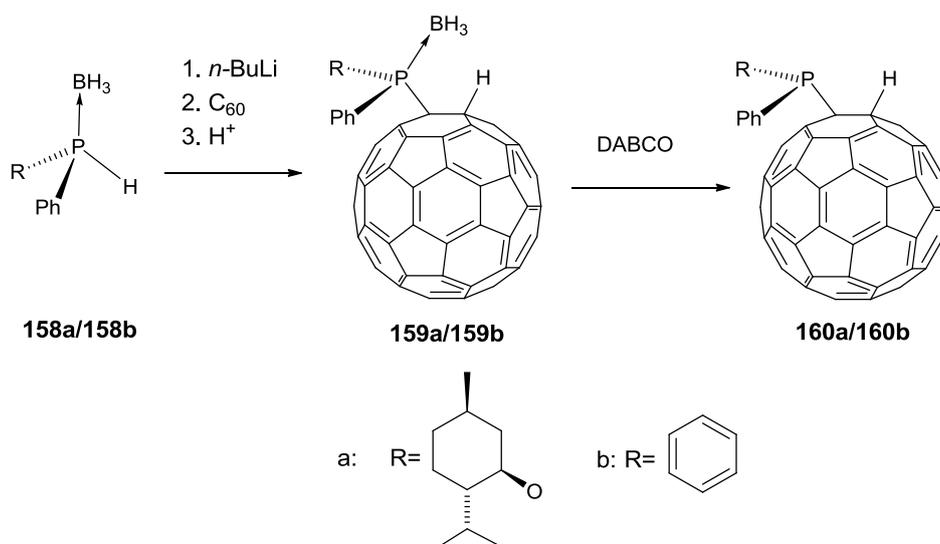


Schéma 49 : Préparation de phosphines dérivées du fullerène par addition nucléophile

Dans le cas où la réaction est réalisée avec un phosphinite de menthyle borane **158a** P-chirogénique, l'addition sur le fullerène se produit sans épimérisation au niveau du centre phosphoré, même après chauffage à 80°C pendant 14 heures. Le phosphinite fullerène P-chirogénique **160a** a été utilisé dans une réaction asymétrique de couplage C-C, catalysée par un complexe de palladium pour donner l'oléfine **161** avec 8 % d'excès énantiomérique (Schéma 50).

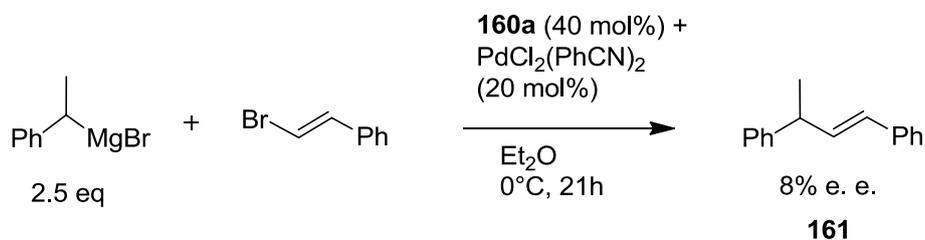


Schéma 50 : Application du fullerophosphinite P chirogénique **160a** en catalyse asymétrique

2 Synthèse de dérivés phosphinoborane fullerène d'amino acides ou dipeptides

2.1 Introduction

Compte tenu des travaux du laboratoire en chimie des phosphines boranes et des amino acides, il était logique de s'intéresser à la synthèse de phosphines secondaires boranes pour le greffage des amino acides sur le fullerène. L'étape clé de cette stratégie repose sur la synthèse de dérivés amino esters de phosphines secondaires boranes **78** par monosubstitution du précurseur primaire **77**, ce qui a été décrit au chapitre précédent.

Le greffage des dérivés amino acides ou dipeptides pour donner les composés du fullerène **162** ou **163** est abordé dans les paragraphes suivants (Schéma 51).

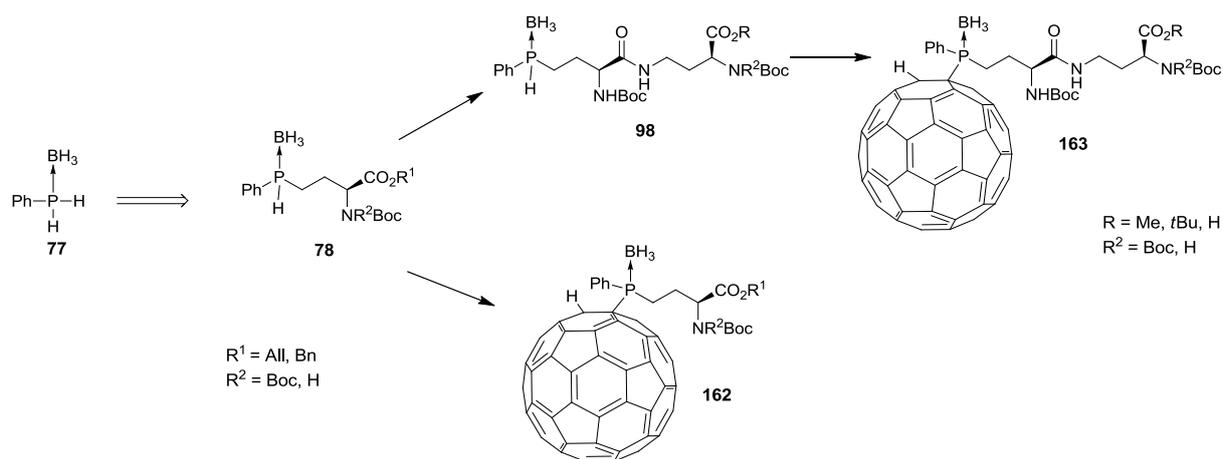


Schéma 51 : Stratégie de synthèse des phosphines tertiaires dérivées du fullerène

2.2 Synthèse des dérivés phénylphosphino amino esters du fullerène 162

Le greffage du fullerène sur la phosphine secondaire borane **78a** a été envisagé selon deux méthodes. Le dérivé phosphine secondaire borane d'amino ester **78a** a été déprotoné soit par le butyllithium, soit dans les conditions d'un transfert de phase en présence d'une base faible.

2.2.1 Méthode par déprotonation de la phosphine secondaire borane par le butyllithium.

Dans ce cas, la phosphine secondaire borane (0.12 mmol) est déprotonée à basse température par 1 équivalent de butyllithium dans 0.5 mL de THF distillé, puis le fullerène (0.06 mmol) en solution dans 33 mL de toluène est additionné au milieu réactionnel (Schéma 52). Dans ces conditions, il est apparu que le dérivé fullerénoamino acide est obtenu avec un faible rendement et accompagné de sous-produits, si bien que la seconde méthode par transfert de phase a été privilégiée.

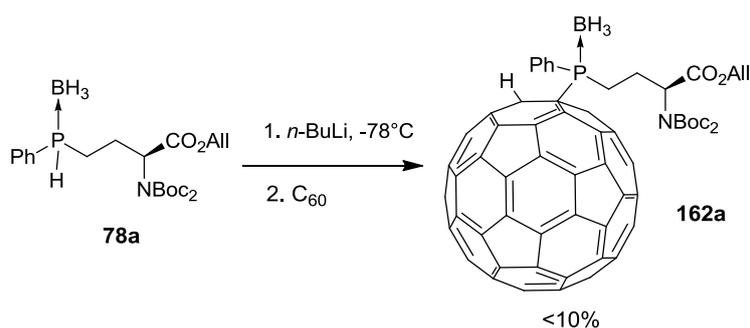


Schéma 52 : Greffage des phosphines secondaires boranes sur le fullerène en présence de butyllithium

2.2.2 Etude du greffage des phosphines secondaires boranes sur le fullerène dans les conditions d'un transfert de phase.

Afin de mettre au point de nouvelles conditions d'hydrophosphination du fullerène, une étude préliminaire a été menée par réaction de diphénylphosphine borane **158b**, en présence de carbonate de césium (Schéma 53).

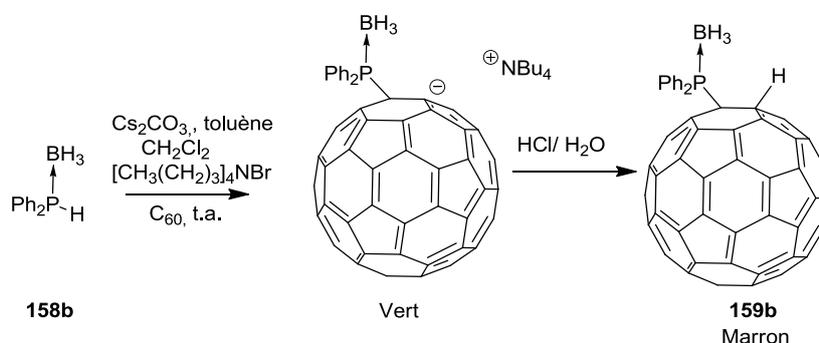


Schéma 53 1 : Greffage des phosphines secondaires boranes sur le fullerène dans les conditions d'un transfert de phase

Les résultats de cette étude d'hydrophosphination du fullerène sont rassemblés dans Tableau 10 ci-dessous.

Entrée	Substrat (eq)	Cs ₂ CO ₃ (eq)	Bu ₄ NBr (eq)	Toluène (mL)	CH ₂ Cl ₂ (mL)	Temps (h)	Produit	Rdt (%)
1	158b (4)	10	4	4	0	19	159b	^a
2	158b (4)	10	4	2	2	17	159b	11
3	158b (1)	2.5	0.1	2	2	84	159b	^a
4	158b (1)	1	1	2	2	25	159b	47
5	78a (1)	1	1	2	2	17	162a	63
6	78a (1)	1+10μL d'eau	1	2	2	17	162a	52 à 85

^a Pas de réactions

Tableau 10 : Tableau récapitulatif de la mise au point des conditions de transfert de phase.

Lorsque la phosphine borane **158b** (4 équivalents) est placée dans le toluène en présence de carbonate de césium (10 équivalents), de bromure de tétrabutylammonium (4 équivalents), et de fullerène (1 équivalent), aucun produit de phosphination n'est obtenu après 19h d'agitation (entrée 1). Dans le cas où la réaction est réalisée dans un mélange 1/1 (toluène/dichlorométhane), la monophosphine borane fullerène **159b** est obtenue avec un rendement de 11% accompagnée par des produits de di et triphosphination. Pour éviter la formation de sous-produits non désirés, le nombre d'équivalents de base, de phosphine et de sel d'ammonium a été diminué. Si 0.1 équivalent de sel d'ammonium est utilisé, aucun produit de phosphination du fullerène se forme (entrée 3). Par contre, l'utilisation d'un équivalent de diphénylphosphine borane **158b** et de sel d'ammonium, ainsi qu'un équivalent de base (diminution du nombre d'équivalents de Cs₂CO₃ a pour but d'empêcher la formation de produit de diphosphination) conduit en 25 heures à la diphénylphosphine borane dérivée du fullerène **159b** avec 47% de rendement, accompagnée encore d'un peu de produit de diphosphination (entrée 4). Dans tous les cas, l'hydrolyse acide des réactions de phosphination entraîne un changement de couleur du vert au marron qui s'explique par la protonation de l'anion en dérivé neutre du fullerène **159b** (Schéma 53). Le mécanisme de la réaction de phosphination du fullerène dans les conditions de transfert de phase est similaire à celui proposé pour la préparation des dérivés phosphines secondaires boranes d'amino esters (Schéma 54).

La diphénylphosphine secondaire borane **158b** vient au contact du carbonate de césium, se déprotonne pour former le phosphore correspondant. Celui-ci réagit ensuite avec le fullerène pour donner l'anion qui peut certainement contribuer (en partie) à la déprotonation d'un nouvel équivalent de la diphénylphosphine borane. Finalement, l'hydrolyse permet de neutraliser les anions du milieu pour donner la phosphine borane dérivée du fullerène **159b** (Schéma 54).

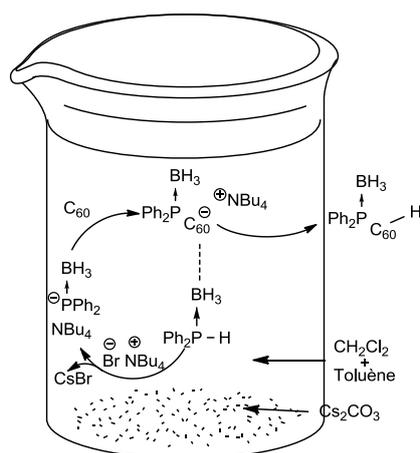


Schéma 54 : Mécanisme proposé pour la réaction de greffage du fullerène sur la phosphine secondaire borane par transfert de phase

L'intérêt de la phosphination dans les conditions de transfert de phase réside dans le fait que la réaction se fait dans un petit volume de solvant. En effet, seulement 4 mL de solvant sont nécessaires pour faire réagir 0.11 mmol de fullerène. Il est vraisemblable que le fullerène ne soit pas totalement soluble, mais au fur et à mesure que cette réaction se fait, il se dissout et réagit avec le phosphore borane. Les conditions optimisées d'hydrophosphination ont donc été appliquées au paragraphe suivant, pour le greffage du fullerène sur les dérivés phosphines secondaires boranes d'acides aminés et de dipeptides.

2.2.3 Préparation des dérivés phénylphosphino amino esters et du fullerène

2.2.3.1 Préparation des complexes de phosphines boranes dérivés du fullerène et d'acides aminés

Dans les conditions de transfert de phase mises au point précédemment, les phosphines secondaires boranes dérivées d'acides aminés **78a,b,f** réagissent sur le fullerène pour donner les adduits correspondants (Schéma 55).

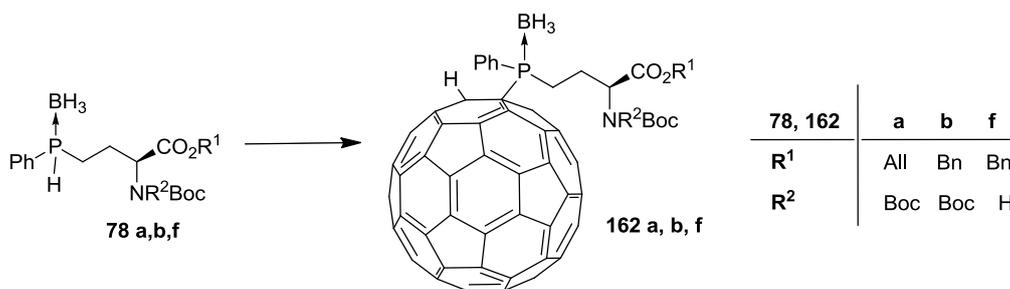


Schéma 55 : Greffage du fullerène sur la phosphine secondaire borane **78** dérivée d' amino ester

L'ensemble des résultats est reporté dans le Tableau 11.

Entrée	Phosphine borane	Produit	Rdt (%)
1	78a	162a	63
2	78b	162b	60
3	78f	162f	80

Tableau 11 : Récapitulatif des phosphines d' amino esters dérivées du fullerène

Dans les conditions de transfert de phase en présence de carbonate de césium hydraté par une trace d'eau distillée, le composé **78a** réagit avec le fullerène pour donner le dérivé correspondant **162a** avec 63% de rendement (entrée 1). De même dans ces conditions, l'hydrophosphination du fullerène par le composé **78b** donne le composé **162b** avec un rendement qui atteint 60% (entrée 2). Lorsque la phosphine borane **78f**, est utilisée, le dérivé du fullerène **162f** est obtenu avec 80% de rendement ce qui semble montré que l'utilisation du précurseur **78** monoprotégé (NHBoc) donne de meilleurs rendements. D'un autre côté il faut rappeler que cette influence de l'eau s'explique vraisemblablement par la formation de groupement hydroxy à la surface du carbonate de césium qui aide à la déprotection des phosphines secondaires, ce que nous avons déjà noté pour l'alkylation de la phosphine primaire borane **77** (Schéma 22)

L'analyse comparée des spectres RMN ^{31}P , et ^1H de la phosphine secondaire borane **78f** et de son dérivé fullerène **162f**, atteste sans ambiguïté le greffage par l'atome de phosphore (Figure 16a et b).

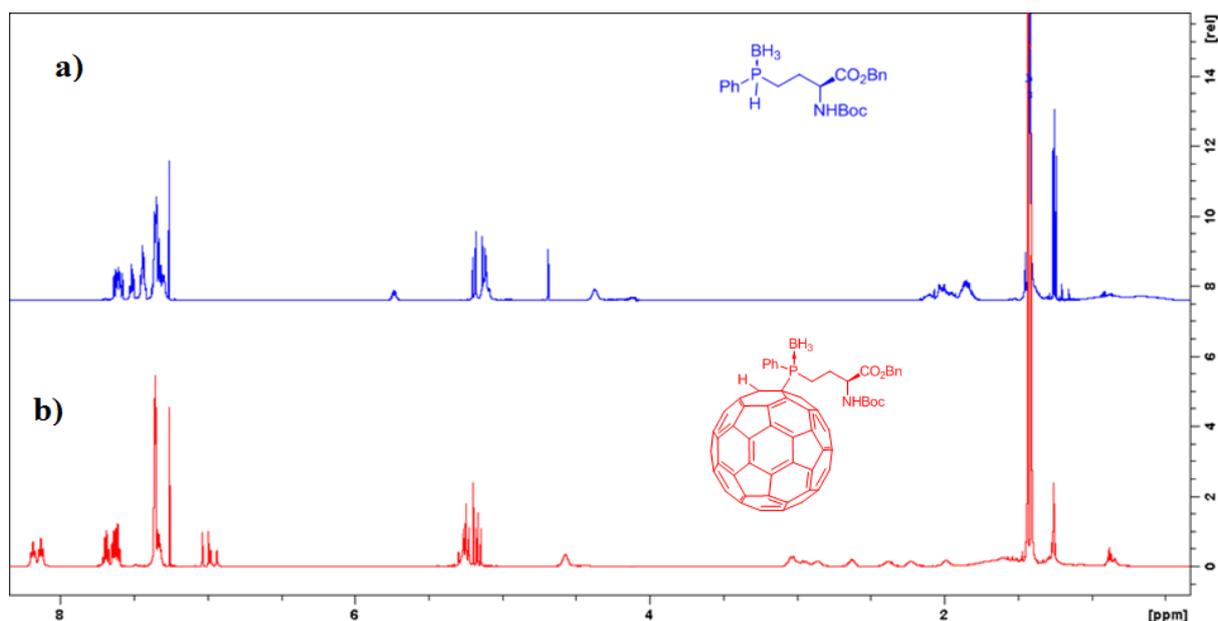


Figure 16 : RMN ¹H des composés **78f** (a) et **162f** (b)

Ainsi dans le cas de **78f**, le spectre RMN ³¹P couplé au proton montre un doublet à -3.6 ppm dû au groupement PH et au couplage ¹J_{PH} (Figure 16a). Le spectre RMN ³¹P du dérivé fullerène **162f** montre en revanche un singulet à 40.5 ppm (Figure 16b). Dans le cas des spectres RMN ¹H, il y a disparition du doublet à 5 ppm (¹J_{PH} = 369 Hz) du composé **78f** et l'apparition de deux doublets à 7.1 ppm pour le composé **162f** ayant une constante de couplage de l'ordre de 24 Hz caractéristique¹⁴² du proton qui se trouve à la surface du fullerène (Figure 17). Il est intéressant de remarquer dans ce cas que les doublets sont dans le ratio 50/50, ce qui correspond aux deux épimères formés par la présence d'un centre phosphoré P-chirogénique.

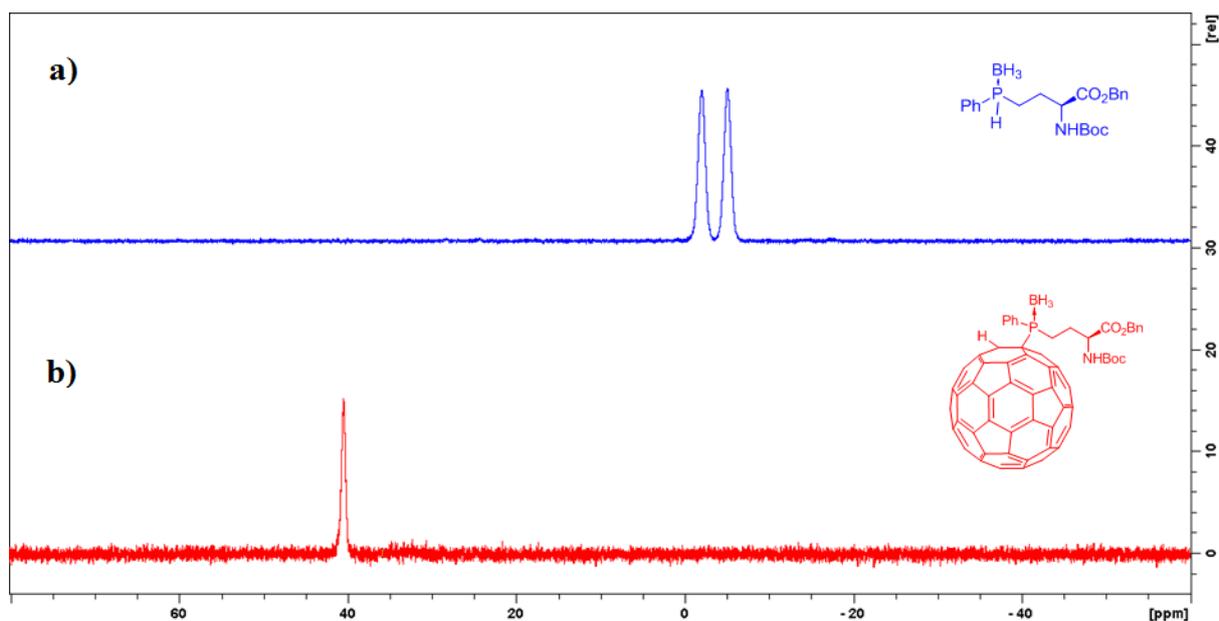


Figure 17 : RMN³¹P des composés **78f** (a) et **162f** (b)

Le greffage du fullerène sur l'atome de phosphore de **162f**, est également mis en évidence sur le spectre ¹³C qui montre des signaux caractéristiques à 57.7 et 64.3 ppm (¹J_{CP} = 11 Hz), correspondant respectivement au C₆₀H et C₆₀P. L'analyse par HPLC sur colonne chirale du dérivé fullerène **162f** montre en série racémique la présence de quatre stéréoisomères (Figure 18a), tandis que dans le cas où le produit est préparé à partir d'acide L, seul deux pics sont présents ce qui s'explique par les deux configurations *R* et *S* au niveau de l'atome de phosphore (Figure 18b).

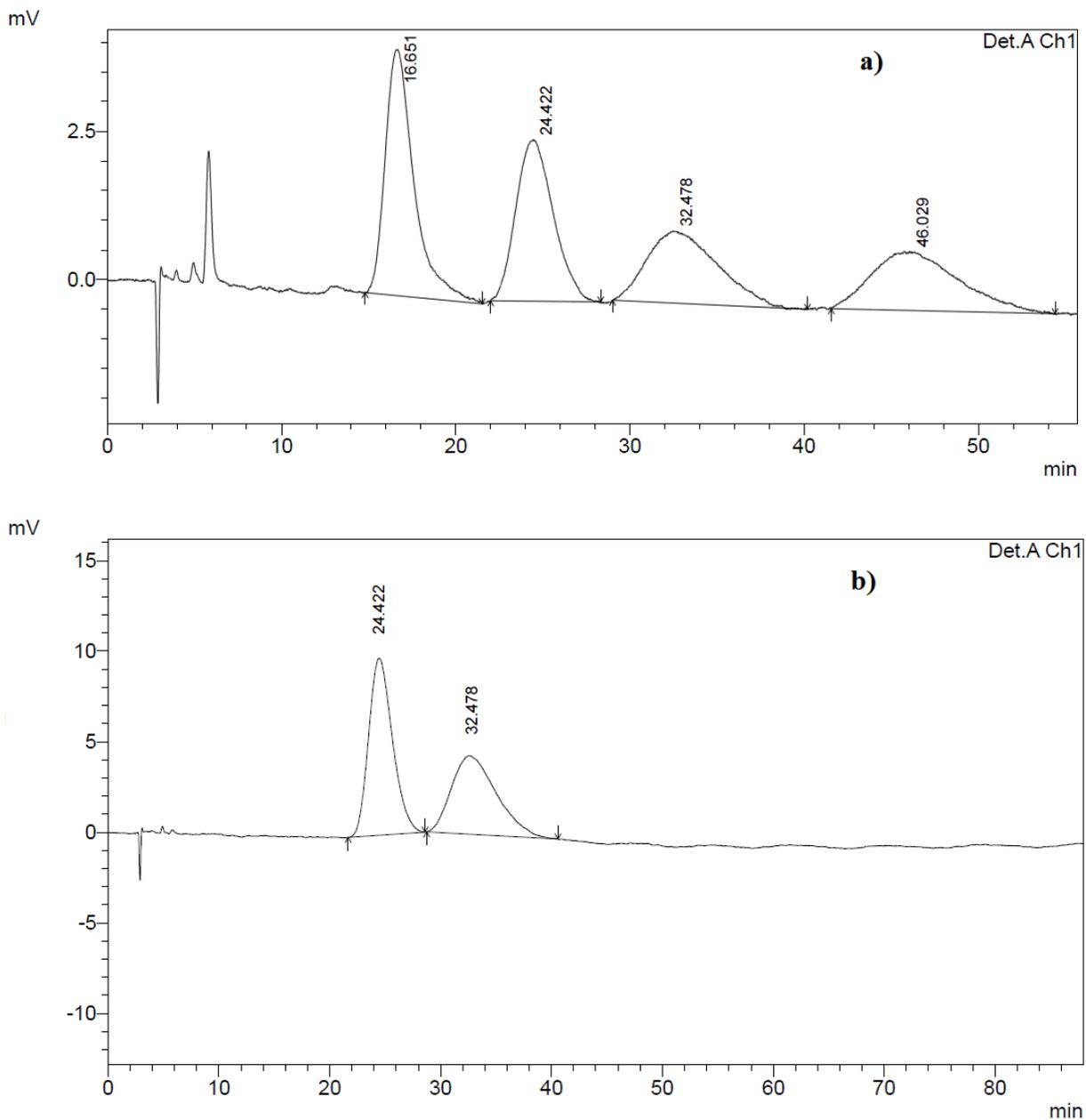


Figure 18 : Chromatogrammes du dérivé phosphinoborane amino ester du fullerène **162f** en série a) racémique et b) énantiopur

2.2.3.2 Etude de la décomplexation de la (S)-2-[bis(tert butoxycarbonyl)amino] (fullerénylphénylphosphino borane) butanoate d'allyle **162a**

Différentes méthodes de décomplexation ont été testées afin d'obtenir la phosphine fullerène libre dérivée d'amino ester **164** et sont répertoriées dans le Tableau 12 (Schéma 56).

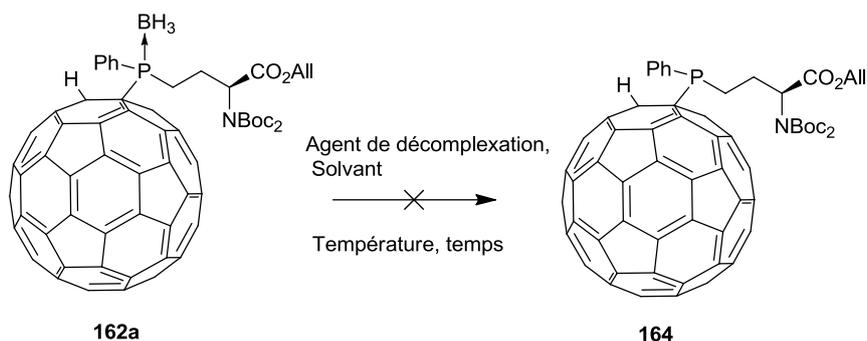


Schéma 56 : Décomplexation de la phosphine borane

Entrée	Base	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	oct-1-ène		80	23	décomposition
2	oct-1-ène		60	24	décomposition
3	HNEt ₂		50	17	Sous-produits
4	DABCO	Toluène	t. a.	4	Oxydation ^a
5	DABCO	Toluène	40.	4	Sous-produits
6	DABCO	Toluène	t. a.	16	Sous-produits
7	DABCO	Toluène	t. a.	24	Sous-produits

^a Rendement phosphine oxydée 12%

Tableau 12 : Etude de la décomplexation de la fullerénophosphine borane **162a**

Lorsque la fullerénophosphine borane **162a** est chauffée dans l'octène à 60 ou 80°C, selon une méthode mise au point au laboratoire¹⁴⁴ aucune décomplexation significative est observée après 24 heures (entrées 1 et 2). Dans le cas où la phosphine borane **162a** est chauffé dans la diéthylamine, la réaction conduit à une décomposition avec formation de sous produits (entrée 3). Par réaction du DABCO dans le toluène à température ambiante, la phosphine borane **162a** donne la formation de sous produits parmi lesquels on peut isoler l'oxyde de phosphine **165a** correspondant avec un rendement de 12% (entrée 4). Par chauffage en présence de DABCO pendant 4 heures plusieurs sous-produits difficilement identifiables se forment (entrée 5). Finalement, des tentatives de décomplexation de la fullerénophosphine borane **162a** par le DABCO à température ambiante conduit là encore, à des sous-produits (entrée 6 et 7).

¹⁴⁴ J. Uziel, C. Darcel, D. Moulin, C. Bauduin, S. Jugé, *Tetrahedron : Asymmetry*. **2001**, *12*, 1441-1449

Compte tenu de ces résultats, il est quand même apparu que la phosphine borane devait se décomplexer en phosphine libre **164**, mais à côté de ça, divers produits d'oxydation ou d'élimination du fullerène tels que **165**, devaient également se former lors de la réaction (Schéma 57).

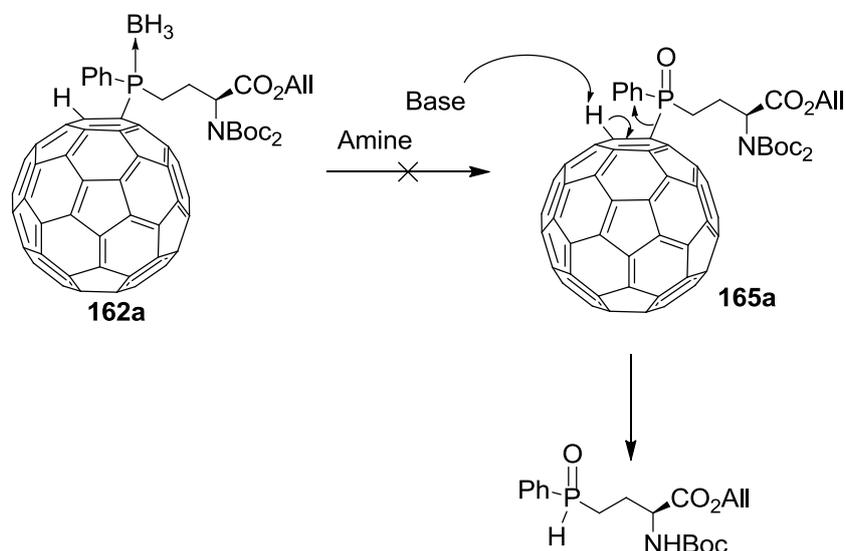


Schéma 57 : Explication sur l'échec de la décomplexation

2.2.3.3 Préparation des dérivés fullerène oxyde et thiophosphines d'amino esters

Comme en présence de DABCO, le dérivé fullerène phosphino borane se décomplexe pour s'oxyder voire se décomposer, la préparation des oxydes et thiophosphines par une réaction tandem décomplexation/oxydation ou sulfuration a été envisagée selon une méthode décrite au laboratoire.¹⁴⁴ Dans le premier cas, la réaction de la fullerénophosphine borane **162b** avec le DABCO en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle, conduit à l'oxyde de phosphine **165b** avec 12% de rendement (Schéma 58).

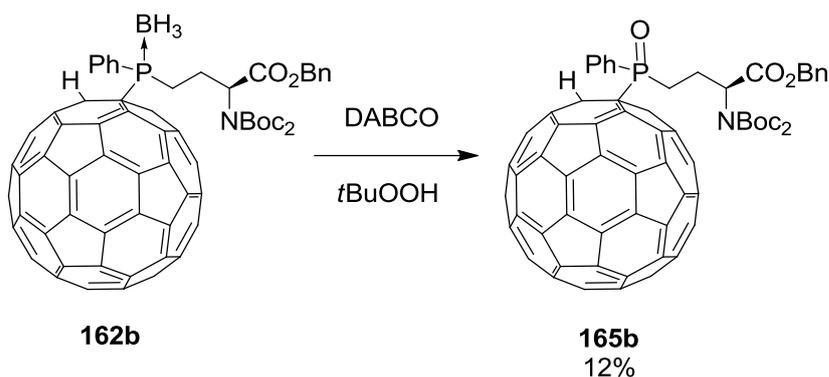


Schéma 58 : Synthèse des dérivés fullerène oxydes de phosphines d'amino esters

Par contre lorsque la fullerophosphine **162a** réagit avec le DABCO en présence de soufre, la thiophosphine **166a** est obtenue avec 40% de rendement (Schéma 59).

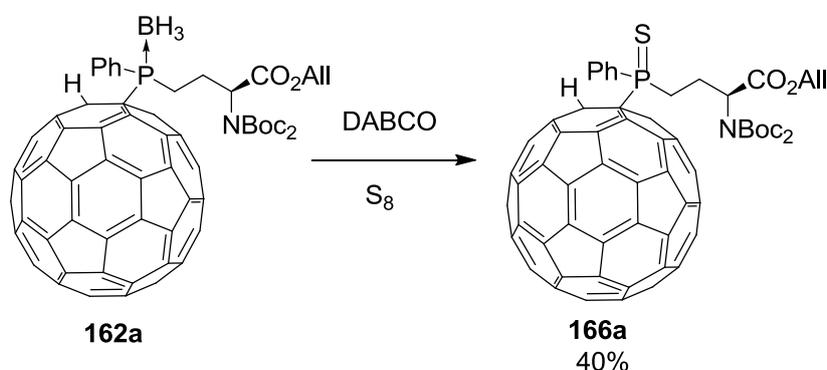


Schéma 59 : Synthèse des dérivés fullerène thiophosphines d'amino esters

L'analyse des spectres RMN ^{31}P des produits obtenus indique la formation des dérivés oxydes de phosphines **165b** et thiophosphines **166a** avec des signaux caractéristiques fins à 44.7 et 64.3 ppm respectivement. Toutefois, ces spectres ne permettent pas de distinguer les deux épimères dûs au centre de chiralité (*R* ou *S*) porté par l'atome de phosphore. Cela s'explique par le fait que les centres de chiralité (P et C*) soient trop éloignés pour donner des signaux différents pour chacun des épimères.

2.2.3.4 Etude de la déprotection de la fonction acide carboxylique des dérivés fullerène d'amino esters

Afin de permettre un couplage peptidique ultérieur des dérivés fullerène d'amino esters, la déprotection de la fonction acide carboxylique a été étudiée selon trois méthodes : par débenzylation (A), par déallylation catalysée par un complexe de palladium (B), ou par saponification (C) (Schéma 60, 61, 62).

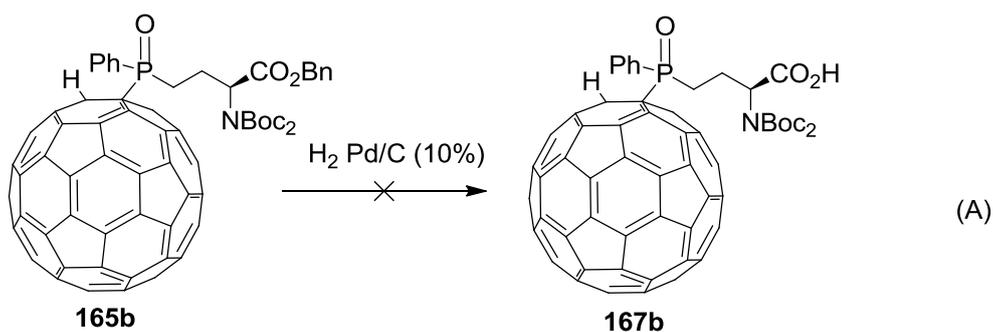


Schéma 60 : Déprotection de la fonction acide

La débenzylation d'ester benzylique par hydrogénolyse présente l'avantage (lorsqu'elle fonctionne) de donner facilement l'acide carboxylique par filtration du catalyseur et évaporation du solvant. En dépit des nombreux essais d'hydrogénolyse en présence de Pd/C (10%), dans diverses conditions de solvant, de pression d'hydrogène et de temps (Tableau 13), l'oxyde de phosphine **165b** ne conduit pas à la débenzylation et la formation du dérivé acide carboxylique correspondant **167b** (Schéma 60).

Entrée	Solvant	P(H ₂) (bars)	Temps (h)
1	CH ₂ Cl ₂	10	64
2	Ethanol/CH ₂ Cl ₂	10	4
3	Ethanol/CH ₂ Cl ₂	40	14
4	Toluène	40	14
5	Isopropanol/Toluène	26	22
6	Isopropanol/Toluène	28	67
7	Isopropanol/ CH ₂ Cl ₂	28	16

Tableau 13 : Récapitulatif des essais de débenzylation par hydrogénolyse de l'oxyde de phosphine **165b**

Dans le cas des esters d'allyle, il est possible de déprotéger la fonction acide carboxylique en utilisant une réaction d'amination catalysée par un complexe de palladium (Schéma 61).³⁹ Dans ces conditions cependant, le dérivé fullerène de l'amino ester d'allyle **162a** ne donne pas de réaction propre avec formation du produit **167** porteur de la fonction acide carboxylique libre.

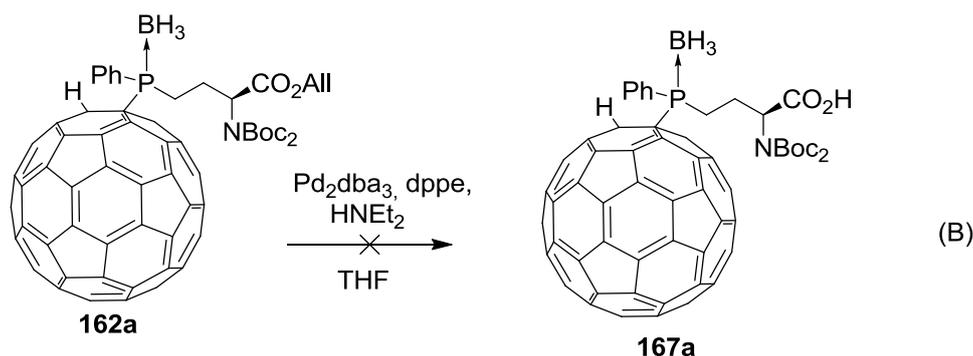


Schéma 61 : Essai de déprotection de l'acide carboxylique par déallylation pallado catalysée

Enfin, lorsque le dérivé fullerène d'acide carboxylique **162b** est soumis à l'action de la soude aqueuse en solution dans le dioxane (Schéma 62), la réaction entraîne une décomposition du produit et l'acide carboxylique libre **167a** n'est pas obtenu par cette méthode.

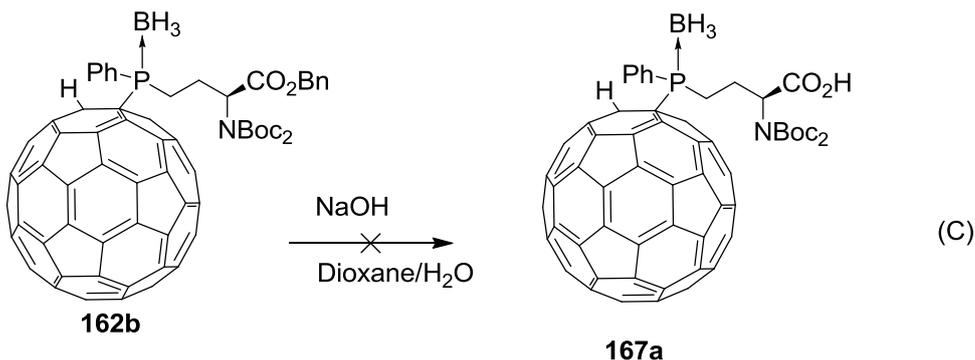


Schéma 62 : Essai de déprotection de l'acide carboxylique par saponification

Ces résultats montrent qu'il est préférable de greffer le fullerène en dernier sur un amino acide et un peptide et de ne pas effectuer une chimie acido basique trop agressive sur ces composés.

2.2.3.5 Etude de la déprotection du groupement amino des dérivés du fullerène d'amino acides

Après les échecs de déprotection de l'acide carboxylique des dérivés amino acides du fullerène, il a été envisagé de déprotéger la fonction amine afin de pouvoir disposer d'un dérivé fonctionnalisé, qui pourrait être utilisé également dans un couplage peptidique. Les

différentes réactions réalisées sur les dérivés du fullerène ont mis en évidence que ces composés se décomposent en milieu basique. Il est probable que dans ces conditions, la base attaque le proton situé sur le fullerène, le déprotone et élimine le phosphore borane ou l'organophosphoré pour redonner le fullerène, tel que cela est montré au schéma 57. Dans le cas de la déprotection des groupements amino, celle-ci se produit par contre en milieu acide, il y a bon espoir d'obtenir l'amino ester greffé au fullerène avec un groupement amino libre (Schéma 63).

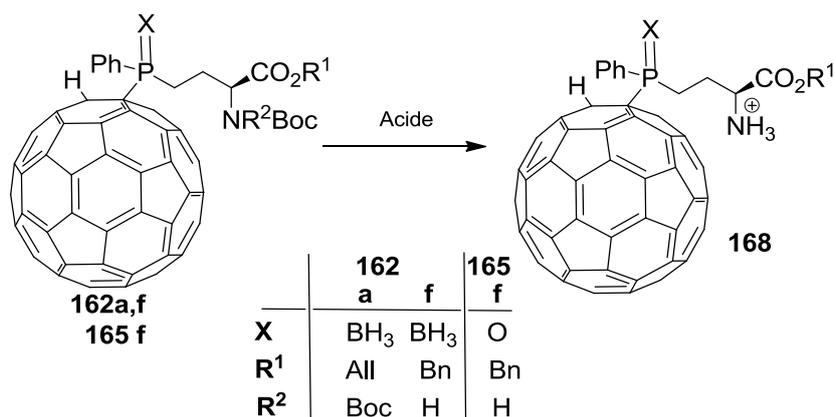


Schéma 63 : Etude de la déprotection de la fonction amine des dérivés du fullerène

Les différentes conditions de déprotection en milieu acide des dérivés du fullerène d'amino esters **162a**, **162f**, **165f** sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous.

Entrée	Substrat	X	R ¹	Acide	Obtention
1	162a	BH ₃	All	CF ₃ CO ₂ H	a
2	162a			HBF ₄	a
3	162f	BH ₃	Bn	HCl/Toluène	a
4	162f			HCl/AcOEt	Masse exacte
5	165f	O		CF ₃ CO ₂ H	a

^a pas d'obtention de produit

Tableau 14 : Etude de la déprotection de la fonction amine des dérivés du fullerène **162** et **165**

Lorsque le dérivé fullerène amino ester **162a**, est traité par TFA ou l'acide HBF₄, la réaction ne permet pas d'obtenir le dérivé amino après purification. Dans le cas de **162f**, lorsque l'acidolyse est réalisée dans l'acétate d'éthyle, le chlorhydrate d'amino ester **168**

greffé sur le fullerène est obtenu et identifié par spectrométrie de masse (entrée 4). Toutefois, sa faible solubilité n'a pas permis d'obtenir les spectres RMN correspondants.

A nouveau ces résultats de déprotections amènent à penser que le greffage du fullerène doit intervenir en fin de synthèse afin d'éviter les réactions de déprotection acido basique en présence de ce substituant.

2.2.3.6 Préparation des dérivés du fullerène et de dipeptides

Le greffage du fullerène sur les phosphines secondaires boranes dérivées de peptides est réalisé de la même façon que pour les amino esters, c'est-à dire dans les conditions d'un transfert de phase et dans un mélange 1/1 (toluène/CH₂Cl₂) (Schéma 64).

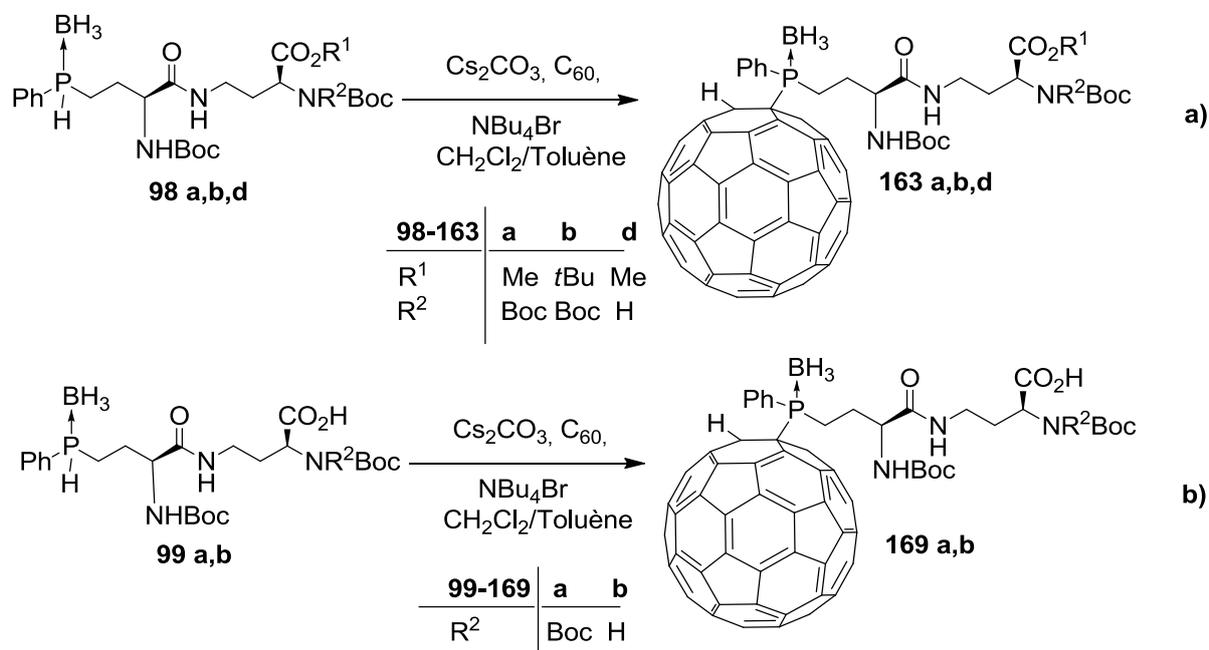


Schéma 64 : Greffage du fullerène sur la phosphine borane secondaire dérivée de dipeptides

Entrée	Substrat	R ¹	R ²	Base	Produit	Rdt(%)
1	98a	Me	Boc	Cs ₂ CO ₃	163a	76
2	98b	tBu	Boc	Cs ₂ CO ₃ +H ₂ O	163b	76
3	98d	Me	H	Cs ₂ CO ₃	163d	65
4	99a	H	Boc	Cs ₂ CO ₃ +H ₂ O	169a	44
5	99b	H	H	Cs ₂ CO ₃ +H ₂ O	169b	39

Tableau 15 : Récapitulatif de la synthèse des dérivés fullerène des dipeptides

Les résultats de cette réaction d'hydrosphosphination sont rassemblés dans le Tableau 15 ci-dessus. Lorsque les dipeptides **98a,d** sont mis à réagir dans les conditions de transfert de phase avec le fullerène et en présence de Cs_2CO_3 , le produit d'hydrophosphination est obtenu avec 76% et 65% de rendements respectifs (entrées 1 et 3) (Schéma 64a). Dans le cas où **98a** est mis à réagir avec le Cs_2CO_3 hydraté, le produit d'hydrophosphination n'est pas obtenu probablement du fait de la saponification de l'ester de méthyle dans ces conditions. En revanche, lorsque le dipeptide ester de *tert*-butyle **98b** réagit avec le fullerène en présence de Cs_2CO_3 hydraté le produit d'hydrophosphination correspondant est obtenu avec 76% (entrée 2). Il est intéressant de remarquer que lorsque les dipeptides **99a,b** porteurs d'une fonction acide carboxylique libre sont mis à réagir avec le fullerène dans ces conditions, les dérivés fullerènes dipeptides correspondants **169a, b** sont obtenus avec des rendements de 44% et de 39% respectivement (entrées 4 et 5) (Schéma 64b).

L'analyse comparée par IR du dérivé fullerène dipeptide **163b** avec le précurseur phosphine secondaire borane **98b**, montre sans ambiguïté l'apparition de bandes caractéristiques du fullerène en particulier à 523 cm^{-1} (Figure 19).

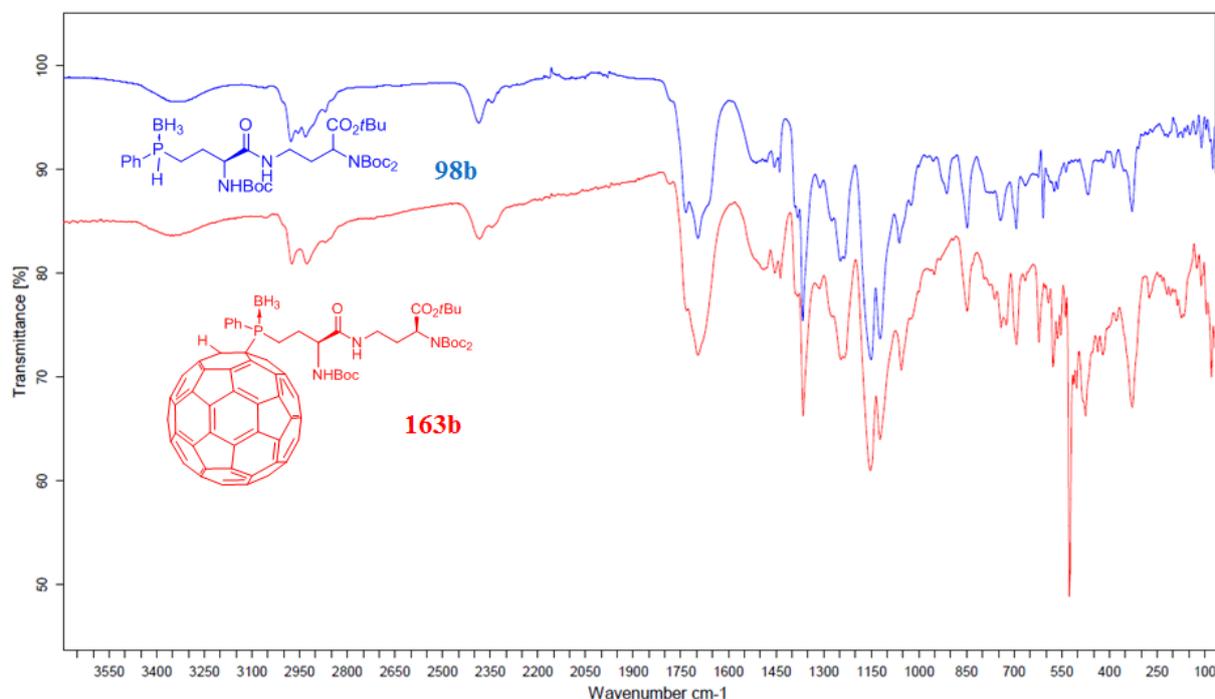
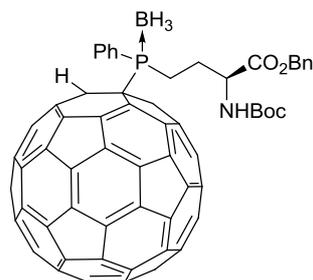


Figure 19 : Etude IR comparative du précurseur **98b** et du dérivé du fullerène **163b**

2.2.4 Etude électrochimique du fullerène et du (S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphine borane) butanoate de benzyle **162f**



2.2.4.1 Comportement électrochimique du fullerène et du composé **162f**

Des études par voltammétrie cyclique ont été réalisées sur le (S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphino borane) butanoate de benzyle **162f** et sur le fullerène C₆₀, afin de déterminer les potentiels standards de chacun des systèmes dans les conditions expérimentales utilisées. L'étude a été réalisée dans du dichlorométhane pour des raisons de solubilité. Les voltammogrammes du substrat **162f** ainsi que du C₆₀ sont enregistrés à différentes vitesses de balayage. La Figure 20 présente les voltammogrammes obtenus à 0,1 Vs⁻¹. Dans la zone de potentiel accessible, trois systèmes réversibles sont observés pour le fullerène C₆₀ et le (S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphino borane) butanoate de benzyle **162f** (Figure 20). Il a été vérifié par voltammétrie linéaire sur ultramicroélectrode que chacun des systèmes met en jeu un seul électron.

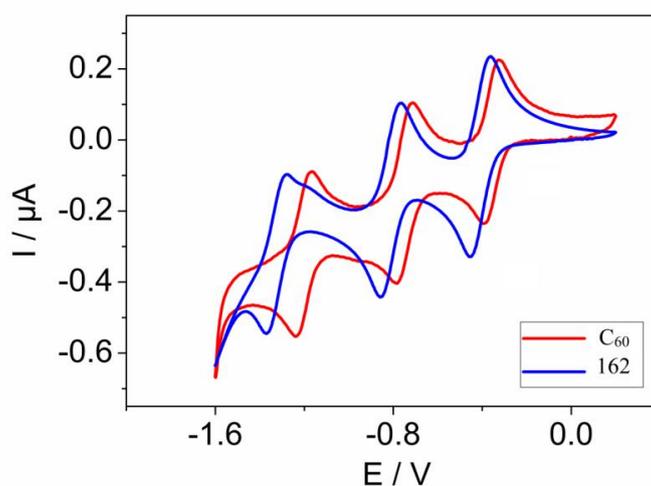


Figure 20 : Voltammétrie cyclique de 10⁻⁴ M de C₆₀ et 10⁻⁴ M de **162f** dans CH₂Cl₂ + 0,1M Bu₄NBF₄ sur électrode de Pt à 100 mV.s⁻¹.

Dans les deux cas, nous observons trois systèmes réversibles.

Substrat	E_1	E_2	E_3
C_{60}	-0.48	-0.90	-1.36
162f	-0.7	-1.1	-1.7

Tableau 16 : Potentiels de réduction du fullerène et de la phosphine tertiaire dans le CH_2Cl_2 , en présence de Bu_4NBF_4 comme électrolyte support, déterminé par une électrode de Pt à $22^\circ C$.

Dans le cas de la phosphine borane dérivée du fullerène **162f**, les potentiels de demi-réaction sont décalés d'environ 0.2 V vers les potentiels négatifs. Ceci peut être dû à la présence du substituant sur le fullerène qui rend aussi la réduction plus difficile par contact de l'électrode, c'est-à-dire à potentiel plus élevé. D'après la littérature⁹⁵, nous avons pu voir que les potentiels des dérivés du fullerène variaient en fonction du solvant utilisé.

2.2.4.2 Etude de la stabilité du dérivé fullerène amino acide 162f

Afin d'étudier la stabilité du composé **162f**, des électrolyses ont été réalisées au niveau des systèmes réversibles à -0.7 V et -1.2 V. Les voltammétries cycliques sont montrées en Figure 21.

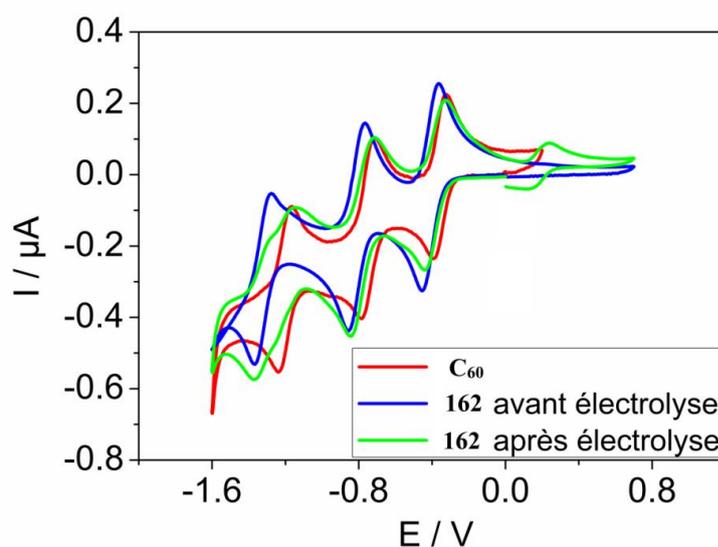


Figure 21 : Voltammétrie cyclique après électrolyse à -0.7 et -1.2 V

Dans le cas du composé **162f**, après électrolyse à -0.7 V, il y a formation d'un système réversible à 0.2 V. Les trois autres systèmes réversibles sont décalés vers les potentiels

positifs. En effet, le premier système du composé **162f** se superpose quasiment avec le premier système du fullerène. Le troisième système réversible du composé **162f** diminue et un système apparaît au même potentiel de demi-réaction que le troisième système du C₆₀. L'apparition du système à 0.2 V montre que lors des électrolyses il y a eu formation d'un nouveau composé. Afin d'avoir plus d'explications, il a été envisagé de faire de la spectroélectrochimie sur le composé **162** ainsi que sur le fullerène.

2.2.4.3 *Etude spectroélectrochimique*

Avant électrolyse, les spectres d'absorbance du C₆₀ et du (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphényl)phosphino borane) butanoate de benzyle **162f** présentent des allures différentes, mais les bandes d'absorption sont à des longueurs d'onde proches.

Avant électrolyse, deux pics de grande intensité sont observés pour le fullerène à 278 et 328 nm, ainsi qu'une large bande de faible intensité dans la partie du visible vers 410 nm. Pour le composé **162f**, deux pics d'intensités considérables sont observés à 287 nm et 317 nm ainsi qu'un épaulement aux environs de 450 nm. Ces spectres sont montrés en Figure 22.

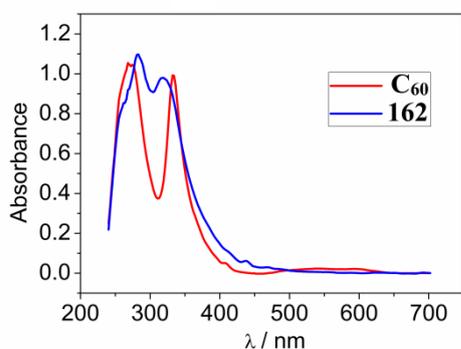


Figure 22 : Spectres d'absorbance du C₆₀ et du composé **162f**

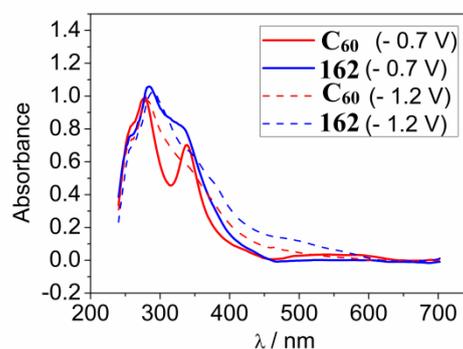


Figure 23: Spectres d'absorbance du C₆₀ et du composé **162f** après électrolyses à -0.7 V et -1.2V

Après électrolyse à -0.7 V et -1.2 V, les spectres d'absorbance ont été enregistrés et sont présentés en Figure 23. A partir de 15 min d'électrolyse à -0.7 V, l'allure de la courbe d'absorbance n'évolue plus. Pour les deux composés, elle présente un seul pic de grande intensité à 278 nm (C_{60}) et 287 nm (composé **162f**) ainsi qu'un épaulement à 338 nm (C_{60}) ou 317 nm (composé **162f**). Après l'électrolyse à -1.2 V, le même phénomène se produit. La courbe d'absorbance n'évolue plus à partir de 15 min et seuls les pics de grande intensité sont visibles sur le spectre. Une absorbance à 280 nm pour le C_{60} électrolysé et à 283 nm pour le composé **162f** électrolysé ont été observées.

Ainsi, la voltammétrie cyclique et les spectres d'absorbance tendent à montrer qu'après électrolyse, la phosphine tertiaire se décompose en notre phosphine secondaire **78f** qui est le produit précurseur, du C_{60} ou des dimères du fullerène. La confirmation de cette hypothèse n'a pu être vérifiée par RMN du fait de la présence des sels de fond et des faibles concentrations utilisées en électrochimie. La solution obtenue a alors été analysée en spectrométrie de masse (Orbitrap (petites masses molaires $M < 2200 \text{ g.mol}^{-1}$) et MALDI-TOF (grandes masses molaires ($M > 2000$)). Par spectrométrie de masse (Orbitrap), le (*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphino borane) butanoate de benzyle **162f** de départ, n'a pas été observé. Par conséquent, il est probable que lors des électrolyses, la phosphine tertiaire **162f** ait été modifiée selon le schéma 65. La formation possible d'un dimère du composé **162f** a été étudiée par analyse de spectrométrie de masse (MALDI TOF). Lors de cette analyse, les masses moléculaires identifiées correspondent à celles du composé **162f** avec la fonction amine déprotégée ($M = 1034.24 \text{ g.mol}^{-1}$), des fullerènes C_{60} ($M = 720.87 \text{ g.mol}^{-1}$), ainsi que la phosphine secondaire **78f**. La masse moléculaire du dimère n'a pas été identifiée, mais la formation de celui-ci lors de l'électrolyse n'est pas à exclure, car en spectrométrie de masse MALDI-TOF un tel composé peut se décomposer par ionisation. Ces résultats ne permettent pas de conclure sur le composé formé au cours de l'électrolyse.

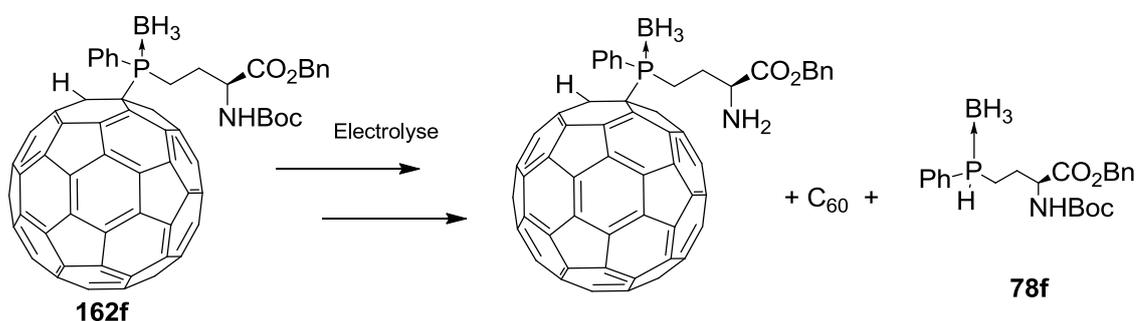


Schéma 65 : Composés identifiés par spectrométrie de masse après électrolyse de **162f**

Néanmoins, les études électrochimiques semblent être en accord avec les observations précédentes. Dans certaines conditions (en milieu basique ou sous l'application d'une électrolyse à -1.2 V), la liaison

phosphore carbone du fullerène n'est pas très stable et pourrait donner après coupure, le fullerène et la phosphine secondaire borane correspondante **78f**.

3 Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse de dérivés organophosphorés du fullerène et d'acide aminé est décrite. Le principe de cette synthèse repose sur l'hydrophosphination nucléophile sur le fullerène de phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters ou de dipeptides, dans les conditions d'un transfert de phase, en présence de carbonate de césium et de bromure de tétrabutylammonium. L'intérêt de ces conditions réside dans le fait que la réaction se produit dans un mélange CH_2Cl_2 /toluène qui évite d'utiliser des conditions de dilution trop élevées usuellement rencontrées pour la chimie du fullerène. Les rendements des amino esters et dipeptides greffés sur le fullerène atteignent 85 et 76% respectivement.

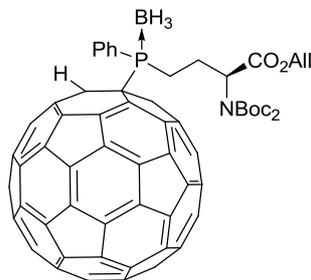
Si la décomplexation des phosphines boranes en phosphines libres conduit à une oxydation et une dégradation des produits, il a été montré qu'il était possible d'utiliser une méthode tandem de décomplexation/oxydation ou sulfuration pour former les dérivés fullerène phosphorylés ou thiophosphines correspondants. D'un autre côté, l'étude de la déprotection de la fonction acide carboxylique ou du groupement amino du dérivé fullerène montre que les conditions acido-basiques ne sont pas très compatibles avec la présence du substituant fullerène sur l'atome de phosphore. Par conséquent ces études réactionnelles montrent qu'il est préférable de greffer en dernier le fullerène sur le dérivé phosphine secondaire borane d'acide aminé ou de dipeptide afin d'éviter leur décomposition ou des problèmes de solubilité. Enfin l'étude électrochimique d'un dérivé d'amino ester de benzyle du fullerène a permis d'établir la décomposition de ce composé par électrolyse, avec coupure de la liaison P-C et formation de fullerène libre et de phosphine secondaire borane.

Finalement, il ressort que les phosphines secondaires boranes sont de très bons groupements fonctionnels pour greffer un reste acide aminé ou peptide sur le fullerène.

Partie Expérimentale Chapitre 2

1 Partie Expérimentale

1.1 (S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphinoborane) butanoate d'allyle **162a**



Dans un tube de Schlenk, du carbonate de césium (41.0 mg, 0.13 mmol) hydraté par 10 μ L d'eau distillée, du bromure de tétrabutylammonium (41.0 mg, 0.13 mmol), de la phosphine borane **78a** (59.0 mg, 0.13 mmol) et du fullerène (C₆₀) (91.0 mg, 0.13 mmol) sont dissouts dans 4 mL d'un mélange toluène/dichlorométhane (1/1). La solution est agitée pendant 17h à température ambiante, puis hydrolysée avec 40 μ L d'HCl à 37% pendant 5 min. 4 mL d'eau distillée sont ajoutés et la solution est agitée pendant 25 minutes. La solution est filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (9/1).

Aspect: Solide marron

Rf: 0.54 (toluène/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 63%

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): +40.6 (sl)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.80-1.00 (m, 3H, BH₃), 1.55 (s, 18H, CH₃), 2.30-3.40 (m, 4H, CH₂/PCH₂), 4.72 (s, 2H, OCH₂), 5.16-5.24 (m, 1H, CHN), 5.26-5.38 (m, 2H, =CH₂), 6.02-6.04 (m, 1H, CH=), 7.12-7.20 (2d, 1H, J = 23.7 Hz, PC₆₀H), 7.68-7.83 (m, 3H, H_{arom}), 8.26-8.43 (m, 2H, H_{arom}).

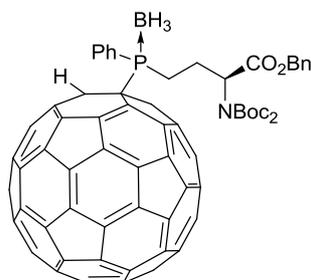
RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 18.9-19.2 (2d, J = 34.4 Hz, P-CH₂), 24.3-24.6 (PCH₂), 28.1 (CH₃), 57.7 (CHN), 58.7-59.0 (2d, J = 16.3 Hz, PC₆₀H), 64.4 (d, J = 31.8 Hz, PC₆₀), 66.1 (OCH₂), 83.9 (C(CH₃)₃), 118.6 (=CH₂), 123.0-123.2 (2d, J = 47.0 Hz, C_{arom}), 129.1 (CH₂-CH=CH₂), 129.36 (C_{arom}), 133.3 (C_{arom}), 134.6-134.7 (2d, J = 8.5 Hz, C_{arom}), 135.6, 136.0, 137.4, 138.0, 139.8 (2s), 139.9, 140.6-140.7 (5s), 141.6, 142.0, 142.2 (2s), 142.3, 142.7, 142.9, 143.4, 143.5, 144.5, 145.0, 145.5, 145.6, 145.5, 145.7, 145.8, 145.9 (2s), 146.0, 146.3 (2s), 146.5 (3s), 146.6 (2s), 146.9 (2s), 147.0 (2s), 147.4, 147.5, 149.2, 152.0 (COO), 152.4 (COO), 169.4, 169.9 (COO)

Masse exacte calculée pour [C₈₃H₃₇BNO₆PNa]⁺: 1208.2357 trouvée: 1208.2350

Excès énantiomérique >99%

Chiralcel OD-H, hex/*i*PrOH (95/5) 0.5 mL.min⁻¹: t_R (*RS* ou *SS*): 22 min, t_R (*RS* ou *SS*): 27 min

1.2 (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphinoborane) butanoate de benzyle
162b



Dans un tube de Schlenck, du carbonate de césium (41.0 mg, 0.13 mmol) hydraté par 10 μ L d'eau distillée, du bromure de tétrabutylammonium (41.0 mg, 0.13 mmol), de la phosphine borane **78b** (59.0 mg, 0.13 mmol) et du fullerène (C₆₀) (91.0 mg, 0.13 mmol) sont dissouts dans 4 mL d'un mélange de toluène/dichlorométhane (1/1). La solution est agitée pendant 17 h à température ambiante sous argon puis hydrolysée avec 40 μ L d'HCl à 37% pendant 10 minutes. 4 mL d'eau distillée sont ajoutés et la solution est agitée pendant 25 min. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (4x5 mL) puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, et le solvant est évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane pur comme éluant.

Aspect: Solide marron

Rf: 0.75 (toluène/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 60%

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): +40.5 (sl)

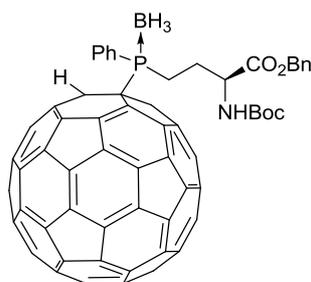
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.00-1.80 (m, 3H, BH₃), 1.40 (s, 9H, CH₃), 1.44 (s, 9H, CH₃), 2.17-2.28 (m, 0.5H, CH₂), 2.43-2.62 (m, 1H, CH₂), 2.81-3.12 (m, 2H, CH₂P), 3.22-3.33 (m, 0.5H, CH₂), 5.09-5.15 (m, 1H, CHN), 5.15-5.23 (m, 3H, OCH₂), 7.03-7.05 (2d, $J = 24.8$ Hz, 1H, PC₆₀H), 7.28-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 7.60-7.72 (m, 3H, H_{arom}), 8.18-8.30 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 19.0-19.4 (2d, $J = 34.0$ Hz, P-CH₂), 24.4-24.5 (2d, $J = 28.1$ Hz, CH₂), 28.1 (CH₃), 57.7-57.8 (2d, $J = 10.4$ Hz, CHN), 58.9-59.1 (2d, $J = 28.5$ Hz, PC₆₀H), 64.4 (d, $J = 32.0$ Hz, PC₆₀), 67.2-67.3 (2s, OCH₂), 83.8-83.9 (2s, C(CH₃)₃), 123.0-123.2 (2d, $J = 47.0$ Hz, C_{arom}), 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 129.4 (2d, $J = 9.9$ Hz, C_{arom}), 133.3, 134.6-134.7 (2d, $J = 8.4$ Hz, C_{arom}), 135.5-135.6 (2d, $J = 18.8$ Hz, C_{arom}), 136.1 (2d, $J = 8.4$ Hz, C_{arom}), 137.0-137.5 (5s), 139.8-139.9 (3s),

140.6, 140.7, 141.6 (2s), 141.7 (2s), 141.8, 141.9 (3s), 142.0 (3s), 142.2, 142.3 (2s), 142.7, 142.9, 143.4, 143.5, 144.4, 144.5 (2s), 145.0 (3s), 145.5, 145.6 (3s), 145.7 (2s), 145.8, 145.9, 146.0 (2s), 146.3 (2s), 146.5 (3s), 146.6 (2s), 146.7 (2s), 146.9 (2s), 147.0 (2s), 147.5 (d, $J = 12.7$ Hz), 149.1, 149.2 (4s), 152.1, 152.4 (COO), 169.6, 170.1 (COO)

Masse exacte trouvée pour $C_{87}H_{38}BNO_6P$ [M-H]⁻ : 1234.2524, trouvée: 1234.2560

1.3 (S)-2-[tert-butoxycarbonylamino]-4-(fullerénylphénylphosphinoborane) butanoate de benzyle 162f



Dans un tube de Schlenck, du carbonate de césium (40.0 mg, 0.12 mmol) hydratés par 10 μ L d'eau distillée, du bromure de tétrabutylammonium (39.0 mg, 0.12 mmol), de la phosphine borane **78f** (50 mg, 0.12 mmol) et du fullerène (C_{60}) (91.0 mg, 0.12 mmol) sont dissouts dans 4 mL d'un mélange toluène/dichlorométhane (1/1). La solution est agitée pendant 17 h à température ambiante sous argon, puis hydrolysée avec 40 μ L d'HCl à 37% pendant 10 minutes. 4 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (4 \times 5 mL) puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée, et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant du dichlorométhane pur.

Aspect: Solide marron

Rf: 0.54 (CH_2Cl_2)

Rendement: 80%

IR (cm^{-1}): 3347, 2971, 2923, 2384, 2191, 2086, 1979, 1815, 1707, 1493, 1363, 1246, 1212, 1156, 1054, 999, 910, 856, 727, 694, 620, 576, 523, 457, 441, 427, 414, 396, 368, 327

RMN ^{31}P { 1H } (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): +40.6 (sl)

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1.41 (s, 9H, CH_3), 1.93-2.03 (m, 0.5H, CH_2), 2.17-2.28 (m, 0.5H, CH_2), 2.33-2.43 (m, 0.5H, CH_2), 2.57-2.68 (m, 0.5H, CH_2), 2.77-3.09 (m, 2H, CH_2P), 4.57 (sl, 1H, NH), 5.13-5.29 (m, 3H, OCH_2/CHN), 6.96-7.01 (2d, $J = 24.9$ Hz, 1H, $PC_{60}H$), 7.29-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 7.58-7.73 (m, 3H, H_{arom}), 8.16 (dt, $J = 31.9, 8.1$ Hz, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 17.8-18.2 (2d, $J = 31.0$ Hz, PCH_2), 27.3 (CH_2), 28.4-28.5 (2s, CH_3), 54.1 (CHN), 57.7 (d, $J = 10.7$ Hz, $PC_{60}H$), 64.3 (d, $J = 32.1$ Hz, $PC_{60}H$), 67.7-67.8 (2s, OCH_2),

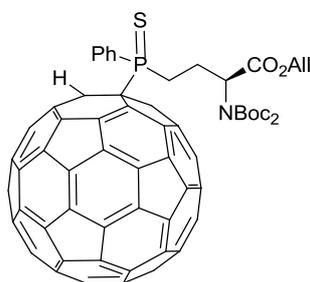
80.5 (s, C(CH₃)₃), 123.1-123.2 (2d, $J = 48.3$ Hz, C_{arom}), 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9 (d, $J = 3.8$ Hz, C_{arom}), 129.3-129.4 (3s), 133.3 (2d, $J = 6.3$ Hz, C_{arom}), 134.6 (d, $J = 8.2$ Hz, C_{arom}), 135.1, 135.2, 135.5-135.6 (4s), 136.0, 137.3-137.4 (3s), 139.8, 139.9, 140.6 (3s), 141.6, 141.7 (2s), 141.8 (4s), 141.9, 142 (3s), 142.2 (2s), 142.3 (2s), 142.7, 142.9, 143.4, 143.5, 144.4 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{arom}), 144.9, 145.0, 145.5, 145.6 (2s), 145.7 (2s), 145.8, 145.9, 146.2 (2s), 146.5 (3s), 146.6 (2s), 146.7, 146.8, 146.9, 147.0, 147.5 (d, $J = 12.7$ Hz, C_{arom}), 149.0 (3s), 152.2-152.3 (4s), 155.5 (COO), 171.5-171.6 (COO)

Masse exacte calculée pour C₈₃H₃₆BNO₆P [M-H]⁻ : 1134.2000 trouvée : 1134. 2053

Excès énantiomérique >99%

Chiralcel OD-H, hex/*i*PrOH (85/15), 1 mL.min⁻¹, 20°C: t_R (RS ou SS) : 24 min, t_R (RS ou SS) : 32 min

1.4 (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerènephénylthio phosphino) butanoate d'allyle 166a



Dans un ballon sous argon, du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerène phénylphosphino borane) butanoate d'allyle **162a** (75 mg, 0.06 mmol), du S₈ (129.8 mg, 0.50 mmol) et du DABCO (36.2 mg, 0.28 mmol) sont introduits, 1.5 mL de toluène distillé sont ajoutés et la solution est agitée une nuit à température ambiante sous argon. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant du toluène pur puis un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1).

Aspect: Solide marron

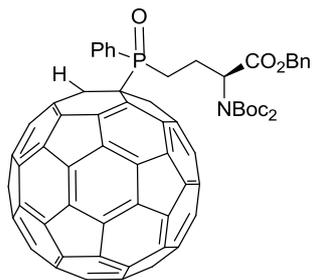
Rf: 0.55 (toluène/acétate d'éthyle (9/1))

Rendement: 40%

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): + 64.3 (s)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.46 (2s, 18H, CH₃), 2.00-2.10 (m, 2H, CH₂), 3.26-3.36 (m, 2H, CH₂P), 4.60-4.70 (m, 2H, OCH₂), 4.85-4.90 (m, 1H, CHN), 5.20-5.30 (m, 2H, =CH₂), 6.1 (m, 1H, CH=), 7.20 (d, 1H, $J = 25.2$ Hz, PC₆₀H), 7.50-7.60 (m, 3H, H_{arom}), 8.30-8.50 (m, 2H, H_{arom}).

1.5 Synthèse du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerénylphénylphosphine oxyde) butanoate de benzyle **165a**



Dans un ballon sous argon, du (*S*)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(fullerène phénylphosphino borane) butanoate de benzyle **162b** (75 mg, 0.06 mmol), du *t*BuOOH (34.5 μ L, 0.36 mmol) et du DABCO (36.2 mg, 0.28 mmol) sont introduits, 1.5 mL de toluène distillé sont ajoutés et la solution est agitée une nuit à température ambiante sous argon. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle (97/3).

Aspect: Solide marron

Rf: 0.55 (CH₂Cl₂/acétate d'éthyle (97/3))

Rendement: 12%

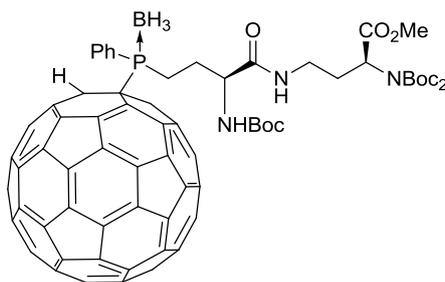
RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): + 44.7 (s)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.38 (s, 9H, CH₃), 1.42 (s, 9H, CH₃), 2.30-2.48 (m, 1H, PCH₂CH₂), 2.52-2.79 (m, 1H, PCH₂CH₂), 2.89-3.10 (m, 1H, PCH₂CH₂), 3.13-3.40 (m, 1H, PCH₂CH₂), 4.10-4.18 (m, 1H, CHN), 5.12-5.25 (m, 2H, OCH₂), 7.22 (d, $J = 10.8$ Hz, PC₆₀H), 7.27-7.42 (m, 5H, H_{arom}), 7.61-7.83 (m, 3H, H_{arom}), 8.19-8.40 (m, 2H, H_{arom})

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 23.0-23.8 (2d, $J = 67.1$ Hz, PCH₂), 22.9-23.7 (2s, PCH₂CH₂), 27.9 (CH₃), 28.0 (CH₃), 29.8 (OCH₂), 56.2 (d, $J = 7.5$ Hz, PC₆₀H), 58.8-59.0 (2d, $J = 16.3$ Hz, CHN), 67.2 (OCH₂), 69.9 (d, $J = 64.4$ Hz, PC₆₀H), 83.8 (C(CH₃)₃), 127.3-127.4 (2d, $J = 92.4$ Hz, C_{arom}), 129.1 (d, $J = 6.2$ Hz, C_{arom}), 129.2 (d, $J = 6.2$ Hz, C_{arom}), 133.1 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{arom}), 133.7 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{arom}), 135.4, 135.5, 135.8, 137.2, 140.1, 140.2 (2s), 140.6 (2s), 141.6, 141.9, 142.0 (2s), 142.1, 142.2, 142.7, 142.8, 143.4 (2s), 144.4, 144.5, 144.9 (2s), 145.5, 145.6 (3s), 145.70, 145.8, 145.9, 146.0, 146.4, 146.5 (2s), 146.6 (2s), 146.8, 146.9, 147.1 (2s), 147.2, 147.3, 147.4, 149.2-149.6 (m), 151.9, 152.1, 152.3 (2s), 152.4, 169.6 (COO), 170.2 (COO)

Masse exacte pour C₈₇H₃₆NO₇PNa [M+Na]⁺: 1260.2160, trouvée pour 1260.2111

1.6 Synthèse du (S)-2-[bis-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl) amino]-4-[(phénylfullerénylphosphine borane)butanamidyl] butanoate de méthyle **163a**



A du (S)-2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane)butanamidyl] butanoate de méthyle **98a** (30.5 mg, 0.05 mmol), du bromure de tétrabutylammonium (15.4 mg, 0.05 mmol), du Cs_2CO_3 (15.5 mg, 0.05 mmol) et du fullerène (C_{60}) (34.4 mg, 0.05 mmol) dans 4 mL d'un mélange de CH_2Cl_2 /toluène (1/1). La solution est agitée pendant 23 h à température ambiante sous argon puis est acidifiée avec 50 μL d'HCl concentré à 37% pendant 10 min puis 4 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×5 mL) puis la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle (4/1).

Aspect: Solide marron

Rf: 0.82 (CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle (4/1))

Rendement: 76%

IR (cm^{-1}): 3292 (N-H), 2973, 2922, 2851, 2387, 2346 (C-H), 1693 (C=O), 1436, 1364, 1232, 1148, 1117, 1054, 852, 749, 697, 619, 609 (C_{60}), 521 (C_{60}), 474, 450, 426, 380, 366, 318

RMN ^{31}P { ^1H } (242 MHz, CDCl_3): δ (ppm): +40.4 (sl)

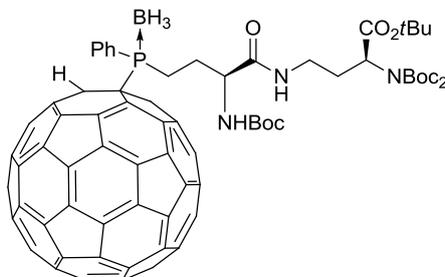
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.41 (s, 9H, CH_3), 1.49 (s, 18H, CH_3), 1.78 (sl, 1H, NH), 1.93-2.08 (m, 2H, CH_2), 2.19-2.39 (m, 2H, CH_2P), 2.48-2.57 (m, 0.5H, CH_2), 2.84-2.93 (m, 0.5H, CH_2), 3.0-3.21 (m, 2H, CH_2), 3.51-3.61 (m, 1H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 4.31-4.43 (m, 1H, CHN), 4.77-4.89 (m, 1H, CHN), 5.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 6.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.04-7.12 (2d, $J = 26.0$ Hz, 1H, C_{60}H), 7.60-7.74 (m, 3H, H_{arom}), 8.15-8.30 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 18.1 (d, $J = 34.0$ Hz, PCH_2), 27.2 (CH_2), 28.1 (CH_3), 28.4-28.5 (CH_3), 29.8 (CH_2), 30.0 (CH_2), 36.5 (d, $J = 10.7$ Hz, CH_2), 52.6 (OCH_3), 55.0 (C_{60}H), 56.2 (d, $J = 8.7$ Hz, CHN), 57.7 (d, $J = 9.6$ Hz, CHN), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.1 (d, $J = 47.3$ Hz, C_{arom}), 128.7, 129.3, 129.4 (3s), 133.3, 134.7 (4s), 135.6, 136.1 (2s), 137.4, 139.9 (3s), 140.6, 140.7, 141.7 (3s), 141.9 (3s), 142.0 (d, $J = 4.1$ Hz, C_{arom}), 142.2, 142.3 (2s), 142.7, 142.9, 143.2, 143.4 (d, $J = 9.2$ Hz, C_{arom}), 144.5 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{arom}), 144.9, 145.0, 145.5, 145.6 (2s), 145.7, 145.8, 145.9, 146.0, 146.3, 146.5 (2s),

146.6 (3s), 146.7 (2s), 146.9 (2s), 147.0 (2s), 147.5 (2s), 149.1-149.2 (3s), 152.4 (2s), 152.5 (2s), 155.9 (COO), 170.9 (CO), 171.0(COO)

Masse exacte calculée pour $C_{90}H_{51}BN_3O_9PNa[M+Na]^+$: 1382.3362, trouvée: 1382.3455

1.7 Synthèse du 2-[bis-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(*S*)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl) amino]-4-[(phénylfullerénylphosphine borane) butanamidyl] butanoate de *tert*-butyle **163b**



Dans un ballon de 10 mL, du Cs_2CO_3 (23.9 mg, 0.07 mmol), et du bromure de tétrabutyle ammonium (23.7 mg, 0.07 mmol) sont hydratés avec 10 μ L d'eau distillée. Du fullerène (C_{60}) (52.9 mg, 0.07 mmol) ainsi que de la phosphine secondaire **78b** (50 mg, 0.07 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité dans une solution de 4 mL de dichlorométhane/toluène (1/1) pendant 16 h à température ambiante sous argon. La solution est acidifiée avec 50 μ L d'HCl concentré à 37% pendant 10 min puis 4 mL d'eau distillée sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3×5 mL) puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant dichlorométhane pur, puis dichlorométhane/acétone (96/4).

Aspect: Solide marron

Rf: 0.54 (CH_2Cl_2 /acétone (25/1))

Rendement: 76%

IR (cm^{-1}): 3347 (N-H), 2975-2928 (C-H), 2384, 1732 (C=O), 1696 (C=O), 1488, 1454, 1436, 1365, 1246, 1153, 1123, 1056, 952, 848, 762, 742, 725, 693, 666, 622, 593, 578, 564, 553, 539, 526, 504, 475, 437, 421, 378, 328, 275, 243, 234, 219, 208, 198, 186, 172, 165, 125, 111, 95, 79

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1.40-1.55 (2 sl, 36H, CH_3), 1.97-2.10 (m, 2H, CH_2), 2.20-2.35 (m, 2H, CH_2P), 2.50-3.80 (m, 4H, CH_2), 4.62-4.75 (m, 1H, CHN), 5.22-5.40 (m, 1H, NH), 6.65-6.85 (m, 1H, NH), 7.04-7.10 (d, $J = 24.5$ Hz, 1H, $C_{60}H$), 7.61-7.79 (m, 3H, H_{arom}), 8.19-8.32 (m, 2H, H_{arom})

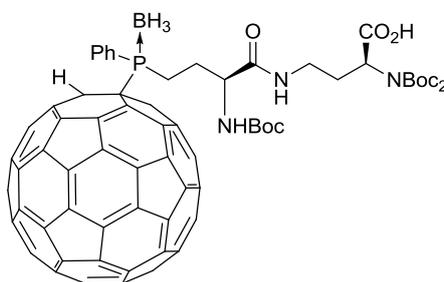
RMN ^{31}P { 1H } (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): +40.9 (sl)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.4 (d, $J = 32.8$ Hz, PCH_2), 28.1 (d, $J = 1.8$ Hz, CH_3), 28.2 (CH_3), 28.5 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, CH_3), 29.4 (CH_2), 36.0 (CH_2), 55.0 ($PC_{60}H$), 57.1-57.2 (2d, $J = 6.1$ Hz,

CHN), 57.8 (d, $J = 10.5$ Hz, CHN), 64.3 (d, $J = 32.4$ Hz, PC₆₀H), 80.5 (C(CH₃)₃), 81.9 (C(CH₃)₃), 83.5-83.7 (m, C(CH₃)₃), 123.0-123.2 (C_{arom}), 123.3-123.5 (C_{arom}), 129.3, 129.4 (3s), 133.3, 134.6-134.9 (4s), 135.6, 136.1 (d, $J = 7.5$ Hz, C_{arom}), 137.3-137.5 (4s), 139.9 (2s), 140.6 (2s), 140.7, 141.9 (3s), 142.0 (2s), 142.1, 142.2, 142.3 (2s), 142.8, 142.9, 143.4, 143.5, 144.5 (2s), 145.0 (3s), 145.5, 145.6 (2s), 145.7, 145.8 (2s), 145.9, 146.0, 146.4, 146.5, 146.6 (3s), 146.7 (2s), 146.9-147.1 (5s), 147.5, 147.6, 149.2 (2s), 152.4 (4s), 152.9-153.0 (2d, $J = 8.9$ Hz, C_{arom}), 155.9 (CO), 169.41-169.51 (4s, COO), 170.6-170.8 (COO)

Masse exacte calculée pour C₉₃H₅₆BN₃O₉P[M-H]: 1400.3856, trouvée: 1400.3883

1.8 Acide (S)-[2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-(S)-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylfullerénylphosphine borane) butanoïque 169a



De l'acide de (S) 2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)[2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane)butanoïque **99a** (11 mg, 0.017 mmol), du bromure de tétrabutylammonium (5.67 mg, 0.017 mmol) et du carbonate de césium (1.48 mg, 0.034 mmol) hydraté par 10 μ L d'eau distillée et du fullerène (C₆₀) (13 mg, 0.017 mmol) sont agités dans un mélange de 4 mL toluène/CH₂Cl₂(1/1). La solution est agitée à température ambiante sous argon et dans le noir pendant 16 h puis est acidifiée avec 50 μ L d'HCl concentré. 4 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH₂Cl₂/acétone

Aspect: Solide marron

Rf: 0.50 (CH₂Cl₂/acétone)

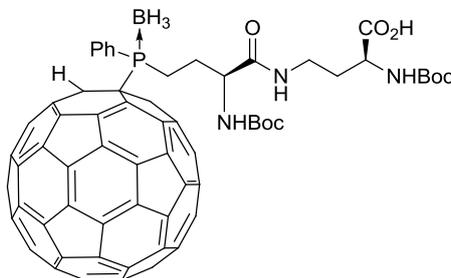
Rendement: 44%

RMN ³¹P {¹H} (202 MHz, CDCl₃): δ (ppm): +40.8 (sl)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.41 (s, 9H, CH₃), 1.50 (s, 18H, CH₃), 1.91-2.12 (m, 2H, CH₂P), 2.19-2.40 (m, 2H, CH₂), 2.46-2.64 (m, 1H, CH₂), 2.82-3.20 (m, 2H, CH₂), 3.41-3.70 (m, 1H, CH), 4.31 (sl, 1H, CH), 4.40-4.58 (m, 1H, CH), 5.35-5.46 (m, 1H, NH), 5.73-5.97 (m, 1H, NH), 7.09 (d, $J = 23.9$ Hz, 0.5H, PC₆₀H), 7.10 (d, $J = 23.9$ Hz, 0.5H, PC₆₀H), 7.58-7.68 (m, 3H, H_{arom}), 7.78 (sl, 1H, CO₂H), 8.19-8.3(m, 2H, H_{arom})

Masse exacte calculée pour $C_{89}H_{49}BN_3O_9PNa[M+Na]^+$: 1368.32446, trouvée: 1368.32053

1.9 Acide (S)-[2-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)[2-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylfullerénylphosphine borane) butanoïque 169b



De l'acide (S)-[2-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(S)[2-(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(phénylphosphine borane)butanoïque **99b** (100 mg, 0.19 mmol), du bromure de tétrabutylammonium (61.4 mg, 0.19 mmol), du carbonate de césium (123.8 mg, 0.38 mmol) hydraté par 10 μ L d'eau distillée et du fullerène (C_{60}) (137.2 mg, 0.19 mmol) sont agités dans 4 mL d'un mélange toluène/ CH_2Cl_2 (1/1). La solution est agitée à température ambiante sous argon et dans le noir pendant 16 h puis acidifiée avec 50 μ L d'HCl concentré. 4 mL d'eau distillée sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec du CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH_2Cl_2 /méthanol

Aspect: Solide marron.

Rf: 0.35 (CH_2Cl_2 /acétone)

Rendement: 39%

IR (cm^{-1}): 3315 (NH), 2960-2928-2872 (CH), 2383, 2343, 1701-1665 (C=O), 1486, 1456, 1436, 1364, 1246, 1160, 1107, 1054, 1025, 878, 860, 728, 694, 622, 611, 577, 525, 486, 328, 233, 184

RMN ^{31}P { 1H } (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): +41.2 (sl)

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1.67 (s, 18H, CH_3), 1.96-2.18 (m, 2H, CH_2P), 2.18-2.42 (m, 1H, CH_2), 2.49-2.62 (m, 1H, CH_2), 3.00-3.15 (m, 2H, CH_2), 3.15-3.20 (m, 2H, CH_2), 3.41-3.52 (m, 1H, CH), 4.31 (sl, 1H, NH), 4.40-4.58 (m, 1H, CH), 5.35-5.46 (m, 1H, NH), 5.73-5.97 (m, 1H, NH), 7.09-1.10 (d, $J = 25.3$ Hz, 1H, $PC_{60}H$), 7.58-7.68 (m, 3H, H_{arom}), 7.78 (sl, 1H, CO_2H), 8.19-8.30 (m, 2H, H_{arom})

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 27.6 (d, $J = 21.9$ Hz, PCH_2), 28.4 (CH_3), 28.5 (CH_3), 29.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 33.0 (CH_2), 36.1 (CH_2), 51.6 (CHN), 55.0 (CHN), 57.7 (d, $J = 10.4$ Hz, $PC_{60}H$), 64.5 (d, $J = 31.3$ Hz, $PC_{60}H$), 79.9 ($C(CH_3)_3$), 80.0 ($C(CH_3)_3$), 123.1 (d, $J = 47.8$ Hz, C_{arom}), 129.2, 129.3 (2s), 129.4, 133.1, 134.7 (2s), 134.8 (2s), 135.7, 136.0 (2s), 137.3 (2s), 139.8 (2s), 140.5 (2s), 140.6 (2s), 141.7, 141.8, 142.0 (2s), 142.2 (2s), 142.6, 142.8, 143.2, 143.3, 143.4 (d, $J = 8.0$ Hz, C_{arom}), 144.5, 144.9 (2s),

145.4, 145.5, 145.7 (2s), 145.9 (d, $J = 7.0$ Hz, C_{arom}), 146.4, 146.5 (3s), 146.6, 146.7, 147.0 (3s), 147.4 (d, $J = 6.0$ Hz, C_{arom}), 149.2-149.4 (4s), 152.6 (d, $J = 4.0$ Hz, C_{arom}), 155.9 (COO), 171.6 (COO), 174.0 (COO)

Masse exacte calculée pour $C_{84}H_{40}BN_3O_7P[M-H]^+$: 1244.2704, trouvée : 1244.2722

2 Techniques Electrochimiques

Les expériences électrochimiques ont été réalisées en atmosphère désoxygénée dans du dichlorométhane distillé et dégazé contenant 0.1 M de tétrafluoroborate de tétrabutylammonium.

2.1 La voltammétrie cyclique

La voltammétrie cyclique consiste à imposer une rampe de potentiel linéaire en fonction du temps, allant du potentiel de départ jusqu'au potentiel d'inversion puis on inverse le sens de balayage jusqu'au potentiel final, et à mesurer le courant faradique correspondant.

Cette technique nécessite l'utilisation d'une cellule électrochimique munie d'un montage à trois électrodes :

- La contre-électrode est un fil de platine.
- L'électrode de référence est une électrode au calomel saturé (ECS) séparée du milieu réactionnel par une allonge contenant une solution de dichlorométhane saturée en tétrafluoroborate de tétrabutylammonium.
- L'électrode de travail est une électrode de Pt de 1,6 mm de diamètre (Bioanalytical Systems), préalablement polie avec de l'alumine 0,1 μm et passée aux ultrasons 10 minutes dans l'eau, puis dans de l'alcool éthylique absolu.

Toutes les mesures ont été réalisées à l'aide d'un potentiostat μ -Autolab III (Metrohm) connecté à un ordinateur. Le potentiostat contrôle le potentiel d'électrode c'est-à-dire la tension entre l'électrode de travail et la référence et mesure le courant qui passe entre l'électrode de travail et la contre-électrode. En effet, dans un tel montage, le courant passe uniquement entre l'électrode de travail et la contre-électrode. On évite ainsi de faire passer un courant dans l'électrode de référence ce qui pourrait entraîner une variation du potentiel imposé. Le potentiostat est relié à un système informatique qui enregistre les données en fonction du temps et les analyse à l'aide du logiciel NOVA 1.7. Ce dispositif permet de tracer une courbe, le voltampérogramme (ou voltamogramme) représentant le courant mesuré en fonction du potentiel imposé à l'électrode de travail.

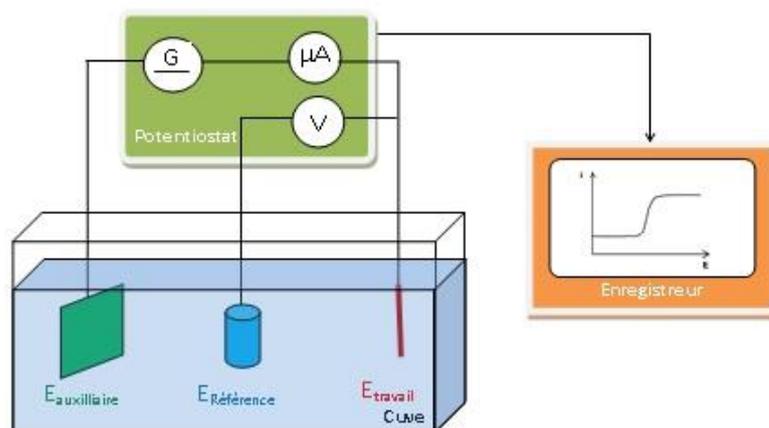


Figure 2 Dispositif expérimental pour des mesures de voltampérométrie

2.2 Electrolyses à potentiel contrôlé

Les électrolyses ont été réalisées dans une cellule comportant un montage à trois électrodes :

- La contre-électrode est un fil de platine plongé dans une allonge contenant une solution de dichlorométhane avec 0,1 M de tétrafluoroborate de tétrabutylammonium afin de séparer le compartiment anodique du compartiment cathodique.
- L'électrode de référence est une électrode au calomel saturé (ECS) séparée du milieu réactionnel par une allonge contenant une solution de dichlorométhane saturée en tétrafluoroborate de tétrabutylammonium.
- L'électrode de travail est une grille de platine de grande surface.

Une préélectrolyse à -1.5V est réalisée jusqu'à l'obtention d'un courant inférieur à 0.1 mA dans le but de supprimer les impuretés du solvant. L'électrolyse est contrôlée par coulométrie à l'aide d'un intégrateur placé dans le circuit de la contre-électrode, qui va mesurer la quantité d'électricité Q consommée. Cette dernière est proportionnelle au nombre de moles de produit électrolysées, N selon la loi de Faraday

$$Q = nFN$$

Avec n, le nombre d'électrons mis en jeu dans la réaction rédox, F constante de faraday (96500 C).

2.3 Techniques spectroélectrochimiques

Pour réaliser les études spectroélectrochimiques la cuve de spectroélectrochimie de trajet optique 1 mm a été utilisée (Figure 3)



Figure 3 : Dipositif de spectroélectrochimie

Cette cellule est constituée d'une grille de platine de très faible épaisseur qui sert d'électrode de travail, d'une référence Ag/AgCl 3M NaCl, et d'un fil de platine servant de contre électrode. Les études spectroélectrochimiques ont été réalisées grâce à un ensemble se composant des éléments suivants :

Une source de lumière : lampe au xénon d'une puissance de 150 W nous permettant de travailler à des longueurs d'onde variant de 200 à 700 nm. La lumière est acheminée par fibre optique jusqu'au shutter. Ce dernier est commandé par le logiciel de mesure et permet de couper le faisceau optique lorsque la mesure est terminée.

Le faisceau lumineux est acheminé par fibres optiques. Il traverse la chambre de réaction et repart de l'autre côté pour être analysé grâce à un spectrophotomètre à réseau de diodes, KINSPEC II/ MMS-16 VIS (BIOLOGIC), comprenant 256 barrettes de diodes qui permettent d'enregistrer jusqu'à un spectre toutes les 0,8 ms. Il est piloté par ordinateur grâce au logiciel Bio-Kine.

Il est nécessaire de régler en premier le spectromètre en enregistrant un spectre sans lumière (« dark »), avant de tracer le spectre du CH_2Cl_2 avec l'électrolyte support (Bu_4NBF_4 0,1M) comme référence, et finalement, le spectre du composé étudié.

Conclusion générale

Une nouvelle méthode de synthèse des phosphines secondaires boranes dérivées d'amino acides ou de dipeptides, et leurs applications pour la préparation de ligands et le greffage du fullerène, est présentée dans ce manuscrit.

Dans le premier chapitre, la synthèse de phosphines secondaires boranes est décrite par alkylation de phosphines primaires dans des conditions d'un transfert de phase en présence de carbonate de césium et de bromure de tétrabutylammonium. Les phosphines secondaires boranes dérivées d'amino esters et de dipeptides protégés sur l'azote et l'ester sont obtenues sans racémisation avec des rendements atteignant 98%. Les phosphines secondaires boranes ainsi préparées sont des précurseurs clés pour la préparation de mono et diphosphines tertiaires d'amino acides par une seconde alkylation. Ces dernières sont obtenues avec des rendements atteignant 70% et se révèlent être un des premiers exemples de diphosphines greffées par une liaison P-C sur la chaîne latérale d'un amino acide. Les mono et diphosphines ont pu être saponifiées pour obtenir l'amino acide carboxylique libre correspondant, permettant ainsi d'envisager leur greffage sur un peptide.

D'un autre côté, les mono et diphosphines libres ont été utilisées pour préparer les complexes de platine correspondants. Dans le cas de la diphosphino amino ester, un complexe de cis platine a été préparé avec 60% de rendement, et ses propriétés cytotoxiques ont été testées sur des lignées cellulaires ovariennes cancéreuses A2780, au laboratoire du Pr A. Casini à Groningen. Cette étude a permis de déterminer un IC 50 de 13.3 μM qui est une valeur intéressante, mais plus élevée que celle du cis platine qui a un IC 50 de 1.9 μM dans les mêmes conditions. Néanmoins, il apparaît qu'il est maintenant possible de synthétiser une nouvelle classe de complexe cis platine portée par la chaîne latérale d'un amino acide, et ce résultat permet d'envisager leur couplage avec des peptides de transport ou de reconnaissance afin d'avoir des traitements ciblés.

Enfin, les mono et diphosphines dérivées d'amino acides ont été testées en catalyse d'allylation et d'hydrogénation asymétrique catalysées par des complexes de palladium et de rhodium. Les inductions asymétriques obtenues sont faibles (< 20% d'excès énantiomérique) et ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de telles structures chélatantes avec un bras amino acide. Néanmoins, comme ces essais ont été réalisés avec des mélanges de stéréoisomères car la chiralité sur le phosphore n'est pas contrôlée, il serait donc intéressant de pouvoir séparer ces différents stéréoisomères pour connaître l'apport de chacun des centres de chiralité et finalement du bras chélatant sur l'induction asymétrique.

Dans le second chapitre, les dérivés phosphines secondaires boranes d'amino acides et de peptides ont été utilisés pour le greffage du fullerène, par formation de liaison phosphore carbone. Le principe du greffage repose sur une hydrophosphination nucléophile du fullerène dans les conditions d'un transfert de phase en présence de carbonate de césium et de bromure de tétrabutylammonium. L'intérêt de ces

conditions résident dans le fait que la réaction se produit dans un mélange de dichlorométhane et de toluène qui permet de faire réagir le fullerène sans une trop grande dilution. Le rendement des amino esters et dipeptides greffés au fullerène atteint 80 et 76% de rendement respectivement. L'étude de la déprotection des groupements amino esters a montré qu'il était difficile de faire de telles réactions en présence du substituant fullerène attaché à l'atome de phosphore. L'étude électrochimique du dérivé fullerène d' amino ester de benzyle, a également permis d'établir que ce composé se décomposait par électrolyse avec coupure de la liaison P-C, pour donner la formation du fullerène libre et de la phosphine secondaire borane amino ester.

Il ressort donc de ces résultats, qu'il est préférable de greffer le fullerène en dernier sur les dérivés amino acides ou dipeptides afin d'éviter les réactions secondaires ou des difficultés de purification du fait de la mauvaise solubilité des dérivés fullerène. Cette stratégie est illustrée pour le greffage direct du fullerène sur des dipeptides porteurs de fonction acide carboxylique libre et qui sont isolés avec des rendements atteignant 44%.

En conclusion, il a été montré dans ce travail que la réaction de phosphination dans les conditions d'un transfert de phase s'avère une excellente méthode pour la synthèse de mono et diphosphines dérivées d' amino acides ou de dipeptides et pour le greffage du fullerène sur cette famille de biomolécules.

Synthèse de mono et diphosphines dérivées d'acides aminés ou de peptides, appliquées en chimie de coordination et pour le greffage du fullerène C₆₀

La synthèse de phosphines secondaires borane dérivées d'acides aminés ou de dipeptides, et leur application pour la préparation de ligands ou le greffage du fullerène, est décrite. Elle se fait sans racémisation avec des rendements atteignant 98%, par alkylation de phosphines borane primaires avec un dérivé γ -iodo aminoacide, dans les conditions de transfert de phase. Les diphosphines tertiaires dérivées d'acides aminés, obtenues après une seconde alkylation avec des rendements atteignant 70%, sont parmi les premiers exemples de diphosphines greffées par une liaison P-C sur la chaîne latérale d'un aminoacide. Les mono et diphosphines dérivées d'acides aminés ont été testées en catalyse d'allylation ou d'hydrogénation asymétriques catalysées par des complexes de palladium ou de rhodium. D'un autre côté, un complexe de *cis* platine a été préparé à partir d'une diphosphine dérivée d'un aminoester. Ses propriétés cytotoxiques ont été testées sur des lignées cellulaires ovariennes cancéreuses A2780. Dans une seconde partie les phosphines secondaires borane d'acides aminés et de peptides ont été utilisées pour le greffage du fullerène, par hydrophosphination en transfert de phase. L'étude électrochimique du dérivé fullerène d'aminobenzyloxy, a permis d'établir que ce composé se décomposait par électrolyse, avec coupure de la liaison P-C, pour libérer le fullerène et la phosphine secondaire borane aminoester. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour la chimie des dérivés phosphines ou fullerène d'acides aminés et de peptides.

Synthesis of mono and diphosphine amino acid and peptides derivative applied for coordination chemistry and grafting fullerene

The synthesis of secondary phosphine borane amino acids or dipeptides and their applications for the preparation of chiral ligands or for the grafting of fullerene, is described. These compounds were synthesized in good yield (up to 98%) without racemization. The principle of the synthesis is based on the alkylation of primary phosphine borane with a γ -iodo amino acid using phase transfer conditions. Tertiary diphosphine amino acids are obtained with 70% yield after a second alkylation. These compounds are one of the first examples of diphosphine grafted with a P-C bond on the side chain of amino acid. First of all, mono and diphosphine amino acid derivatives were used in asymmetric allylic substitution with palladium precursor or in asymmetric hydrogenation with rhodium precursor. In another hand, a *cis* platinum complex was synthesized with 60% yield from the diphosphine amino acid derivative. The cytotoxic properties of this complex were tested against human ovarian carcinogenic cell lines A2780. In the second part, the secondary phosphine borane amino acids and peptides have been used for grafting fullerene C₆₀ by hydrophosphination using phase transfer conditions. The electrochemical study of the fullerene amino benzyl ester derivative has shown the cleavage of the P-C₆₀ bond by electrolysis, affording the free fullerene and the secondary phosphine borane amino ester moiety. This work opens new perspectives for the chemistry of fullerene and phosphine derivatives of amino acids and peptides.

Mots Clés:

Phosphines secondaires
Alkylation
Transfert de phase
Diphosphines
Catalyse asymétrique
Cytotoxicité
Hydrophosphination du fullerène
Electrochimie

Keywords:

Secondary Phosphine
Alkylation
Phase transfer condition
Diphosphine
Asymmetric catalysis
Cytotoxicity
Fullerene by hydrophosphination
Electrochemistry