

**SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE
NOUVELLES ALCOXYAMINES ACTIVABLES
POUR LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME**

Thèse

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES CHIMIQUES

Spécialité : Chimie Organique

Ecole Doctorale des Sciences Chimiques ED 250

Présentée et soutenue publiquement par

Paulin Nkolo

Le 27 septembre 2017

JURY

Dr. G. Audran	Professeur, Université d'Aix-Marseille	<i>Directeur de thèse</i>
Dr. P. Brémond	Maître de conférences, Université d'Aix-Marseille	<i>Co-directeur de thèse</i>
Dr. R. Bikanga	Maître de conférences, Université de Masuku (Gabon)	<i>Examineur</i>
Dr. J. B. Bongui	Maître de conférences, Université de Masuku (Gabon)	<i>Rapporteur</i>
Dr. E. Duñach	Directrice de recherche au CNRS, Université de Nice-Sophia-Antipolis	<i>Rapporteur</i>
Dr. J. Simaan	Directrice de recherche au CNRS, Université d'Aix-Marseille	<i>Examineur</i>

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Radicalaire (UMR CNRS 7273) sous la direction du Professeur Gérard Audran et du Docteur Paul Brémond.

Je remercie tout particulièrement le Professeur Gérard Audran et le Docteur Paul Brémond pour la confiance témoignée en acceptant de diriger mes travaux de thèse. Je tiens à remercier le Professeur Gérard Audran pour son dynamisme et sa motivation qui m'ont souvent permis de surmonter les moments difficiles de ce travail ainsi que pour les nombreuses discussions scientifiques et parfois philosophiques que nous avons eues. Je remercie Gérard et Paul pour m'avoir enseigné les techniques du laboratoire avec précision et pédagogie.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir fait bénéficier de votre culture scientifique et de votre rigueur intellectuelle au cours de ces trois années.

Je tiens à remercier l'équipe CRAB de m'avoir accueilli. Ces trois années passées à vos côtés durant lesquelles votre soutien et votre disponibilité m'ont été bénéfiques. Je tiens aussi à remercier cette équipe pour l'ensemble des moyens qui ont été mis à ma disposition pendant ces trois années de recherche

Je remercie le Professeur Sylvain Marque pour sa disponibilité, son écoute, son expérience et ses conseils avisés qui m'ont permis de progresser et de m'enrichir à la fois au niveau scientifique et personnel tout au long de cette thèse.

Je remercie également le Professeur Emérite Maurice Santelli pour ses conseils et le Docteur Valérie Roubaud pour les calculs de chimie théorique qu'elle a réalisés pour obtenir une meilleure connaissance dans la compréhension de mes résultats.

Je tiens particulièrement à remercier Joris et Silas pour leur travail de stage sur les alcoxyamines contenant le motif pyridine activables par protonation.

Je remercie le Docteur Nicolas Vanthuyne pour les séparations par HPLC, le Docteur Michel Giorgi pour l'analyse par diffraction des rayons X, le Docteur Valérie Monnier et Christophe Chendo pour les analyses de spectrométrie de masse exacte.

Je remercie aussi l'Agence Nationale des Bourses du Gabon pour le financement de ma thèse.

Je remercie également le Docteur Didier Gigmes pour la mise à disposition de la RPE et Patrick Bernasconi pour son aide technique durant ces trois années.

Je tiens également à remercier les doctorants, Tataye et Tung, ainsi que les post-doctorants, Toshihide, Marvin, Indranil, Jean-Patrick, Dimitri et Aleksandr pour la bonne ambiance qu'ils ont apportée au sein de l'équipe et je leur souhaite bon courage pour la suite de leurs carrières. Je remercie aussi les anciens doctorants de l'équipe : Lionel, Fanny, Stéphanie et Matisse.

Je tiens à remercier mes amis Edouard, Yannick, Tataye, Wulfran, Boris, Olivier, et Matisse, pour tous les bons moments passés ensemble. Sachez que vous êtes ma seconde famille.

Enfin, je dédicace ce travail à mes parents et à ma famille. Sans leur présence et leurs encouragements quotidiens, je n'aurai jamais atteint mes objectifs.

J'adresse l'expression de ma profonde gratitude aux autres membres de Jury.

Madame Elisabet Duñach

Directrice de recherches au CNRS, Université de Nice-Sophia-Antipolis

Madame Jalila Simaan

Directrice de recherches au CNRS, Université d'Aix-Marseille

Monsieur Jean-Bernard Bongui

Maître de conférences, Université des sciences et techniques de Masuku (Gabon)

Monsieur Raphaël Bikanga

Maître de conférences, Université des sciences et techniques de Masuku (Gabon)

pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.

Sommaire

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LES NITROXYDES	6
1-STRUCTURE	7
2-SYNTHESE	11
3-APPLICATIONS	14
3-1-En polymérisation	14
3-2-En synthèse organique.....	15
3-3-En polarisation dynamique nucléaire	17
CHAPITRE II : ALCOXYAMINES	18
1-STRUCTURE	19
2-SYNTHESE	20
3-APPLICATION	24
3-1-Comme amorceurs de polymérisation	24
3-2-Comme agents théranostiques.....	26
4-PROPRIETES.....	27
a-Effets influençant l'homolyse des alcoxyamines.....	27
a-1-Influence du fragment alkyle	27
a-2-Influence du fragment nitroxyde	28
a-3-Influence du solvant.....	29
a-4-Réactions secondaires.....	29
b-Détermination de la constante de vitesse d'homolyse k_d et de l'énergie d'activation.....	30
CHAPITRE III : SYNTHESE D'ALCOXYAMINES 1,3-DICARBONYLEES.....	35
1-BIBLIOGRAPHIE	36
2-OBJECTIFS.....	37
3-SYNTHESE	38
a-Synthèse du SG1.....	38
b-Synthèse d'alcoxyamines cibles	38
3-ETUDES CINETIQUES	42
a-Résultats et discussions.....	42
a-1-Résultats des mesures cinétiques en milieu aqueux et en milieu organique des alcoxyamines basées sur TEMPO	42
a-2-Effet du solvant	43
a-3-Résultats des mesures cinétiques en milieu aqueux et organique des alcoxyamines basées sur le SG1.....	45

a-4-Effet stérique du nitroxyde SG1	46
Conclusion	48
CHAPITRE IV : SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES MONO-PYRIDINE	49
1-BIBLIOGRAPHIE	50
2-OBJECTIFS	53
3-SYNTHESE	54
a-Synthèse de l'alcoxyamine 61	54
a-1-Analyse rétrosynthétique.....	54
a-2-Protection de 2-(pyridin-2-yl)ethanol	54
a-3-Bromation radicalaire en position benzylique	55
a-4-Synthèse d'alcoxyamines cibles 60.	56
a-5-Synthèse d'alcoxyamines cibles 61	57
a-6-Détermination des configurations relatives	58
b-Synthèse des molécules 58 et 59	59
b-1-Analyse rétro-synthétique	59
b-2-Protection de 2-(pyridin-2-yl)ethanamine.....	59
b-3-Bromation radicalaire en position benzylique.....	60
b-4-Synthèse de l'alcoxyamine 58.....	60
b-5-Synthèse de l'alcoxyamine cible 59	61
b-6-Détermination des configurations relatives	62
4-ETUDES CINÉTIQUES	63
a-Résultats et discussions.....	63
a-1-Détermination du pKa.....	63
a-2-Effet de la protonation.....	66
a-3-Effet de la liaison hydrogène intramoléculaire.....	71
a-4-Effet de la protonation de l'amine primaire	72
a-5-Effet de la protonation du cycle pyridine.....	72
a-6- Effet de la protonation du cycle pyridinique et de l' amine primaire	74
a-7- Effet de la complexation	75
Conclusion	76
CHAPITRE V : SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES BI-PYRIDINES	77
1-BIBLIOGRAPHIE	78
2-OBJECTIF.....	79
3-SYNTHESE D'ALCOXYAMINES BIPYRIDINIQUES.....	80

a-Synthèse de l'acoxamine 80	80
a-1-Analyse rétro-synthétique	80
a-2-Couplage d'un groupement vinyle	81
a-3-Hydrogénation de la liaison double vinylique	83
a-4-Bromation radicalaire en position benzylique	83
a-5-Synthèse de l'alcoxyamine cible 80.....	83
a-6-Etude de la complexation de l'alcoxyamine 80	84
b-Synthèse de l'alcoxyamine 81	87
b-1-Analyse rétro-synthétique	87
b-2-Synthèse de la N-oxyde de bipyridine	87
b-3-Nitration de la N-oxyde de bipyridine	88
b-4-Substitution du groupement nitro	89
b-5-Réduction du N-oxyde	90
b-6-Couplage d'un groupement vinyle.....	91
b-7-Synthèse de l'alcoxyamine cible 81	91
b-8-Réactions de complexation.....	92
3-ETUDES CINETIQUES	93
a-Résultats et discussions.....	93
a-1-pKa des alcoxyamines 80 et 81	93
a-2-Résultats et discussions des mesures cinétiques en milieu aqueux des alcoxyamines bipyridines.	96
a-3- Effet de la protonation du noyau bipyridine.....	98
a-4- Effet de la position 6 et 4	98
c-5- Effet de la complexation sur l'alcoxyamine 80.....	99
c-6- Effet de la complexation sur l'alcoxyamine 81.....	100
a-7- Résultats des mesures cinétiques in situ	100
Conclusion	102
CHAPITRE VI : SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES TER-PYRIDINES	103
1-BIBLIOGRAPHIE	104
2-OBJECTIFS.....	105
3-SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES AYANT UNE STRUCTURE TER-PYRIDINIQUE	106
a-Synthèse de l'alcoxyamine 105	106
a-1-Analyse rétro-synthétique	106
a-1-Formation du dérivé trifluorométhanesulfonate	107

a-2- Couplage d'un groupement vinyle	107
a-2-Hydrogénation de la liaison double vinylique.....	108
a-3-Bromation radicalaire en position benzylique.....	108
a-4-Synthèse de l'alcoxyamine cible 105.....	108
a-5-Synthèse de l'alcoxyamine cible 107.....	109
a-6-Synthèse de l'alcoxyamine 108.....	112
a-7-Synthèse de l'alcoxyamine 109.....	112
4-ETUDES CINÉTIQUES	113
a-Résultats et discussions.....	113
a-1-pKa des alcoxyamines 105	113
a-2-Résultats et discussions des mesures cinétiques en milieu aqueux des isomères de l'alcoxyamine ter-pyridine.....	115
a-3- Effet de la protonation du noyau ter-pyridine.....	117
a-4- Effet de la complexation du noyau ter-pyridine	118
a-5- Résultats des mesures cinétiques in situ	120
Conclusion	122
CONCLUSION GENERALE	123
<i>PARTIE EXPERIMENTALE</i>	128
Annexes	159

INTRODUCTION

La chimie thérapeutique englobe la synthèse organique, l'activité biologique et les mécanismes responsables de cette activité biologique. La compréhension des mécanismes responsables de l'activité biologique est devenue un point-clé pour la conception et la préparation de nouveaux médicaments.

De nos jours, contrairement aux idées reçues, les radicaux libres ne sont pas des espèces indésirables. Le corps humain en produit environ 250 g/j à travers une réaction secondaire couplée à la respiration de la chaîne respiratoire mitochondriale *via* le dioxygène, qui fait l'objet d'une réduction monovalente, accompagnée d'une production du radical anion surperoxyde.^{1,2} Plusieurs autres processus biologiques et enzymatiques conduisent à la formation de radicaux libres dans les cellules.³



Schéma 1 : réaction secondaire de respiration mitochondriale

Il a été démontré que les radicaux libres sont un atout majeur pour lutter contre certaines pathologies telles que le cancer....., ces derniers étant produits en un point précis de l'organisme et de manière spécifique permettent de provoquer un stress oxydant conduisant à la lyse des cellules ou des tissus endommagés dans ce milieu. Le ciblage des tissus malades est nécessaire afin de réduire de façon importante les doses de drogues administrées et les effets secondaires.

La compréhension du mécanisme d'activation est capitale. Les travaux sur le paludisme de Meunier montrent que l'hémoglobine est attaquée par *plasmodium falciparum* *via* sa gamme d'enzymes après transmission à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre Anophèle.⁴ L'hémoglobine est une macromolécule constituée de 4 chaînes protéiques, chacune étant liée à un hème contenant un ion ferreux Fe(II) (figure 1).

¹ C. Vergely, A. Tabard, V. Maupoil, L. Rochette. *Free Radic Res.* **2001**, 35, 475.

² N. S. Dhalla, A. Elmoselhi, T. Hata and N. Makino. *Cardiovasc Res.* **2000**, 47, 446.

³ B. P. Soule, F. Hyodo, K. Matsumoto, N. L. Simone, J. A. Cook, M. C. Krishna, J. B. Mitchell. *Free Radical Biology & Medicine.* **2007**, 42, 1632.

⁴ A. Robert, Y. Coppel, B. Meunier. *Chem. Commun.* **2002**, 414.

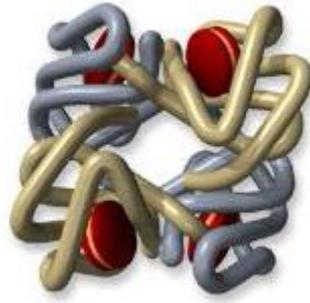
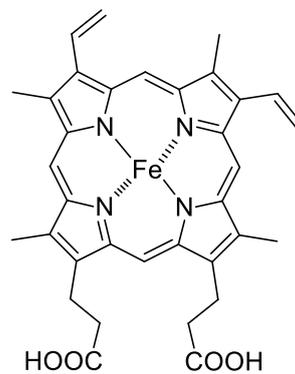


Figure 1 : structure de l'hémoglobine

La dégradation de l'hémoglobine par *plasmodium falciparum* conduit à la libération d'ions Fe(II).⁵



1

Figure 2 : structure de l'hème

L'artémisinine est un médicament de choix pour lutter contre le paludisme et son mode d'activation a été élucidé en partie. La liaison peroxyde de l'artémisinine **2** subit une coupure homolytique sous l'influence d'un ion Fe(II) provenant de l'hème libéré par le parasite après digestion de l'hémoglobine. Le radical alcoxyle résultant **3** se réarrange en radical alkyle **4**. Celui-ci déclenche ensuite l'apparition d'un stress oxydatif, toxique pour le plasmodium.⁶

⁵ S. E. Francis, D. J. Jr. Sullivan, D.E. Goldberg. *Hemoglobin metabolism in the malaria parasite Plasmodium falciparum*. *Annu. Rev. Microbiol.* **1997**, 51, 97.

⁶ G. H. Posner, C. H. Oh, D. Wang, L. Gerena, W.K. Milhous, S. R. Mechnick, W. Asawamahasadka. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1256.

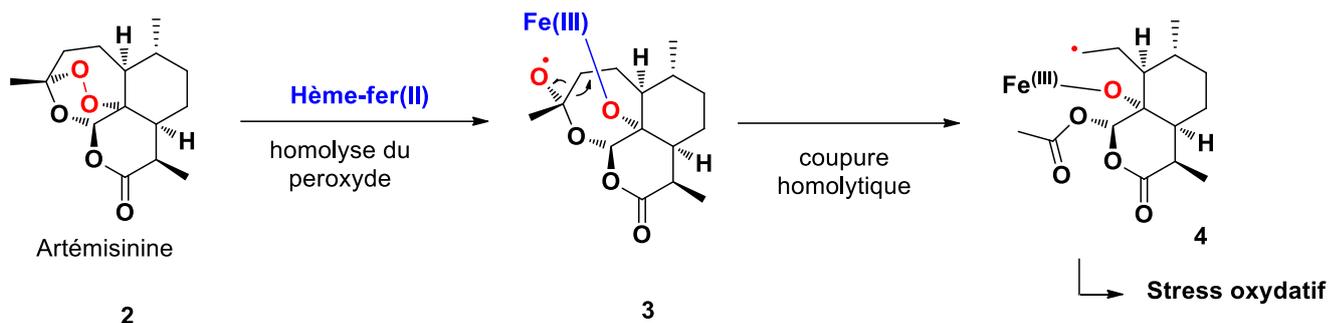
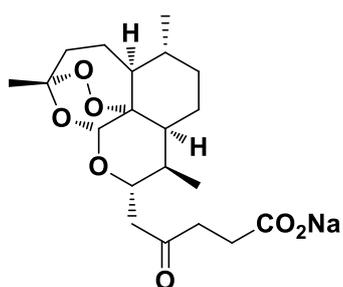
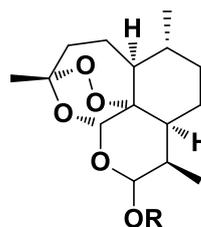


Schéma 2 : mécanisme d'activation de l'artémisinine

Les molécules dérivées de l'artémisinine reposent sur le même mode d'activation du cycle trioxane par les ions métalliques $Fe^{(II)}$. Parmi ces dérivées on peut citer : l'artésunate, l'artéméther, l'artééther et la dihydroartémisinine.



Artésunate de sodium



R = Me : Artéméther
Et : Artééther
H : Dihydroartémisinine

Figure 3 : Dérivés de l'artémisinine

Un thème de recherche du laboratoire est le développement d'alcoxyamines. Ces molécules ont la capacité de s'homolyser en donnant deux radicaux : un radical nitroxyde et un radical alkyle. Ce dernier peut déclencher un stress oxydatif comme l'artémisinine et générer une activité thérapeutique.

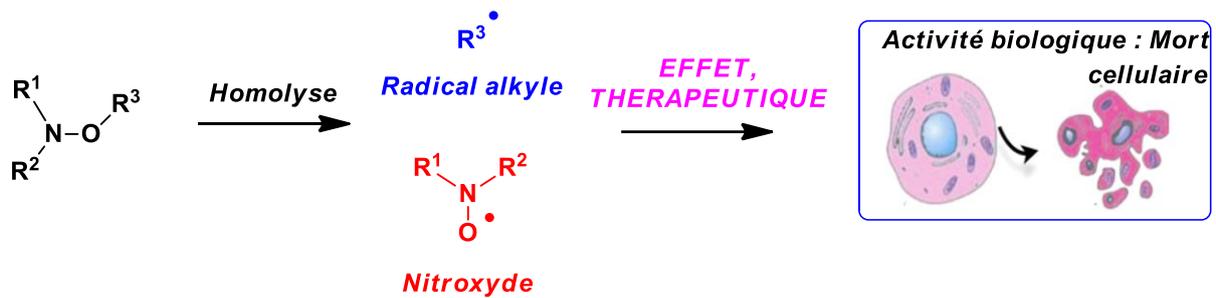


Schéma 3 : usage des alcoxyamines à visée thérapeutique

Actuellement, notre équipe utilise les alcoxyamines comme agents théranostiques, pour le diagnostic et le traitement de cellules cancéreuses *in vivo*. Pour cet usage, le radical nitroxyde permet la visualisation des milieux contenant des cellules cancéreuses par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Le radical alkyle permet la lyse des cellules cancéreuses par stress oxydatif. Dans le cadre de ces travaux, l'activité biologique des alcoxyamines *via* les radicaux alkyles sera utilisée pour lutter contre le paludisme. L'objectif est de préparer des alcoxyamines dont l'homolyse peut être activée par des ions métalliques, de manière analogue au mécanisme d'activation de l'artémisinine.

Notre objectif est donc de développer des nouvelles alcoxyamines s'homolysant après complexation par un métal en espèces radicalaires. Ces espèces radicalaires permettront de créer des désordres biologiques jusqu'à l'obtention de la mort du parasite.

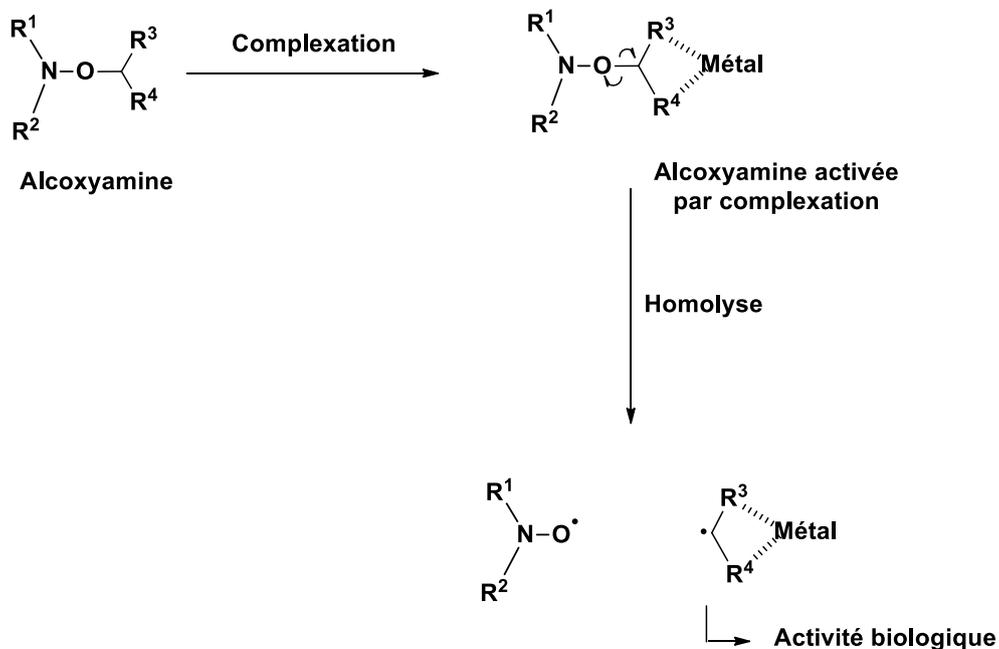


Schéma 4 : mécanisme d'activation d'une alcoxyamine

Dans ce manuscrit, nous montrerons que l'usage des alcoxyamines comme molécules activables dotées d'une activité biologique est possible. De ce fait, plusieurs structures différentes d'alcoxyamines seront décrites et feront l'objet d'études cinétiques. Les molécules posséderont des groupements spécifiques sur le fragment alkyle afin de réaliser des réactions d'activation pour une production rapide et ciblée de radicaux alkyles.

Pour cela, les quatre structures A, B, C et D seront développées.

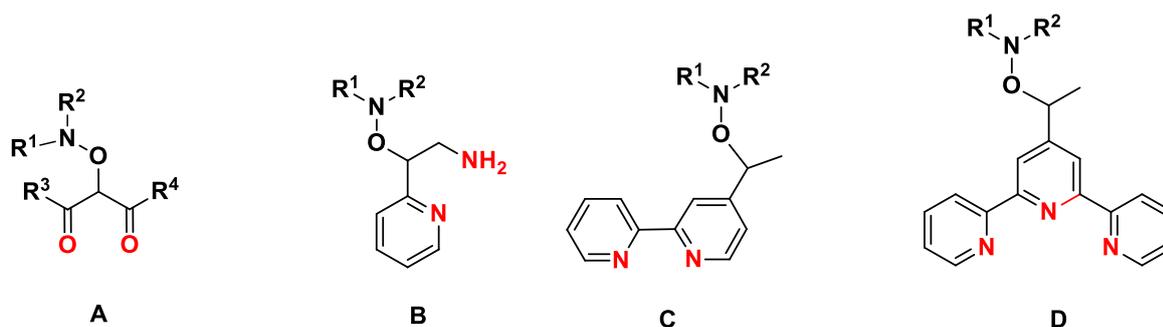


Figure 4 : structures de molécules synthétisées au cours de ce travail

Ce manuscrit sera organisé en six parties.

- Les deux premières parties seront consacrées à des généralités sur les nitroxydes et les alcoxyamines.
- Dans les quatre parties suivantes, nous présenterons successivement la synthèse et l'étude cinétique d'homolyse des différentes familles d'alcoxyamines A, B, C et D.

CHAPITRE I : LES NITROXYDES

1-STRUCTURE

Une alcoxyamine s'homolyse en un radical alkyle et un radical nitroxyde. En l'absence de piège radicalaire, cette réaction est réversible.

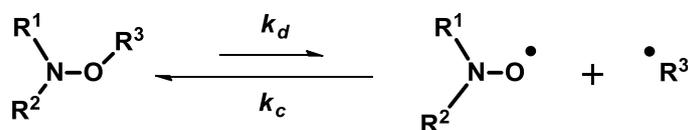


Schéma 5 : homolyse d'une alcoxyamine

Les nitroxydes sont des composés de structure générale $R^1R^2NO\cdot$.

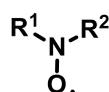


Figure 5 : structure générale d'un nitroxyde

Les nitroxydes sont des radicaux neutres se présentant sous deux formes mésomères limites (schéma 6).

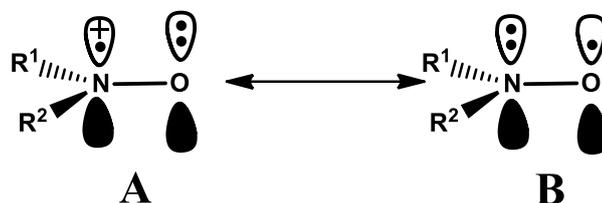


Schéma 6 : Formes mésomères d'un nitroxyde

La liaison N-O des nitroxydes est une liaison π à 3 électrons, dans laquelle l'électron non apparié se trouve dans l'orbitale moléculaire antiliante π^*N-O .⁷ Les nitroxydes présentent une liaison N-O de longueur comprise entre 1,26 Å et 1,28 Å tandis qu'une liaison N-O simple a une longueur de 1,44 Å et que la liaison N=O a une longueur de 1,20 Å.

⁷ A. Rassat and P. Rey. *Tetrahedron*. **1973**, 29, 1603.

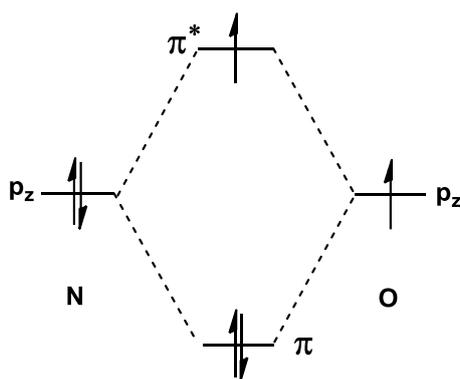


Figure 6 : Diagramme d'énergie de la liaison N-O

Il est naturel de penser que deux radicaux en solution peuvent dimériser. Cette réaction n'est pas favorisée pour les nitroxydes. En effet, pour qu'elle se produise, il faut que le produit de la réaction soit plus stable que les réactifs.

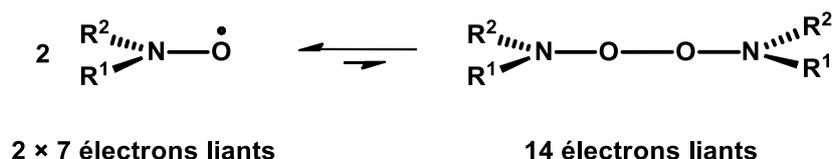


Schéma 7 : Dimérisation d'un nitroxyde

Par contre, la formation de la liaison peroxy par dimérisation des nitroxydes ne conduit pas à une augmentation du nombre d'électrons liants (schéma 7)

La stabilité des nitroxydes est un paramètre important pour leurs multiples applications.

En 1961, Hoffmann *et al* ont montré que des radicaux nitroxydes ayant une importante gêne stérique à proximité de l'électron célibataire augmente la stabilité du nitroxyde.⁸ Par exemple, des nitroxydes encombrés tels que : le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-*N*-Oxyl (TEMPO) (5), le 2,2,5,5-tétraméthyl pyrrolidine-*N*-oxyl (6) et le *N-tert*-butyl-1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl *N*-oxyl (SG1) (7) sont très stables (figure 7).

⁸ A. K. Hoffmann and A.T. Henderson. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4672.

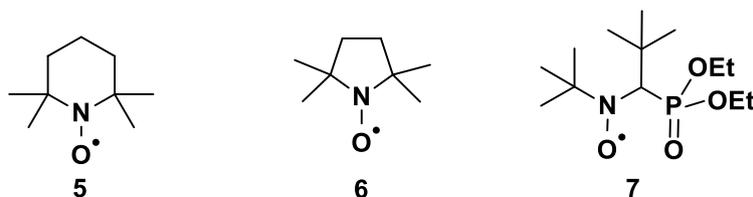


Figure 7 : Exemples de nitroxydes stables.

La molécule **5** (TEMPO) est une molécule utilisée en synthèse organique comme agent d'oxydation.

Les nitroxydes possédant un atome d'hydrogène en position α de la fonction nitroxyde sont en général instables. En effet, ces nitroxydes peuvent se dismuter selon la réaction suivante.

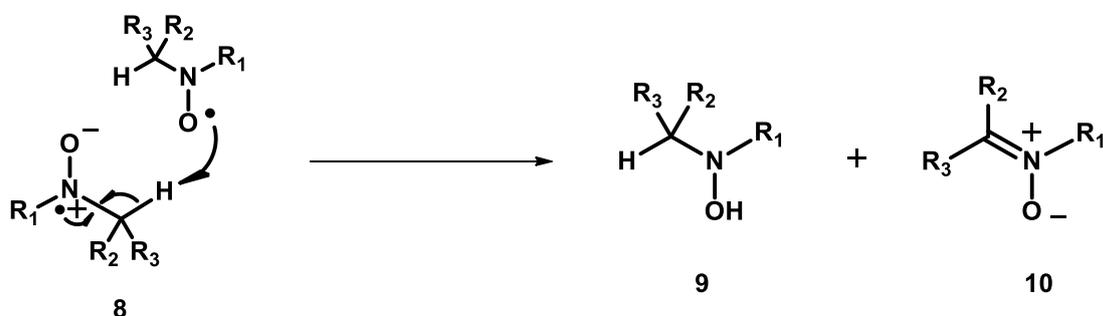


Schéma 8 : Dismutation d'un nitroxyde présentant un hydrogène en α

Cependant dans cette famille le nitroxyde **7** est très stable. En effet, l'encombrement stérique est important et la liaison C-H est placée dans le plan nodal du système π de la fonction nitroxyde de façon à limiter le chevauchement des liaisons C-H et N-O formant l'angle dièdre (figure 8) et empêchant ainsi toute réaction de dismutation.⁹ Arkema produit à l'échelle industrielle ce nitroxyde utilisé dans la chimie des polymères.

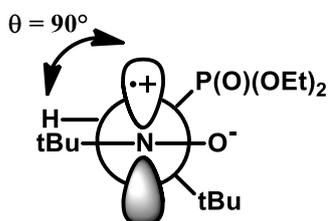


Figure 8 : Stabilité du nitroxyde 3

⁹ M. Amar, S. Bar, A. M. Iron, H. Toledo, B. Tumanskii, L. J. W. Shimon, M. Botoshansky, N. Fridman and A. M. Szpilman. *Nat. Commun.* **2015**, 1.

Ainsi plusieurs nitroxydes possédant un atome d'hydrogène en position α ont été synthétisés¹⁰⁻¹² :

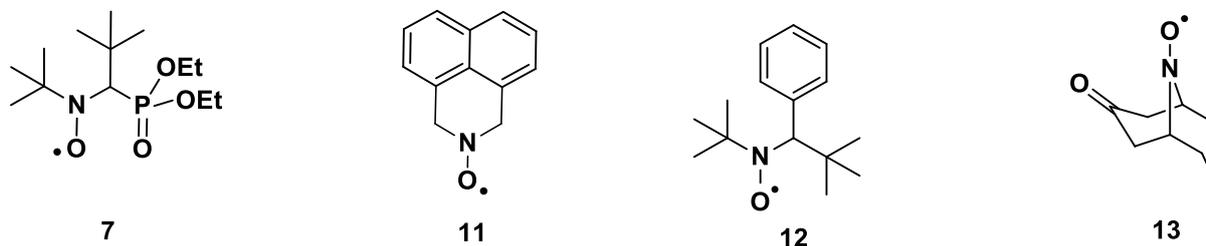


Figure 9 : Nitroxydes α hydrogénés

¹⁰ S. Grimaldi, F. Le Moigne, J. P. Finet, P. Tordo, P. Nicol, M. Plechot. *PCT Int. Appl.* **1996**, WO 96 / 24620

¹¹ M. Iwamura, N. B. Inamoto. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 703.

¹² M. Hombrouck, J. A. Rassat. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 433.

2-SYNTHESE

En 1845, le premier nitroxyde, le sel de Fremy, a été obtenu par oxydation du disulfonate de potassium hydroxylamine par le dioxyde de plomb.¹³ (schéma 9)

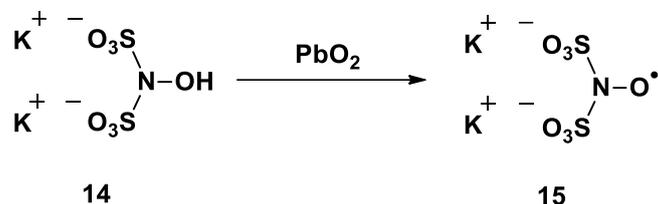


Schéma 9 : synthèse du sel de Fremy

En 1958, Kuhn et Blau ont synthétisé le biradical **17** par oxydation du *N*-oxyde de benzimidazole **16** avec l'oxygène et également par oxydation avec l'eau oxygénée du 2,2'-dibenzimidazole **18** d'autre part. (schéma 10)

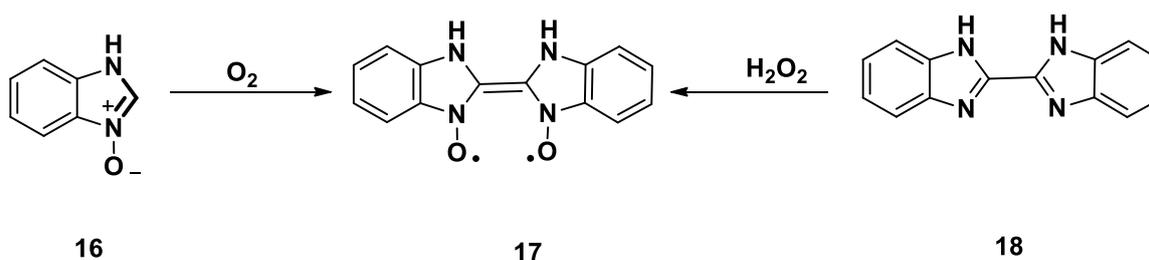


Schéma 10 : Synthèse d'une espèce biradicalaire proposée par Kuhn et Blau

¹³ Fremy. *Ann. chim. Phys.* **1845**, 15, 459.

En 1962, Buchachenko a reporté des travaux sur la synthèse de nitroxydes en faisant réagir des radicaux peroxydes avec des amines secondaires (schéma 11) :



Schéma 11 : Méthode de synthèse de Buchachenko

Cette méthodologie a permis d'isoler plusieurs nitroxydes tels que le 2,2,4-triméthyl-dihydroquinoline nitroxyde **19** et le diphenylguanidine nitroxyde **20** (figure 10).

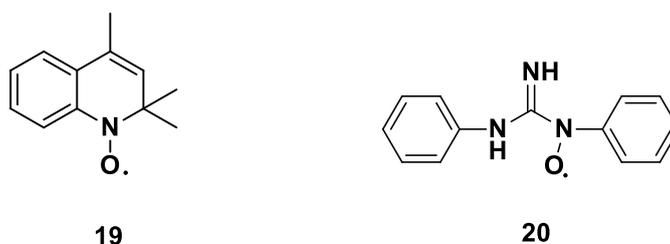


Figure 10 : nitroxyde isolés par la méthodologie de Buchachenko

Actuellement il existe 4 principales méthodes de synthèse de nitroxydes (schéma 12).

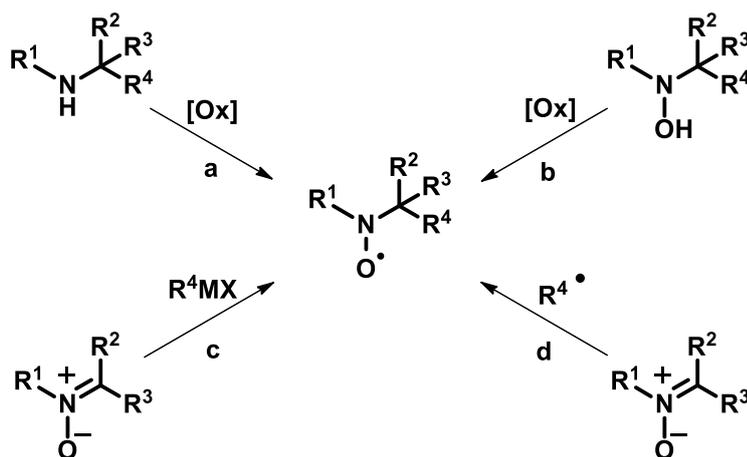


Schéma 12 : Voies de synthèse des nitroxydes

La méthode (a) demeure la plus couramment utilisée pour la synthèse de nitroxydes. Elle met en œuvre l'oxydation d'une amine secondaire. L'oxydant le plus utilisé est l'acide *meta*-chloroperbenzoïque. Il est aussi possible d'utiliser des catalyseurs au vanadium, au molybdène ou au tungstène, combinés avec de l'eau oxygénée. Ces catalyseurs permettent d'accéder à la formation de nitroxyde avec de très bons rendements.¹⁴

La méthode (b) permet la préparation des nitroxydes par oxydation d'hydroxylamines par des oxydes de métaux tels que le dioxyde d'argent ou le dioxyde de plomb. La réaction d'oxydation est produite dans des conditions douces.

La méthode (c) consiste à l'addition d'un organométallique sur une nitroène pour générer une hydroxylamine qui sera par la suite oxydée pour conduire au nitroxyde.

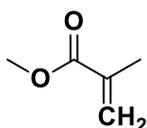
La méthode (d) consiste à piéger une nitroène par un radical pour générer un nitroxyde. Cette réaction est utilisée en biologie pour piéger des radicaux libres intermédiaires.

¹⁴ S. Jousset and J. M. Catala. *Macromolecules*. **2000**, 33, 4710.

3-APPLICATIONS

3-1-En polymérisation

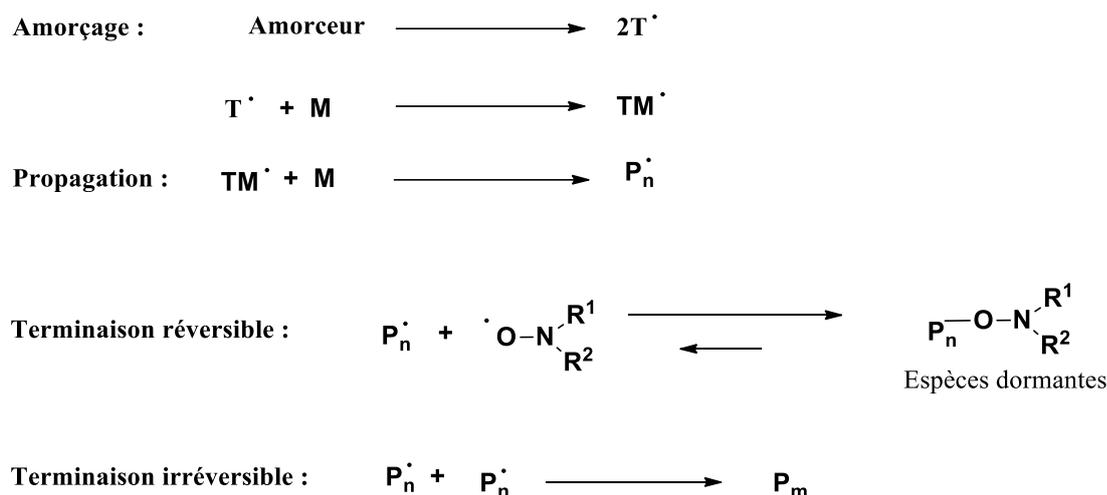
Les nitroxydes sont souvent utilisés pour leur propriété de pièges à radicaux formés au cours des réactions chimiques. En 1979, Ezio Rizzardo et David Solomon ont utilisé le TEMPO **5** lors de la polymérisation radicalaire classique du méthacrylate de méthyle (figure 11) pour arrêter la croissance des chaînes polymères. A des températures proches de 50 °C, la liaison C-O de l'alcoxyamine formée entre le macro-radical en croissance et le nitroxyde TEMPO **5** est stable. A des températures plus élevées et inférieures à 120 °C, la liaison C-O de l'alcoxyamine formée est labile et la terminaison réversible.¹⁵ Ces réactions de terminaisons réversibles sont utilisées pour contrôler la polymérisation radicalaire par les nitroxydes (schéma 13).



21

Figure 11 : Méthacrylate de méthyle (MMA)

¹⁵ E. Rizzardo and D. H. Solomon. *Polym. Bull.* **1979**, *1*, 534.



M : Monomère

T[•] : Radical initiateur

P_n[•] : Macroradical en croissance

P_m : Chaîne polymère

Schéma 13 : Mécanisme de polymérisation radicalaire contrôlée en présence de nitroxydes.

Le mécanisme de la polymérisation en présence de nitroxydes repose théoriquement sur l'équilibre établi entre activation et désactivation des espèces propageantes. L'étape d'amorçage est réalisée par les radicaux provenant de la décomposition d'amorceurs de polymérisation radicalaire classique. Les radicaux formés vont réagir avec le monomère pour former les espèces propageantes. Le nitroxyde inactif à cette étape d'amorçage réagit avec le macro-radical en croissance de manière réversible pour former des alcoxyamines qui sont des espèces dormantes.

3-2-En synthèse organique

Les nitroxydes sont utilisés comme agents d'oxydation en synthèse organique. Les réactions d'oxydation des alcools en acides carboxyliques mettent en œuvre le TEMPO **5** et se font en présence d'un autre oxydant qualifié d'oxydant secondaire. La réaction débute par l'oxydation du TEMPO **5** en sel d'oxoammonium **22** par l'oxydant secondaire. La deuxième étape est l'oxydation de l'alcool par le sel d'oxoammonium **22**, qui est réduit en hydroxylamine **23**.

L'hydroxylamine **23** est alors réoxydée en TEMPO **5** par l'oxydant secondaire.^{16,17} Le TEMPO **5** est donc utilisé comme catalyseur.

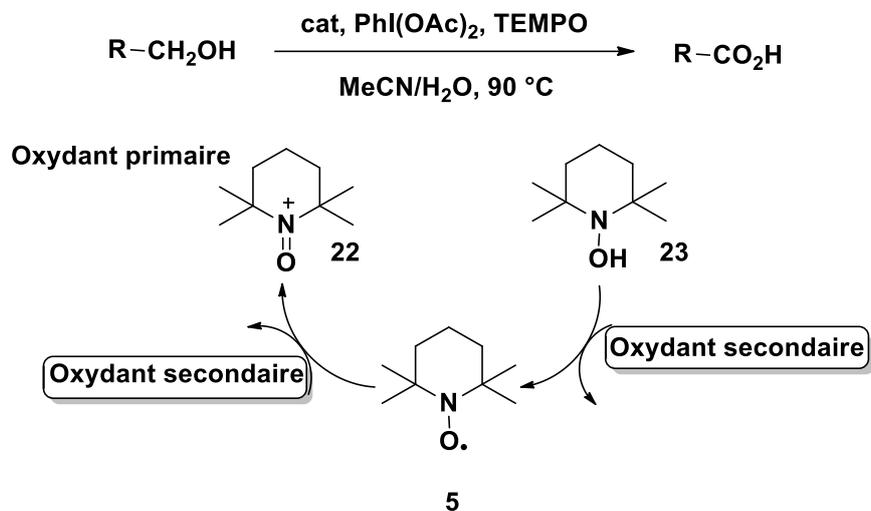


Schéma 14 : oxydation avec le TEMPO

Cette réaction d'oxydation d'un alcool primaire conduit à un aldéhyde qui est oxydé à son tour en acide carboxylique.

Dans certaines réactions chimiques les nitroxydes peuvent aussi jouer le rôle de piège à radicaux libres. A l'instar des réactions de préparation d'alcoxyamines

¹⁶ M. Zhao, J.Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 2564.

¹⁷ A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 8023.

3-3-En polarisation dynamique nucléaire

L'utilisation des nitroxydes comme agents de rehaussement du signal à champ faible met en jeu le phénomène de polarisation dynamique nucléaire qui se définit comme étant le transfert de polarisation de spin électronique vers un spin nucléaire.¹⁸

En appliquant cette opération à un nitroxyde qui est placé en milieu biologique dans le cas d'une Imagerie Résonance Magnétique (IRM). La polarisation du nitroxyde excité par irradiation va être transmise aux molécules d'eau environnantes entraînant un rehaussement de l'image obtenue après IRM.¹⁹ Cette technique de rehaussement de la qualité de l'image est appelée Imagerie par Résonance Magnétique rehaussée par l'effet Overhauser (schéma 15). Cette stratégie peut aussi être appliquée à la RMN et permet d'amplifier le signal d'un facteur de 660. Cela a permis de clarifier la caractérisation de certains polymères.²⁰

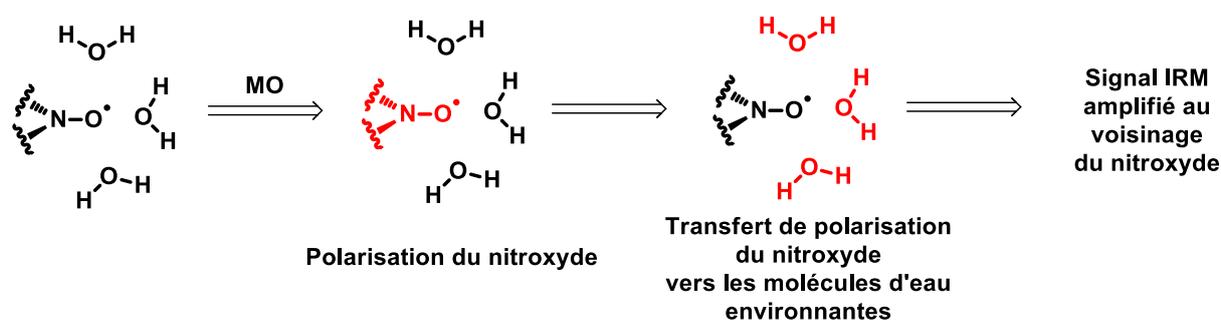


Schéma 15 : Principe de rehaussement d'un signal par des nitroxydes.

¹⁸ J. Combrisson. *Phys. Radium*. **1958**, *19*, 840.

¹⁹ G. Audran, L. Bosco, P Bremond, J-M. Franconi, N. Koonjoo, S. R. A. Marque, P. Massot, P. Mellet, E. Parzy, and E. Thiaudière. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13379 .

²⁰ O. Ouari, T. Phan, F. Ziarelli, G. Casano, F. Aussenac, P. Thureau, D. Gignes, P. Tordo, and S. Viel. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 715.

CHAPITRE II : ALCOXYAMINES

1-STRUCTURE

Les alcoxyamines sont des molécules de structure générale $R^1R^2NOR^3$.²¹

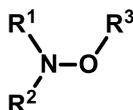


Figure 12 : structure d'une alcoxyamine

Les alcoxyamines peuvent s'homolyser en deux radicaux : un radical alkyle et un radical nitroxyde. Ces radicaux peuvent se recombiner pour reformer l'alcoxyamine initiale (schéma 16).

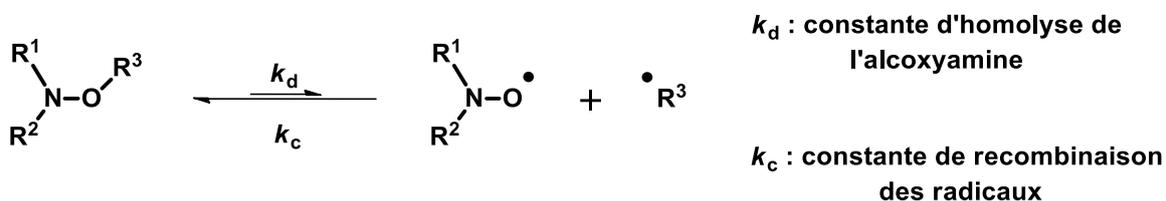


Schéma 16 : homolyse des alcoxyamines

En fonction des structures des substituants situés de part et d'autre de la liaison C-ON, l'homolyse des alcoxyamines est plus ou moins rapide.

²¹ RSC Polymer Chemistry Series, n°19, Nitroxide Mediated Polymerization: From Fundamentals to Applications in Materials Sciences. D. Gimes. Ed., Royal Society of Chemistry. 2016, chapter 3, 135.

Comme nous venons de le voir les différentes applications des alcoxyamines proviennent de leurs capacités à s'homolyser. La tendance qu'ont les alcoxyamines à s'homolyser et à se recombiner est appelée effet radical persistant (schéma 17).

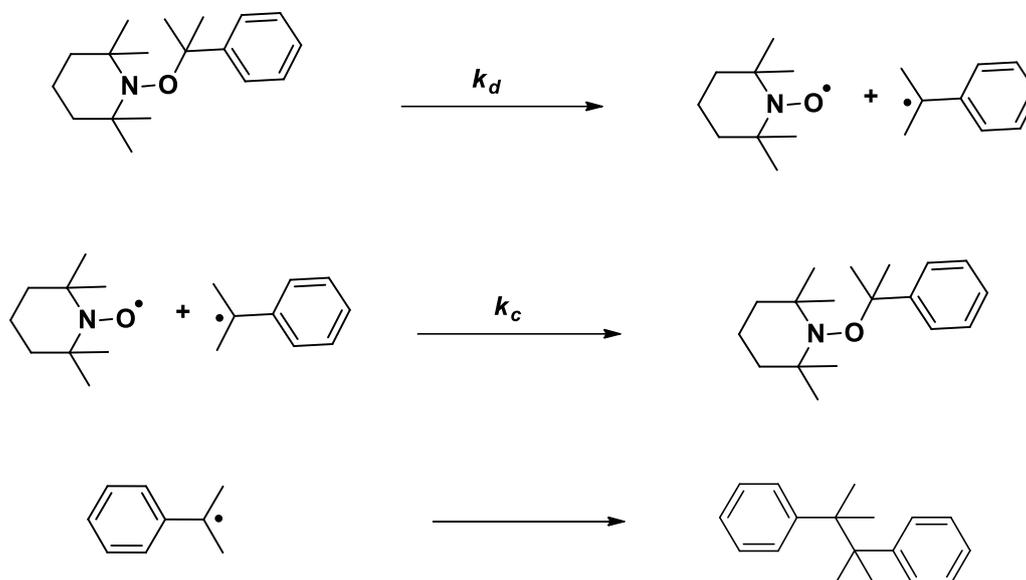


Schéma 17 : Effet persistant des radicaux

Trois principales conditions réglementent l'effet radical persistant : les deux espèces radicalaires doivent être produites par la même source (alcoxyamine), les radicaux doivent être produits à la même vitesse et un des radicaux doit être largement plus stable que l'autre.

2-SYNTHESE

Depuis la découverte des alcoxyamines, il existe plusieurs voies de synthèse de ces molécules (schéma 18).

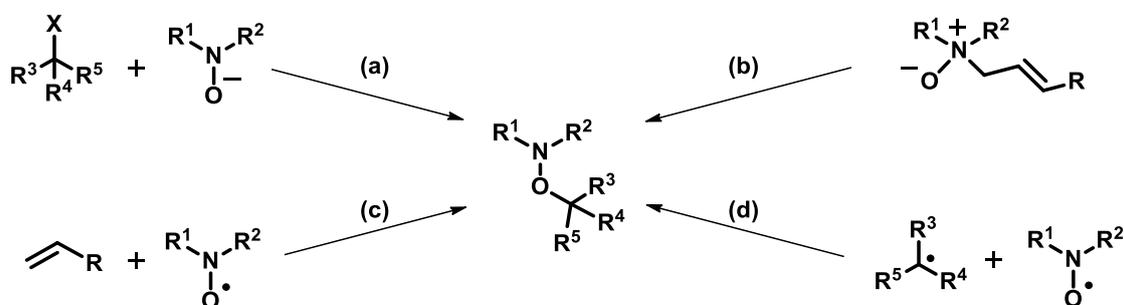


Schéma 18 : principales voies de synthèse des alcoxyamines

La méthode (a) est une réaction de substitution nucléophile entre un halogénure d'alkyle et l'anion issu de la déprotection de l'hydroxylamine. Cela nécessite que l'anion hydroxylamine que l'on fait réagir sur un dérivé halogéné soit relativement stable. Du fait de cette limite, seules les alcoxyamines dérivées du TEMPO **5** sont généralement synthétisées *via* cette méthode.²²

La méthode (b) est le réarrangement de Meisenheimer d'un oxyde d'amine tertiaire (schéma 19). Cette méthode élégante n'a été appliquée qu'à la préparation d'une alcoxyamine portant un groupement alkyle ou benzyle.²³

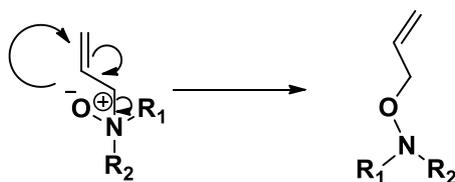


Schéma 19 : réarrangement de Meisenheimer

Les méthodes (c) et (d) sont des réactions de couplage entre un nitroxyde et un radical carboné produit *in situ* dans le milieu qui donne l'alcoxyamine correspondante. Ces deux méthodes ont été utilisées pour la synthèse des alcoxyamines décrites dans ce manuscrit.

²² J. E. Anderson, D. Casarini, J.E.T. Corrie, L. J. Lunazzi, *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 2, 1299.

²³ Recent Res. Devel. Organic Chem.10, Trialkylhydroxylamines (alkoxyamines) in radical chemistry: Preparation, stability and applications D. Bertin, D. Gigmes and S. R. A. Marque. *Ed., Transworld Research Network.* **2006**, chapter 4,7-9.

La méthode (d) utilise un sel de manganèse et notamment le catalyseur de Jacobsen.²⁴

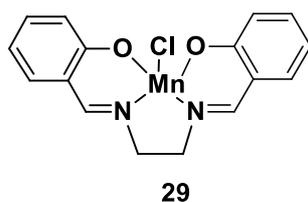


Figure 14 : Catalyseur Mn(salen)Cl ou catalyseur de Jacobsen

Le catalyseur de Jacobsen subit une oxydation *via* le dioxygène qui génère l'espèce manganèse-oxo. Celui réagit avec l'oléfine pour former le radical benzylique intermédiaire. Le nitroxyde vient alors piéger ce radical pour former l'alcoxyamine et le tétrahydroborate de sodium permet la régénération du catalyseur. Cette méthode de préparation d'alcoxyamines a été développée par Kano²⁵ et Hawker²⁶ (schéma 21).

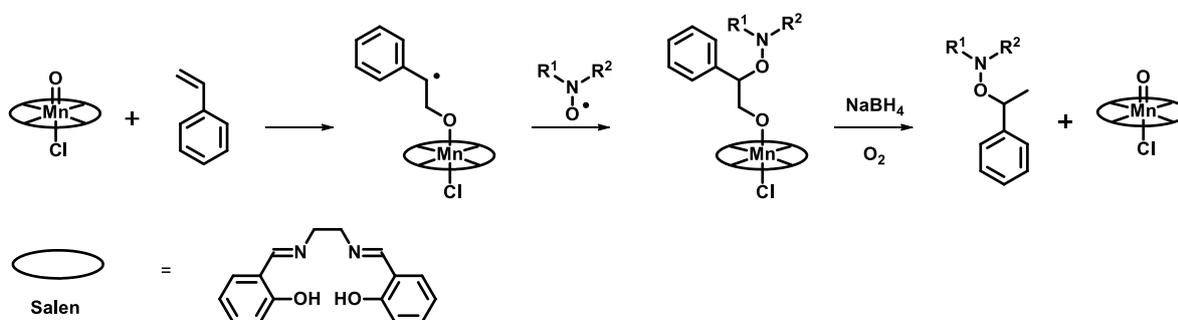


Schéma 21 : Principe de synthèse des alcoxyamines développé par Kano et Hawker

Il existe aussi une méthode généralement utilisée pour les composés β -dicarbonylés. Cette méthode produit un radical alkyle par oxydation d'un énolate en mettant en œuvre du CuCl_2 (schéma 22).

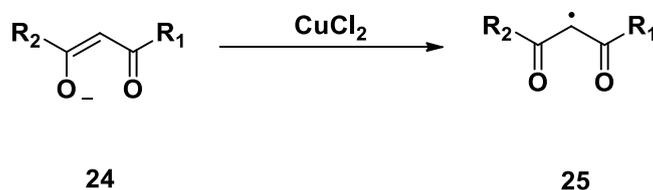


Schéma 22 : oxydation de l'anion

²⁴ J. S. Baik and N. H. Lee. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 765.

²⁵ M. Takeuchi, K. Kano. *Bul. Chem. Soc. Jap.* **1994**, 67, 1726.

²⁶ J. Dao, D. Benoit, C. J. Hawker. *J. Pol. Sci. Part A: Pol. Chem.* **1998**, 36, 2161.

3-APPLICATION

Depuis vingt ans, les alcoxyamines ont été développées pour une utilisation dans le domaine des matériaux. Les alcoxyamines sont utilisées comme amorceurs de polymérisation contrôlée (NMP). Récemment des applications dans le domaine de la biologie ont été reportées par notre équipe.

3-1-Comme amorceurs de polymérisation

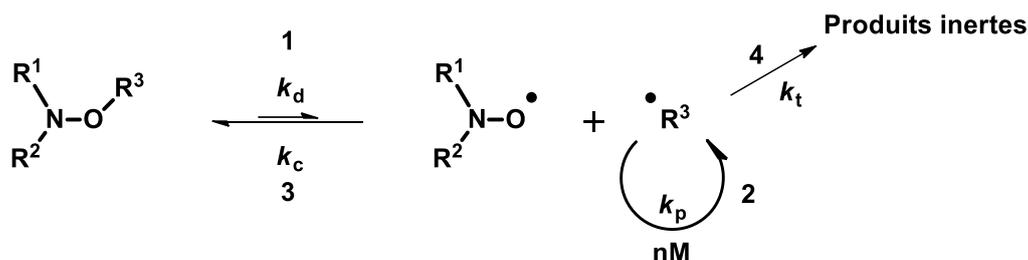


Schéma 23 : Principe de la polymérisation contrôlée par les nitroxydes

Le processus de polymérisation initié par les alcoxyamines se définit en quatre principales étapes.

La décomposition thermique homolytique de l'alcoxyamine se produit en présence de monomère. Le radical alkyle formé réagit avec le monomère, amorçant et propageant la chaîne polymère (**Réaction 1, schéma 23**). Le radical nitroxyde permet le contrôle de la réaction en réagissant avec le macro-radical en croissance pour former une macro-alcoxyamine qui est une espèce dormante ou le polymère vivant (**Réaction 2, schéma 23**).²⁷ A cette réaction de décomposition est associée la réaction de recombinaison entre le radical nitroxyde et le radical alkyle. Cette seconde réaction permet de réduire la concentration du radical alkyle, ce qui limite les réaction de terminaison (**Réaction 3, schéma 23**). Le radical nitroxyde permet le contrôle de la réaction de terminaison, qui est la réaction entre les macro-radicaux en croissances (**Réaction 4, schéma 23**).

²⁷ D. H. Solomon, E. Rizzardo, P. Cacioli, 1985, *Eur. Pat. Appl.* 135280; **1986**, US Pat. **1985**, 4,581,429; *Chem. Abstr.*, 102, 221335q.

L'intérêt de cette polymérisation contrôlée par les nitroxydes réside dans l'obtention de polymères présentant des chaînes polymères homogènes (figure 15), ce qui n'est pas le cas pour la polymérisation non contrôlée (figure 15).

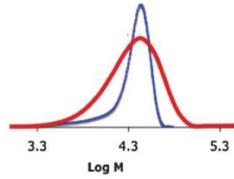


Figure 15 : Distribution de masse d'une chaîne polymère (bleu : NMP ; rouge : polymérisation radicalaire non contrôlée)

3-2-Comme agents théranostiques

La théranostique est la combinaison des mots thérapeutique et diagnostique. Le radical nitroxyde stable est utilisé comme agent diagnostique pour l'imagerie par résonance magnétique améliorée par effet Overhauser (IRMO); le radical alkyle est utilisé comme agent thérapeutique pour induire des dommages cellulaires conduisant à la mort cellulaire.²⁸ Cette capacité des alcoxyamines à s'homolyser en deux radicaux en fait des agents théranostiques (schéma 24).

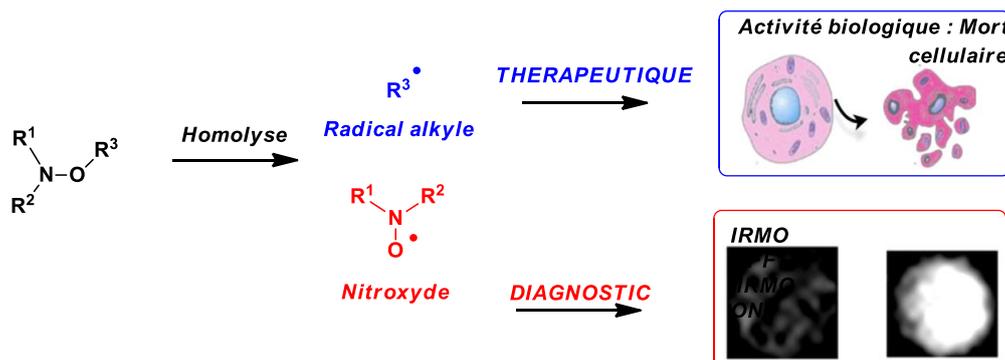


Schéma 24 : principe utilisant les alcoxyamines en théranostique

L'alcoxyamine **30** développée au laboratoire est le premier exemple décrit dans la littérature montrant que ces composés peuvent être utilisés comme agents théranostiques.²⁹

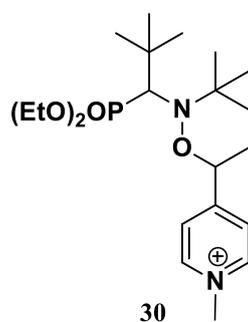


Figure 16 : Alcoxyamine utilisée en théranostique

²⁸ D. Moncelet P. Voisin, N. Koonjoo, V. Bouchaud, P. Massot, E. Parzy, Gérard Audran, Jean-Michel Franconi, E. Thiaudière, S. R. A. Marque, nP. Brémond, P. Mellet. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 2412.

²⁹ G. Audran, P. Brémond, J. M. Franconi, S. R. A. Marque, P. Massot, P. Mellet, E Parzyb and E. Thiaudière. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 719.

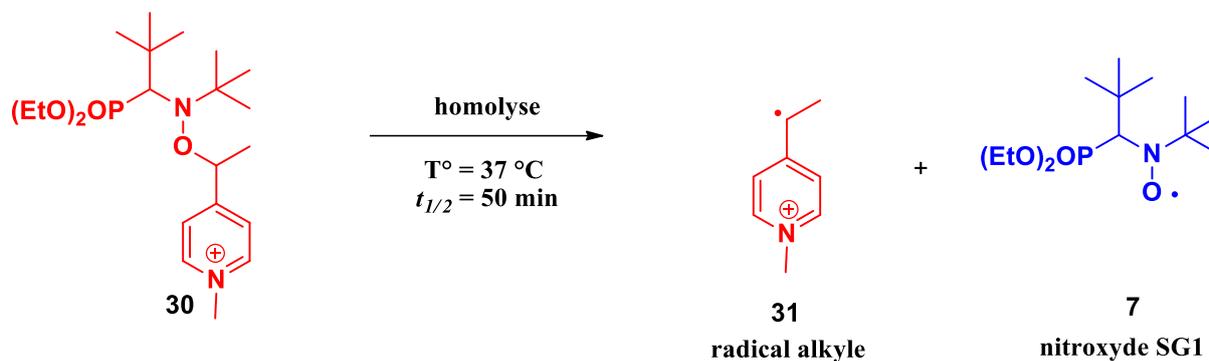


Schéma 25 : Homolyse de l'alcoxyamine 30 à température physiologique

Comme indiqué, l'alcoxyamine **30** est activée et s'homolyse rapidement à température physiologique ($t_{1/2} = 50\text{ min}$). Le nitroxyde **7** formé est utilisé comme agent de contraste IRMO. Quant au radical alkyle **31**, il est employé comme agent thérapeutique.

4-PROPRIETES

a-Effets influençant l'homolyse des alcoxyamines

Pour une utilisation contrôlée des alcoxyamines, il est nécessaire de comprendre les variables qui influencent l'homolyse de ces molécules. Au laboratoire, il a été déterminé que les différents effets influençant la constante de vitesse d'homolyse k_d sur le fragment alkyle peuvent aussi se produire sur le fragment nitroxyde.

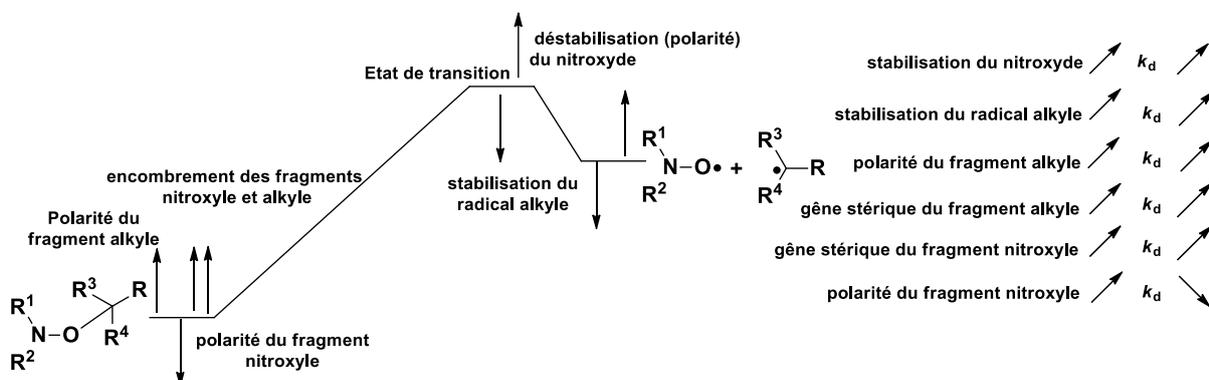


Schéma 26 : Effets contrôlant la vitesse d'homolyse des alcoxyamines

a-1-Influence du fragment alkyle

La première expérience pour la compréhension de certains paramètres influençant la constante d'homolyse k_d a été réalisée par Dulder. Il trace une courbe avec E_a ou $\log(k_d/s^{-1})$ qui est l'énergie à fournir à une alcoxyamine pour provoquer la réaction d'homolyse de la liaison C-ON en fonction de l'énergie de dissociation de la liaison C-H de l'alcane correspondant

conduisant au radical alkyle BDE_(C-H). Cette courbe appliquée sur quelques alcoxyamines basées sur le TEMPO montre que l'homolyse de la liaison C-ON est d'autant plus rapide que l'énergie de dissociation de la liaison (C-H) est basse³⁰ (schéma 26).

En 2005, Marque a reporté des travaux montrant que la liaison C-ON des alcoxyamines pouvait être affaiblie par la présence d'un groupement électroattracteur sur le fragment alkyle et que l'encombrement stérique sur le fragment alkyle ou sur le fragment nitroxyde contribue à augmenter la vitesse d'homolyse de la liaison C-ON³¹ (schéma 26).

Cette équipe a également développé une approche permettant de décrire mathématiquement dans le *tert*-butylbenzène l'influence des différents effets sur la constante k_d en utilisant les constantes de Hammett pour une série d'alcoxyamines ayant un fragment SG1.

$$\log kd \text{ (s-1)} = - 14.04 (\pm 0.83) + 14.30 (\pm 1.41) \sigma_{RS} + 21.44 (\pm 1.91) \sigma_1 + 6.89 (\pm 0.72) \nu \quad (1)$$

Constantes de Hammett : correspondent aux constantes qui traduisent l'influence des différents substituants dans une molécule.³²

σ_1 : Effet polaire/inductif.

ν : Effet stérique.

σ_{RS} : Effet de stabilisation du radical alkyle libéré.

Un accroissement de chacun de ces effets entraînent une diminution de l'énergie de dissociation de la liaison C-ON dans le *tert*-butylbenzène à 120 °C.

a-2-Influence du fragment nitroxyde

De manière analogue l'effet de stabilisation du radical et les effets de l'encombrement stérique sur le fragment alkyle ont la même conséquence sur le fragment nitroxyde. La différence est l'effet polaire qui permet de consolider la liaison C-ON lorsqu'il est exercé sur le fragment nitroxyde et d'affaiblir celle-ci lorsqu'il est exercé sur le fragment alkyle. L'encombrement stérique des positions α et α' de la partie nitroxyde favorise la consolidation de la liaison C-ON et donc de rendre l'homolyse plus difficile.

³⁰ M.V. Ciriano, H.G. Korth, W. B. van Scheppingen, P. Mulder. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6375.

³¹ D. Bertin; Gigmes, S. R. A. Marque, P. Tordo. *Macro.* **2005**, *38*, 2638.

³² G. Audran, Paul Brémond, J-P Joly, S. R. A. Marque, T. Yamasakia. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3574.

Dans une préoccupation de meilleure compréhension des différents effets sur le fragment nitroxyde, une autre équation a été proposée en ajustant l'influence des différents effets de la partie nitroxyde sur la liaison C-ON. Les effets polaires et de stabilisation sont décrits par la constante électrique de Hammett (σ_1) et l'effet stérique est pris en compte par la constante stérique de Fujita (E_s). Cette étude a été réalisée sur le fragment 1-phenylethyle³³⁻³⁴ (schéma 26).

$$\log kd (s^{-1}) = 5.68 (\pm 0.12) - 2.65 (\pm 0.16) \sigma_1 - 0.85 (\pm 0.03) E_s \quad (2)$$

Un accroissement de chacun de ces effets entraînent une augmentation de l'énergie de dissociation de la liaison C-ON dans *tert*-butylbenzene.

a-3-Influence du solvant

En 1995, Moad et Rizzardo ont montré que le passage d'un solvant apolaire, l'hexane, à un solvant polaire, le méthanol, permet d'accroître la constante de dissociation k_d d'un facteur deux³⁵. Quelques années plus tard, Marque a aussi signalé ce phénomène avec une grande série d'alcoxyamines.³⁶

a-4-Réactions secondaires

En 2008, la principale réaction secondaire se produisant lors de l'homolyse d'une alcoxyamine est le transfert d'atome d'un hydrogène entre le fragment alkyle et le nitroxyde. Cette réaction conduit à la formation d'un alcène et d'une hydroxylamine.^{37,38} Dans certains cas, il peut se produire une réaction d'élimination intra-moléculaire, dite réaction d'élimination de Cope (schéma 27).

³³ S. Marque. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7582.

³⁴ S. B. Acerbis, E. Beaudoin, D. Bertin, D. Gigmes, S. Marque, P. Tordo. *Macro. Chem. Phys.* **2004**, 205, 973.

³⁵ G. Moad, E. Rizzardo. *Macro.* **1995**, 28, 8722.

³⁶ S. Marque, H. Fischer, E. Baier, A. Studer. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1146.

³⁷ M. Edeleva, S. R. A. Marque, D. Bertin. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2008**, 46, 6828.

³⁸ M. V. Edeleva, I. A. Kirilyuk, D. P. Zubenko, I. F. Zhurko, S. R. A. Marque, D. Gigmes, Y. Guillauneuf, E. G. Bagryanskaya. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2009**, 47, 6579.

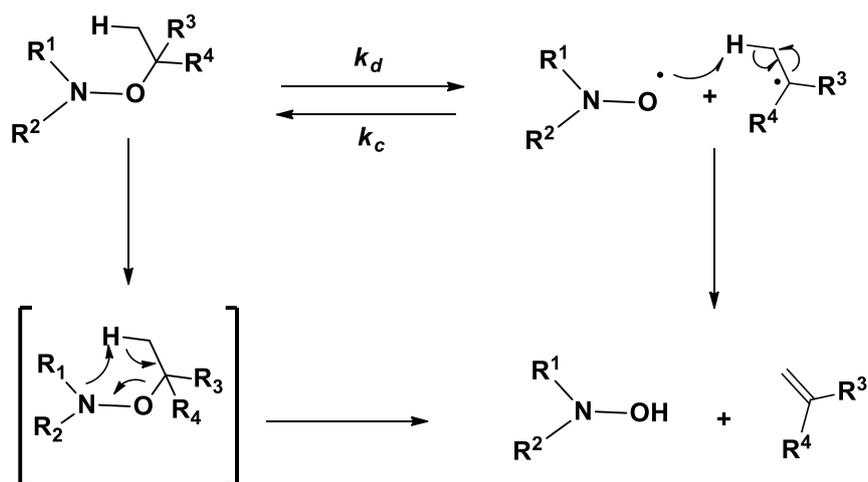


Schéma 27 : Principales réactions secondaires

La liaison CO-N peut également s'homolyser à des températures très élevées, cette réaction est très peu étudiée car elle présente un manque d'intérêt du fait de son énergie d'activation très élevée (150 kJ/mol en moyenne). Nous allons nous focaliser sur la synthèse d'alcoxyamines ayant des énergies d'activation basses et modulables qui pourront avoir des temps d'homolyse rapide à température physiologique.

b-Détermination de la constante de vitesse d'homolyse k_d et de l'énergie d'activation.

La détermination de la constante de vitesse k_d peut se faire par plusieurs méthodes notamment par résonance magnétique nucléaire RMN³⁹ ou par résonance paramagnétique électronique RPE.⁴⁰

La méthode par RMN consiste à suivre la diminution de la concentration de l'alcoxyamine en présence d'une importante concentration de piège à radicaux alkyles (par exemple le TEMPO **5**, ou le galvinoxyle **32**) afin d'éviter les réactions de recombinaison (figure 17).

³⁹ M. V. Edeleva, I. A. Kirilyuk, D. P. Zubenko, I. F. Zhurko, S. R. A. Marque, D. Gimes, Y. Guillaneuf, E. G. Bagryanskaya, *J. Pol. Sci. Part A: Pol. Chem.* **2009**, *47*, 6579.

⁴⁰ T. Kothe, S. R. A. Marque, R. Martschke, M. Popov, H. Fischer. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *2*, 1552.

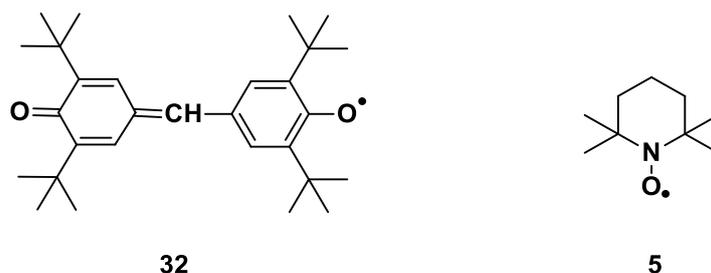


Figure 17 : Différents pièges à radicaux utilisés lors de la méthode par RMN

La détermination du k_d peut également se faire en suivant l'accroissement de la concentration du nitroxyde formé au cours de l'homolyse de l'alcoxyamine dans le milieu par résonance paramagnétique électronique (RPE) en présence de l'oxygène comme piège.⁴¹ C'est cette dernière méthode qui a été retenue pour notre étude, car elle nécessite très peu de substrat et l'obtention d'un nitroxyde stable.

Cette méthode consiste à étudier la dissociation d'une alcoxyamine à une température donnée. Le radical alkyle en présence d'oxygène est transformé en une espèce moléculaire inerte pour empêcher la réaction de recombinaison des deux radicaux (schéma 28).

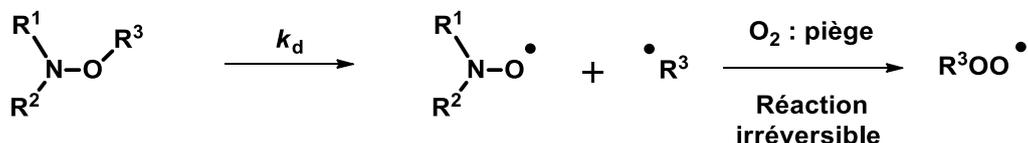


Schéma 28 : principe de la mesure de la constante de vitesse d'homolyse k_d par RPE⁴²

L'enregistrement des spectres RPE se fait à intervalles de temps réguliers et l'augmentation de la concentration de nitroxyde dans le milieu décrit une courbe exponentielle atteignant un plateau à la fin de la réaction (figure 18).

⁴¹ S. Marque, C. Le Mercier, P. Tordo, H. Fischer. *Macro.* **2000**, 33, 4403.

⁴² C. A. Bacon, N. R. Cameron, A. J. Reid. *Macro. Chem. and Phys.* **2003**, 204, 1923.

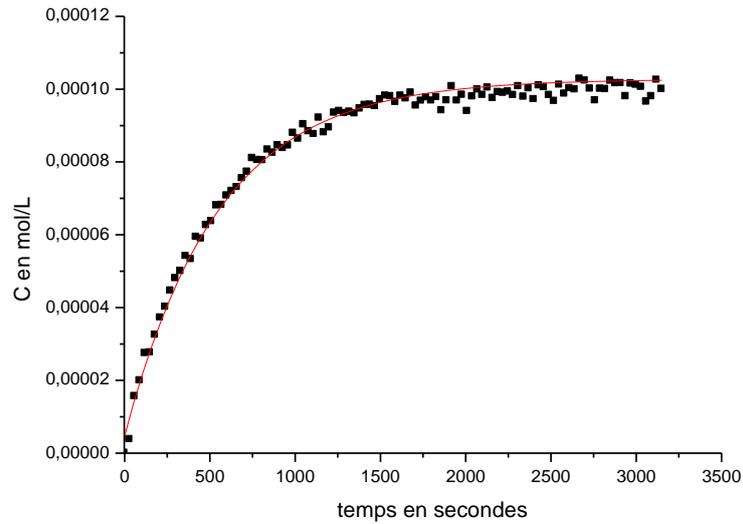


Figure 18 : Evolution de la concentration en nitroxyde au cours du temps

En effectuant une linéarisation de cette exponentielle par traitement mathématique, il en résulte une droite décrite par l' équation 3 dont la pente est l'opposée de la constante de dissociation k_d de l'alcoxyamine correspondante (figure 19).

Dans les conditions expérimentale l'homolyse est décrite par une loi cinétique d'ordre 1.

La vitesse de la réaction est donnée par :

[A] : concentration de alcoxyamine et [B] : concentration nitroxyde.

$$V = k_d[A] = - d[A]/ dt$$

$$-k_d dt = d[A]/[A]$$

$$- \int_0^t k_d dt = \int_{[A]_0}^{[A]_\infty} d[A]/[A]$$

$$-k_d (t - 0) = \ln[A]_\infty - \ln[A]_0$$

$$-k_d t = \ln\left(\frac{[A]_\infty}{[A]_0}\right) \text{ or } [A]_0 = [B]_\infty \text{ et } [A]_\infty = [B]_\infty - [B]_t$$

$$-k_d t = \ln\left(\frac{[B]_\infty - [B]_t}{[B]_\infty}\right) \quad (3)$$

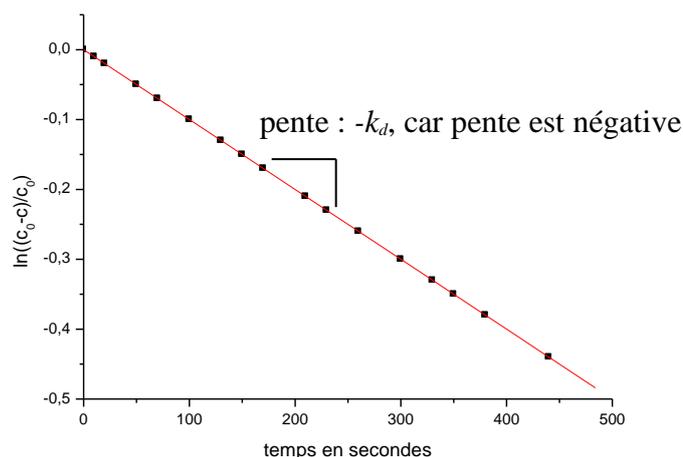


Figure 19 : Détermination de la constante de dissociation

Ayant déterminé la constante de vitesse d'homolyse k_d de l'alcoxyamine correspondante, il est possible de calculer l'énergie d'activation de la molécule en utilisant l'équation d'Arrhénius.⁴³

$$k_d = Ae^{-Ea/RT} \quad (4)$$

$A = 2,4 \times 10^{14} \text{ s}^{-1}$: Facteur de fréquence, sa valeur est une moyenne obtenue à partir d'une étude réalisée sur différentes alcoxyamines.

T : Température (kelvin)

$R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$: Constante des gaz parfaits.

Ea : Energie d'activation ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$)

L'énergie d'activation est l'énergie qu'il faut apporter à l'alcoxyamine pour provoquer son homolyse.

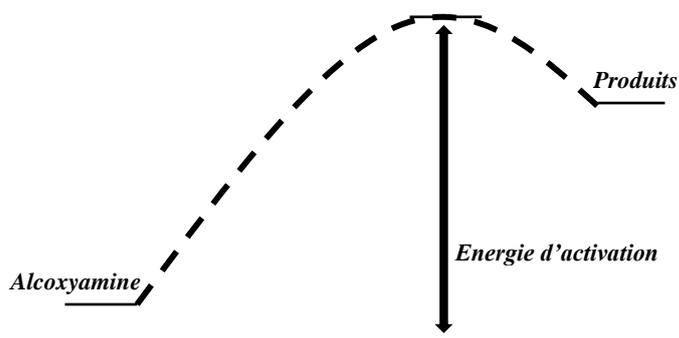


Figure 20 : Energie d'activation

⁴³ D. Gïgmes, S. Marque, D. Bertin. *Rec. Res. Dev. Org. Chem.* **2006**; *10*, 121.

La détermination de l'énergie d'activation permet de calculer la constante de dissociation k_d à toute température.

Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) est le temps au bout duquel la moitié de l'alcoxyamine est homolysée.

Ce qui donne : $-k_d t_{1/2} = \ln\left(\frac{[A]/2}{[A]}\right)$

$$-k_d t_{1/2} = \ln\left(\frac{1}{2}\right)$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_d} \quad (5)$$

CHAPITRE III : SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES 1,3-DICARBOXYLÉES

1-BIBLIOGRAPHIE

Les composés β -dicarboxylés peuvent être utilisés comme ligands de métaux. Dans des conditions appropriées, ces molécules sont des donneurs d'oxygènes chélateurs capables de stabiliser des complexes mononucléaires ou polynucléaires.⁴⁴

Ces molécules existent sous deux formes tautomères (schéma 29).

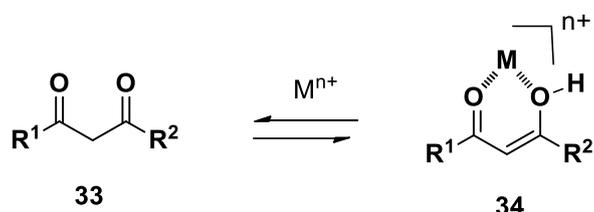


Schéma 29 : Tautomérisme cétone-enol dans les β -dicarboxylés

En 2010, Cyranski a montré que la présence d'une fonction cétone dans le fragment alkyle d'une alcoxyamine **36** permet d'augmenter de façon significative la constante d'homolyse k_d de la liaison C-ON et d'abaisser d'environ 25 kJ/mol l'énergie d'activation de l'alcoxyamine **36** contenant la fonction cétone sur le fragment alkyle par rapport aux alcoxyamines non fonctionnalisées **35**.⁴⁵ Cette activation de l'homolyse a permis de contourner le problème des réactions de polymérisation contrôlée par des nitroxydes à des températures élevées en favorisant l'homolyse de l'alcoxyamine ainsi que la réaction d'amorçage par le radical alkyle.

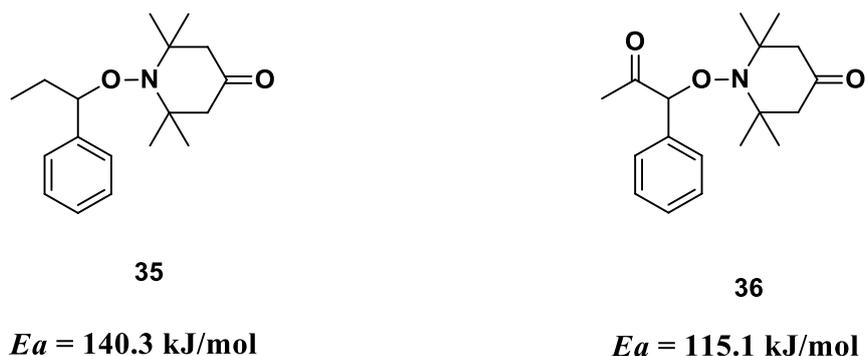


Figure 21 : Activation d'alcoxyamine par la fonction cétone dans le fragment alkyle.

⁴⁴ P. A. Vigato, V. Peruzzo, S. Tamburini. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1099.

⁴⁵ E. Megiela, A. Kaima and M. K. Cyranski. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 1146.

L'énergie d'activation de l'homolyse diminue avec la présence d'une fonction cétone sur le fragment alkyle du fait de l'existence d'une nouvelle forme mésomère limite du radical alkyle (figure 22). La présence de ce groupe carbonyle dans le fragment alkyle a donc un effet stabilisateur du fragment alkyle (figure 21).

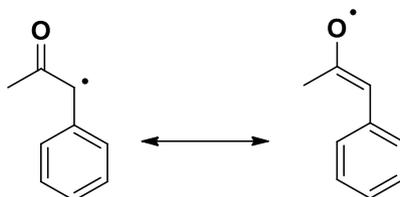


Figure 22 : Structures mésomères

2-OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est de préparer de nouvelles alcoxyamines comportant un motif 1,3-dicarbonylé. Ces espèces auront des énergies d'activation d'homolyse basse pour être utilisées dans le concept thérapeutique puisqu'il y aura une double activation due aux deux fonctions carbonyles.

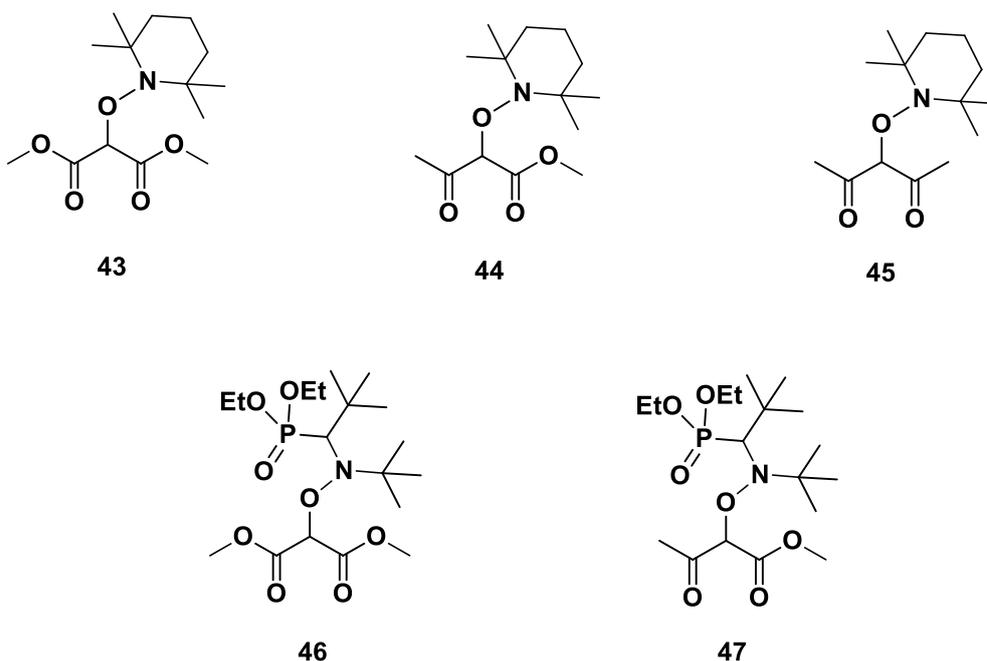


Figure 23 : Alcoxyamines cibles

Dans le cadre de notre étude, nos molécules seront préparées par piégeage des radicaux formés dans le milieu réactionnel par le nitroxyde TEMPO **5** ou par le SG1 **7**. Le TEMPO **5** et le SG1 **7** sont choisis du fait de leurs encombrements stériques et de leurs polarités très différents. Le TEMPO **5** est disponible commercialement et le SG1 **7** est rapidement synthétisé au laboratoire (3 étapes).

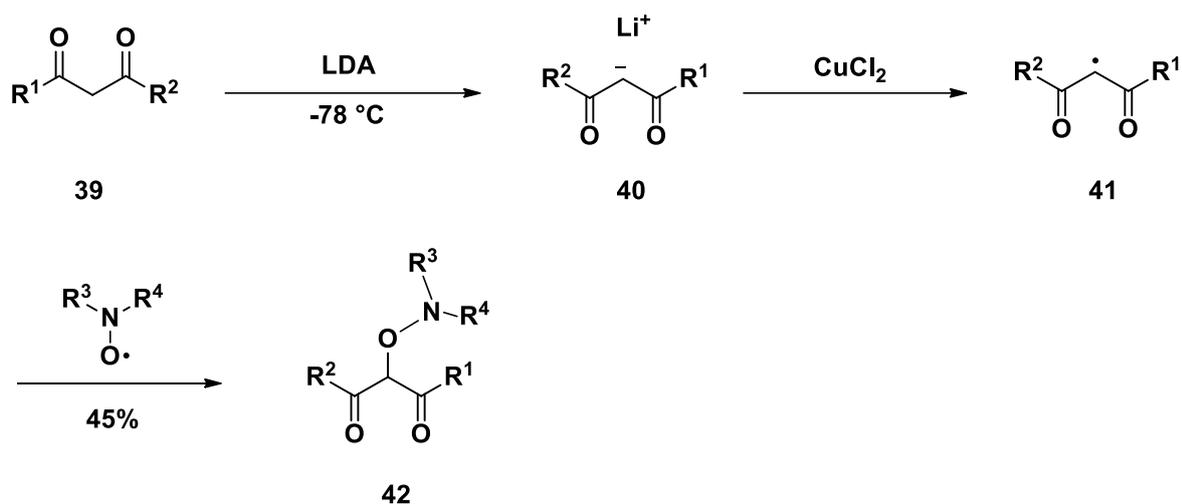


Schéma 31 : Synthèse d'alkoxyamines cibles

Ainsi le composé **39** réagit avec le diisopropylamidure de lithium (LDA) pour donner l'énolate **40** qui est ensuite oxydé par le chlorure de cuivre(II) en radical alkyle correspondant. Celui-ci est alors piégé par le nitroxyde pour donner l'alkoxyamine désirée **42** avec des rendements acceptables.⁴⁷

Le tableau 1 ci-dessous regroupe les différentes molécules préparées et les rendements des réactions.

⁴⁷ C. Wetter, K. Jantos, K. Woithe and A. Studer. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899.

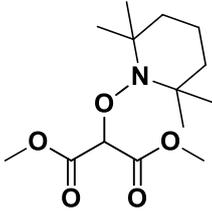
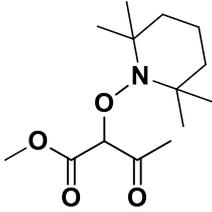
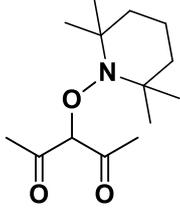
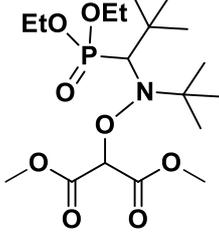
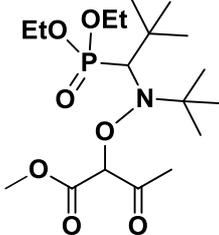
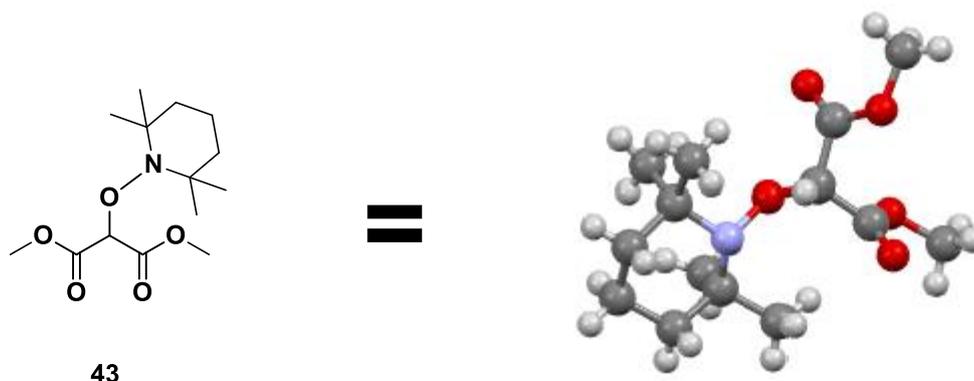
Composés	Rendements
 <p style="text-align: center;">43</p>	52%
 <p style="text-align: center;">44</p>	75%
 <p style="text-align: center;">45</p>	75%
 <p style="text-align: center;">46</p>	25%
 <p style="text-align: center;">47</p>	23%

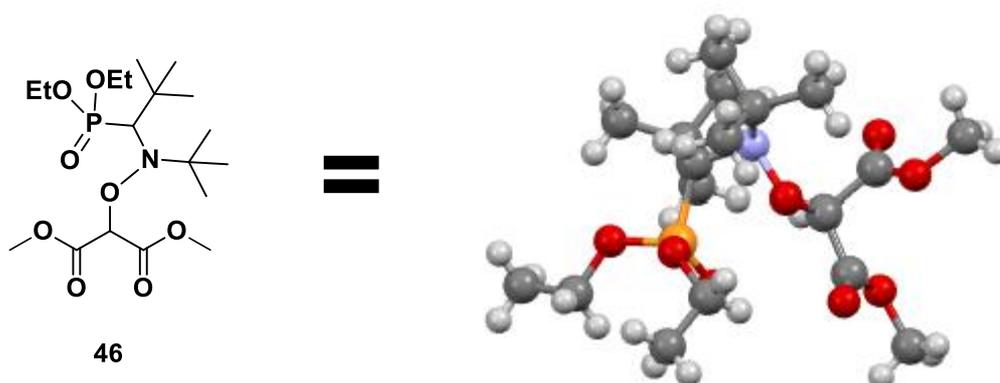
Tableau 1 : Structures et rendements des alcoxyamines obtenues.

Parmi ces composés, les molécules **43** et **46** ont été isolées sous forme solide et ces composés ont été recristallisés pour donner des monocristaux analysés par les diffractions des rayons X (figure 24 et 25).



43

Figure 24 : Structure cristalline de l'alcoxyamine 43



46

Figure 25 : Structure cristalline de l'alcoxyamine 46

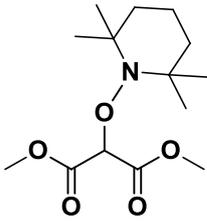
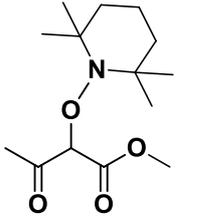
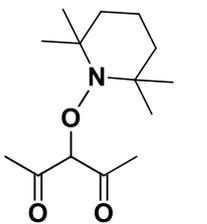
Structures	Alcoxyamines	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)	$t_{1/2}$ à 37 °C
	43	<i>t</i> -BuPh	145,8	334 années
		H ₂ O/MeOH	126,0	56 jours
	44	<i>t</i> -BuPh	139,3	26 années
		H ₂ O/MeOH	122,0	12 jours
	45	<i>t</i> -BuPh	145,0	245 années
		H ₂ O/MeOH	121,2	9 jours

Tableau 2 : Energie d'activation (E_a) et temps de demi-vie ($t_{1/2}$) à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieux organique et aqueux.

a-2-Effet du solvant

Comme indiqué dans le tableau 2, les alcoxyamines **43**, **44** et **45** ont une énergie d'activation abaissée d'une vingtaine de kilojoules par mole en passant d'un milieu organique à un milieu aqueux. Cette différence s'explique par les différentes formes tautomères cétone-énol qui se forment en fonction du milieu d'étude (tableau 2).

Ainsi, en milieu organique non polaire, la forme énol peut être favorisée en formant une liaison hydrogène intramoléculaire. Une alcoxyamine vinylique est ainsi obtenue. Ces espèces sont très stables et s'homolysent plus difficilement, à des températures beaucoup plus élevées car la formation d'un radical sur un carbone sp^2 est difficile car non stabilisé⁴⁸ (figure 27).

⁴⁸ S. Schlund, E. M. B. Janke, K. Weisz, B. Engels. *J. Comput. Chem.* 2009, 31, 665.

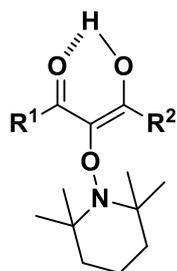


Figure 27 : Consolidation de la liaison C-ON.

En absence de cette liaison, les alcoxyamines **43**, **44** et **45** deviennent plus labiles. Le milieu aqueux donc polaire favorise la formation de la forme cétone ce qui empêche la formation de la forme énolique en conduisant une diminution importante de leur temps de demi-vie mais qui demeure toujours très élevée (figure 28).

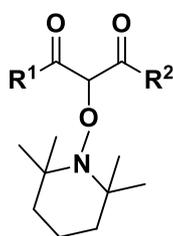


Figure 28 : Liaison C-ON labile

Les alcoxyamines **43** et **45** présentent sensiblement la même énergie d'activation en milieu organique. L'alcoxyamine **44** présente une énergie d'activation plus basse de $6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ en moyenne par rapport aux alcoxyamines **43** et **45**. Ce gain de $6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ résulte certainement de la conformation appropriée pour réaliser l'homolyse (schéma 32).

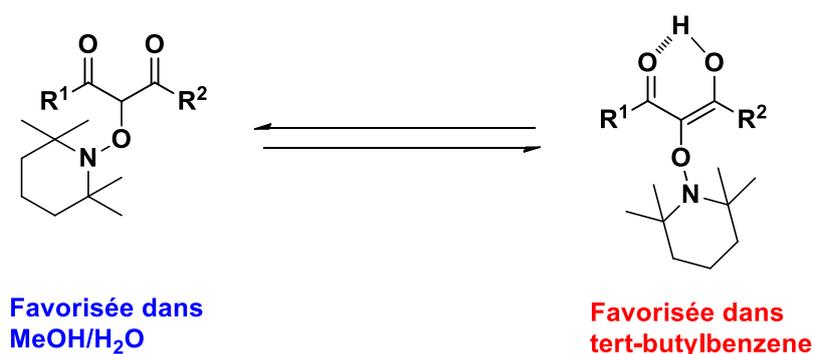


Schéma 32 : Equilibre céto-énolique

a-3-Résultats des mesures cinétiques en milieu aqueux et organique des alcoxyamines basées sur le SG1

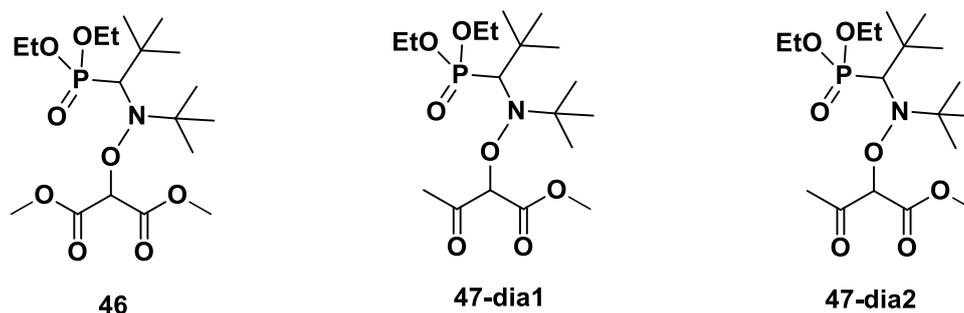


Figure 29 : Schéma général des alcoxyamines basées sur le SG1 mesurées.

Les alcoxyamines à base SG1 (figure 29) présentent un encombrement stérique important sur le fragment nitroxyde. Dans le schéma 26 présentant l'influence des différents effets sur la constante de vitesse k_d l'effet apporté par l'encombrement stérique et la polarité du fragment nitroxyde SG1 **7** permet d'abaisser l'énergie d'activation, ce qui implique une réduction du temps de demi-vie des alcoxyamines basées sur le SG1 (figure 29) par rapport aux alcoxyamines basées sur le TEMPO (figure 26).

Le tableau ci-dessous (tableau 3) présente les valeurs d'énergies d'activations (E_a) et le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) à 37 °C mesurées pour les alcoxyamines à base SG1 en milieu organique et aqueux.

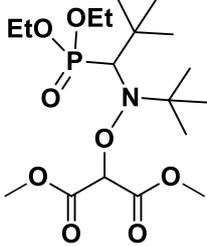
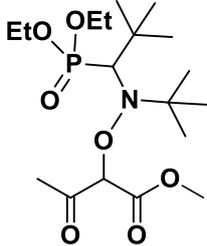
Structures	Alcoxyamines	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)	$t_{1/2}$ à 37 °c
	46	<i>t</i> -BuPh	123,8	24 jours
		H ₂ O/MeOH	119,1	4 jours
	47-dia2	<i>t</i> -BuPh	118,9	4 jours
		H ₂ O/MeOH	114,4	15 heures
	47-dia1	<i>t</i> -BuPh	116,4	1 jour
		H ₂ O/MeOH	113,1	9 heures

Tableau 3 : Energie d'activation (E_a) et temps de demi-vie à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieux organique et aqueux.

a-4-Effet stérique du nitroxyde SG1

Les alcoxyamines basées sur le TEMPO présentent une énergie d'activation de 139-146 kJ.mol⁻¹ environ (tableau 2) et les alcoxyamines basées sur le SG1 donnent une énergie d'activation de 116-124 kJ.mol⁻¹ (tableau 3) en milieu organique pour les mêmes fragments diactivés. Cette différence n'est pas due à la modification d'encombrement stérique apporté par les nitroxydes TEMPO **5** et SG1 **7**. Pour les alcoxyamines basées sur le TEMPO en milieu organique, la forme enol est favorisée. Celle-ci n'est pas facilement homolysable, ce qui conduit à une hausse d'énergie d'activation par rapport aux alcoxyamines basées sur le SG1. La forme enol de ces molécules en milieu organique n'est pas favorisée.

La forme enol n'est pas présente dans les deux cas en milieu aqueux. Les alcoxyamines basées sur le TEMPO ont une énergie d'activation de 121-126 kJ.mol⁻¹ (tableau 2) et les alcoxyamines basées sur le SG1 113-119 kJ.mol⁻¹ (tableau 3). Cette différence de 7 kJ.mol⁻¹

résulte de l'encombrement stérique supplémentaire apporté par le nitroxyde SG1 **7**, comme nous le présente **l'équation 2** avec la constante stérique de Fujita.

Les mesures faites pour les alcoxyamines **46**, **47-dia1** et **47-dia2** en milieu organique et en milieu aqueux pour les mêmes fragments diactivés montrent une différence de 4 kJ.mol^{-1} pour chacune des alcoxyamines démontrant l'absence des formes énoliques des alcoxyamines qui auraient accentuées cette différence en cas de formation dans le milieu organique.

Conclusion

Cette partie du travail nous a permis de synthétiser deux classes d'alcoxyamines dicarboxylées; les alcoxyamines basées sur le TEMPO et les alcoxyamines basées sur le SG1. L'étude cinétique de ces molécules montre qu'en milieu organique les temps de demi-vies sont relativement importants. Ceci peut être expliqué par la formation possible de la forme énol qui rehausse leur énergie d'activation.

Les réactions avec les ions métalliques Fe(II) et Fe(III) de ces molécules n'ont produites aucun effet. Nous nous sommes aperçus que si ces réactions de complexation auraient fonctionné, elles auraient favorisé la formation des alcoxyamines vinyliques rendant l'homolyse difficile. Notre projet est d'obtenir au contraire des alcoxyamines labiles.

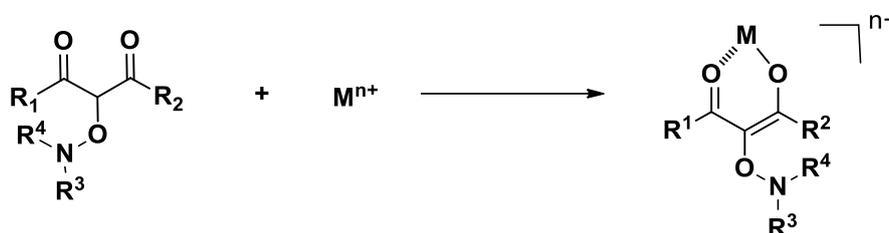


Schéma 33 : Complexation des alcoxyamines dicarboxylées

Les études de ces alcoxyamines montrent qu'en milieu aqueux les temps de demi-vies chutent drastiquement allant de 334 années pour l'alcoxyamine **43** basée sur le TEMPO en milieu organique à 9 heures pour l'alcoxyamine **47-dia1** basée sur le SG1 en milieu aqueux. Ce temps de demi-vie de 9 heures à 37 °C reste élevé pour une éventuelle application de l'alcoxyamine en chimie thérapeutique.

Le temps de demi-vie le plus intéressant de la série des alcoxyamines a été obtenu en milieu aqueux avec une alcoxyamine basée sur le SG1.

Dans la suite de ce travail, nous utiliserons un milieu aqueux pour l'effet polaire du solvant, le nitroxyde SG1 **7** pour l'encombrement stérique, en gardant comme ligne directrice la préparation d'alcoxyamines capables de complexer des métaux.

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE D'ALOXYAMINES MONO-PYRIDINE

1-BIBLIOGRAPHIE

La pyridine est un composé organique incolore, liquide à température ambiante avec une odeur caractéristique et désagréable. C'est une molécule organique hétérocyclique possédant un noyau aromatique responsable de la stabilité de la grande majorité des dérivés pyridiniques. La pyridine possède trois formes mésomères limites (schéma 34).

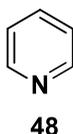


Figure 30 : pyridine.

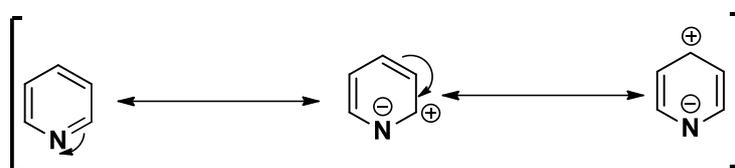


Schéma 34 : Structures mésomères de la pyridine.

La pyridine est un composé aromatique particulier dans la classe des composés aromatiques, cette singularisation de la pyridine vient de la présence d'un atome d'azote possédant un doublet non liant qui est le siège de nombreuses réactions chimiques. La présence de l'atome d'azote rend la molécule basique ($pK_a = 5.23$).

En 2011, Bagryanskaya et collaborateurs ont préparé différentes alcoxyamines avec un nitroxyde comportant un fragment pyridine. Cette équipe a ensuite montré l'influence de l'acidité du milieu sur l'homolyse des alcoxyamines⁴⁹ (figure 31).

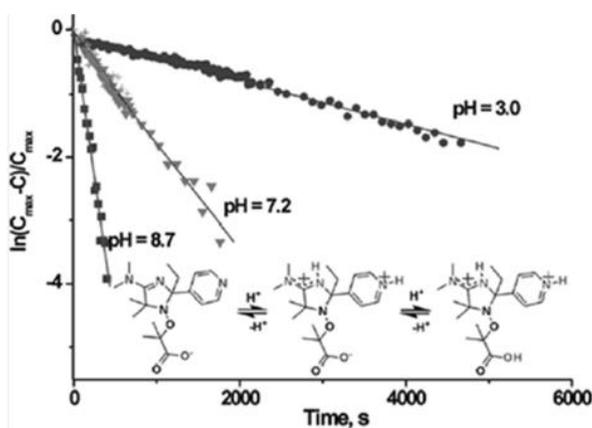


Figure 31 : Protonation d'un dérivé pyridinique

Ainsi, la protonation du fragment nitroxyde engagé dans la liaison C-ON de l'alcoxyamine permet de consolider cette liaison. La molécule neutre à pH 8,7 a une constante d'homolyse supérieure à celle de la molécule monoprotinée à pH 7,2 qui elle-même a une constante d'homolyse supérieure à celle de la molécule biprotinée à pH 3.

En 2011, notre équipe a montré que la protonation sur le fragment alkyle avait l'effet inverse à celle de la protonation du fragment nitroxyde et permet une augmentation de la constante de vitesse de dissociation k_d de la liaison C-ON en milieu organique⁵⁰ (schéma 35).

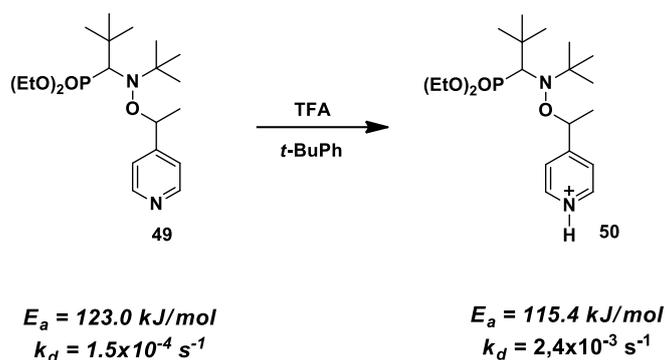


Schéma 35 : Protonation du noyau pyridine

Dans une étude plus récente, notre équipe a aussi montré de manière plus générale que la quaternisation de l'atome d'azote pyridinique du fragment alkyle a le même effet que la protonation.⁵¹ Ainsi, l'oxydation, la méthylation, l'acylation, la complexation ainsi que la benzylation de l'atome d'azote de la pyridine ont été réalisées avec de bon rendement. Les alcoxyamines ainsi activées possèdent une énergie d'activation beaucoup plus faible que l'alcoxyamine non activée chimiquement. L'énergie d'activation est de 123 kJ.mol⁻¹ pour l'alcoxyamine non activée; de 113.8 kJ.mol⁻¹ pour l'alcoxyamine oxydée et de 107.4 kJ.mol⁻¹ pour l'alcoxyamine benzylique (schéma 36).

⁴⁹ M. V. Edeleva, I. A. Kirilyuk I. F. Zhurko, D. A. Parkhomenko, Y. P. Tsentalovich, E. G. Bagryanskaya, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5558.

⁵⁰ P. Brémond, S. R. A. Marque. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4291.

⁵¹ P. Brémond, A. Koïta, S. R. A. Marque, V. Pesce, V. Roubaud, D Siri. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 358.

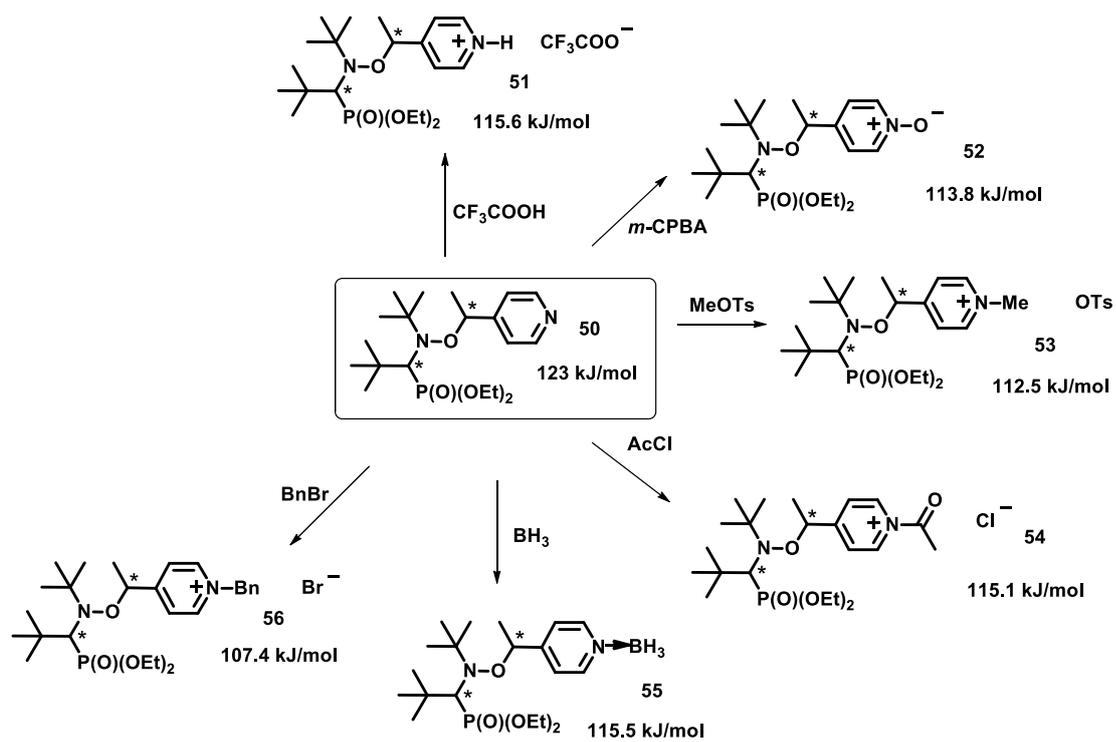


Schéma 36 : Fonctionnalisation du noyau pyridine

2-OBJECTIFS

Le principal but de ce travail est la synthèse et l'évaluation cinétique d'homolyse des alcoxyamines à base SG1 possédant un fragment alkyle activable par complexation et protonation en vue d'une application thérapeutique (schéma 37).

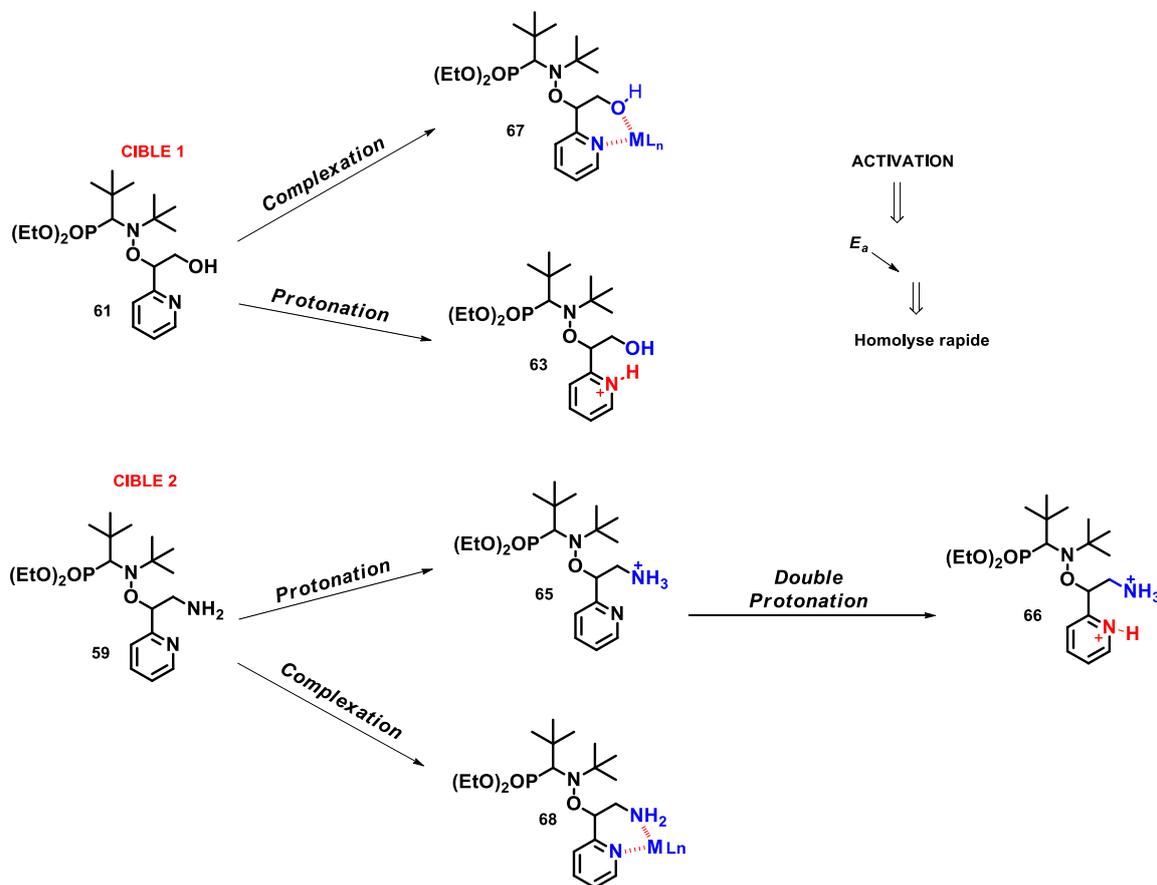


Schéma 37 : Alcoxyamines cibles

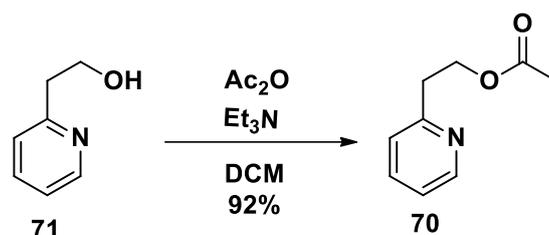


Schéma 40

a-3-Bromation radicalaire en position benzylique

Le composé **70** est mis en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) et de peroxyde de benzoyle dans du tétrachlorure de carbone. La réaction est portée à 78 °C et amorcée par le peroxyde de benzoyle générant des radicaux acyloxy dans le milieu. Ces radicaux réagissent avec le composé **70** pour former le radical benzylique. Le radical benzylique réagit ensuite avec le NBS pour donner le composé bromé **69** (schéma 42).



Schéma 41

Notons qu'au cours de cette réaction de bromation benzylique. Il se produit aussi la réaction de dibromation, ce qui exige un suivi attentif de la réaction.⁵⁴ Après quatre heures de réaction, le bromure **69** est obtenu avec un rendement de 68% après purification sur une colonne chromatographique

⁵⁴ D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, and C. O. Kappe. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 223.

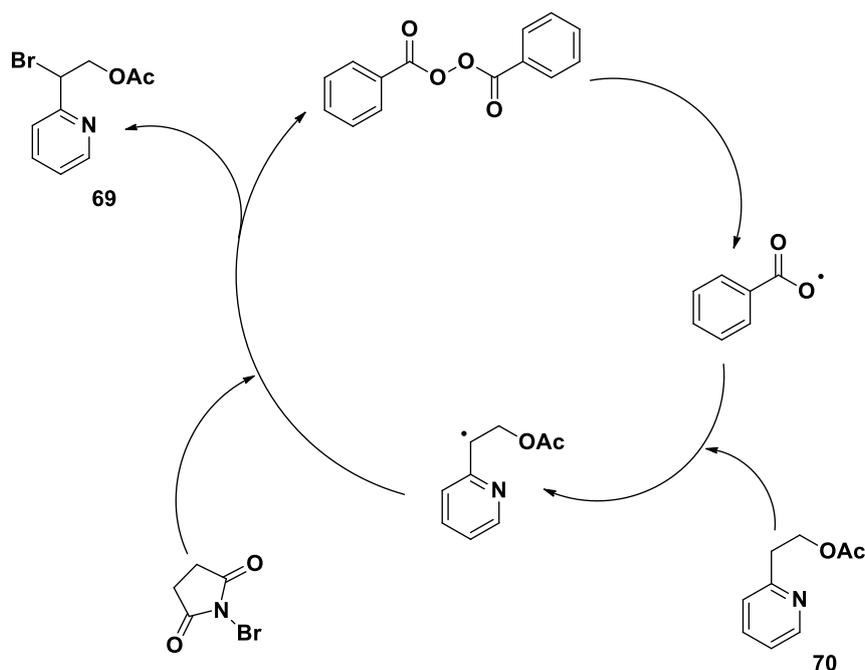


Schéma 42

La bromation se fait préférentiellement en position benzylique car le radical formé dans cette position est stabilisé par effet mésomère. Il y a délocalisation de l'électron célibataire sur le noyau pyridinique augmentant la stabilité de l'intermédiaire radicalaire. La BDE(Ph-C-H) est donc la plus faible de la molécule (schéma 43)^{55,56}.

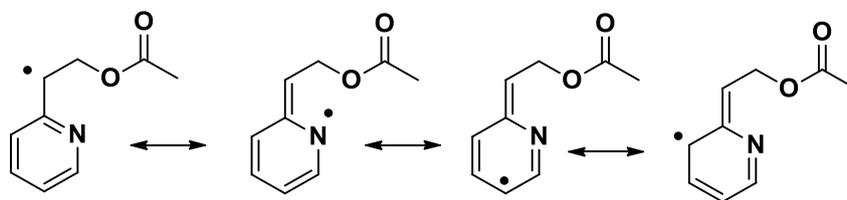


Schéma 43

a-4-Synthèse d'alcoxyamines cibles 60.

La synthèse de l'alcoxyamine est réalisée en faisant réagir le nitroxyde SG1 7, le bromure 64 et le complexe de cuivre (I) dans du benzène dégazé en présence de cuivre (0). Après vingt-quatre heures de réaction, l'alcoxyamine 60 est isolée avec un rendement de 77%. Cette molécule possédant deux carbones asymétriques est isolée sous la forme de deux diastéoisomères, nommés **(RS/SR)-60** pour l'isomère majoritaire et **(RR/SS)-60** pour l'isomère minoritaire dans un rapport de 3:1.

⁵⁵ A. Wohl. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 51.

⁵⁶ J. L. Colin, B. Loubinoux. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4245.

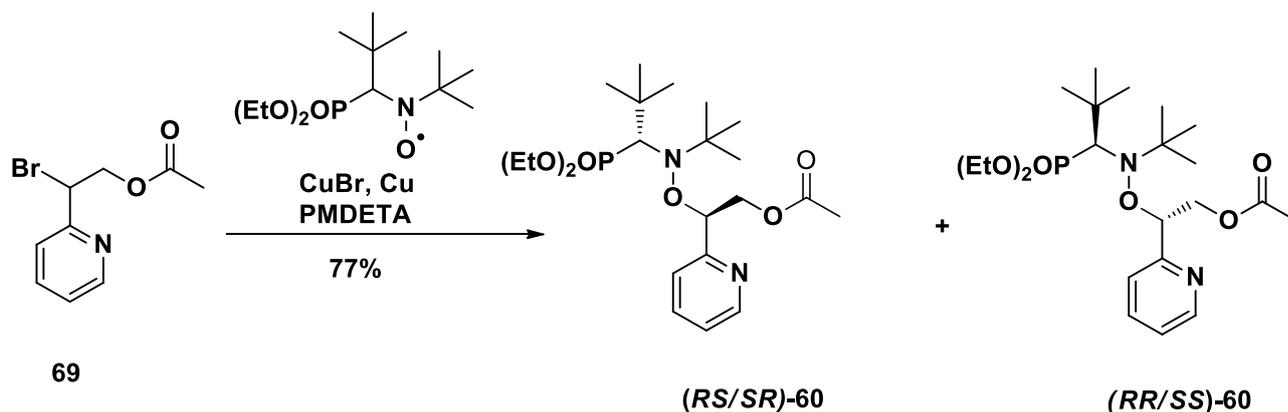


Schéma 44

a-5-Synthèse d'alcoxyamines cibles 61

L'alcoxyamine **61** est obtenue par déprotection de l'alcoxyamine **60**. la réaction de déprotection est réalisée dans un mélange eau-méthanol en présence de carbonate de potassium.

Les isomères **(RS/SR)-60** et **(RR/SS)-60** n'étant pas séparables lors de la purification. les deux isomères sont isolés sur colonne de silice avec un rendement global de 63% (49% pour **(RR/SS)-61** et 14% pour **(RS/SR)-61**).

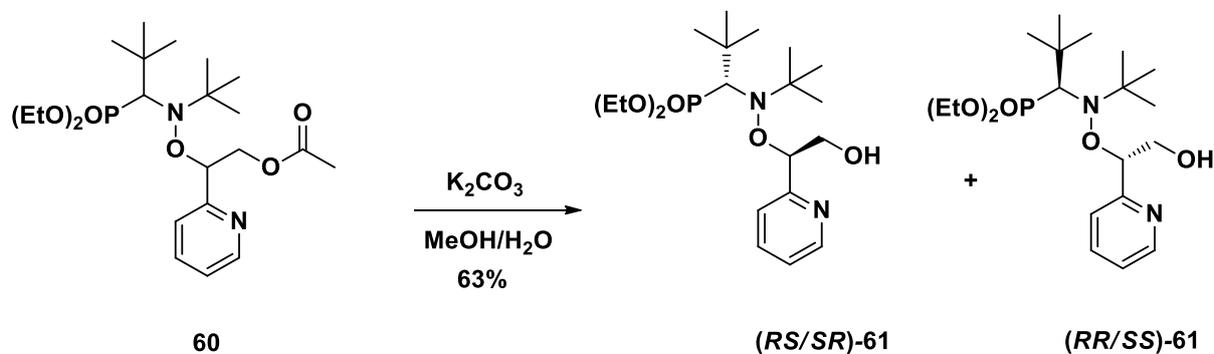


Schéma 45

La séparation des diastéréoisomères **(RS/SR)-60** et **(RR/SS)-60** sur colonne de silice n'étant pas possible, les réactions d'acétylation sont réalisées sur chacun des isomères séparés **(RS/SR)-61** et **(RR/SS)-61**. Cette stratégie permettra d'obtenir les deux diastéréoisomères **(RS/SR)-60** et **(RR/SS)-60** séparés et de mesurer ainsi les constantes cinétiques d'homolyse.

L'alcoxyamine **(RR/SS)-61** est donc mise en présence de triéthylamine et d'anhydride acétique dans le dichlorométhane. Après trois heures de réaction, l'alcoxyamine **(RR/SS)-60** est isolée avec un rendement de 65%.

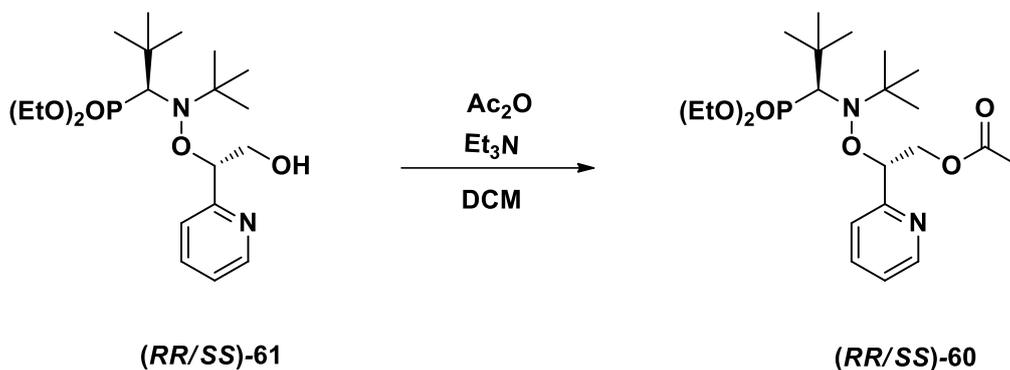


Schéma 46

La même réaction a été réalisée sur l'alcoxyamine **(RS/SR)-61** dans les mêmes conditions. Le composé **(RS/SR)-60** a été obtenu avec un rendement de 90%.

a-6-Détermination des configurations relatives

Afin d'établir la configuration relative des alcools et des précurseurs, une étude de diffraction des rayons X a été réalisée sur le composé **61**. Comme l'indique l'ORTEP, la configuration relative de ce dérivé est **(RS/SR)**. L'acétate issu de cet alcool a donc la même stéréochimie. Par conséquent, la stéréochimie de l'autre diastéréoisomère est **(RR/SS)**.

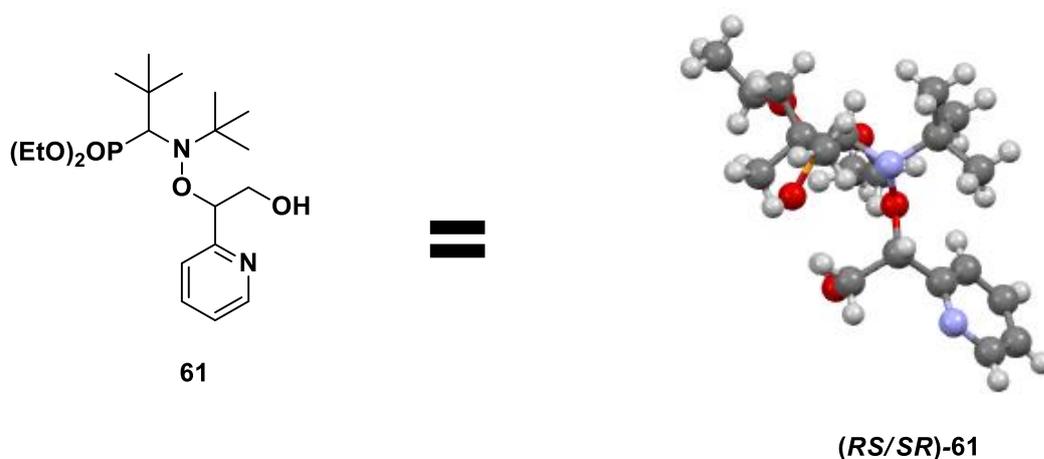


Figure 32

b-Synthèse des molécules 58 et 59

L'alcoxyamine **59** a été préparée suivant une voie synthétique similaire à celle employée pour l'alcoxyamine **61**.

b-1-Analyse rétro-synthétique

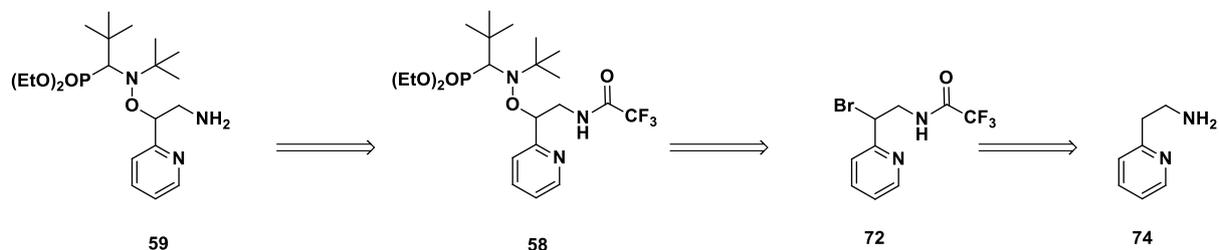


Schéma 47

La rétrosynthèse de l'alcoxyamine **59** indique que l'alcoxyamine **59** résulterait d'une réaction de déprotection réalisée sur l'alcoxyamine **58**. Celle-ci proviendrait du couplage entre le nitroxyde SG1 **7** et le bromure **72**. Le bromure est le produit d'une bromation en position benzylique de l'intermédiaire obtenu après protection de la 2-(pyridin-2-yl)ethanamine **74**, qui est commercial (schéma 47).

b-2-Protection de 2-(pyridin-2-yl)ethanamine

Comme précédemment, afin d'éviter une réaction secondaire, la fonction amine sera protégée.

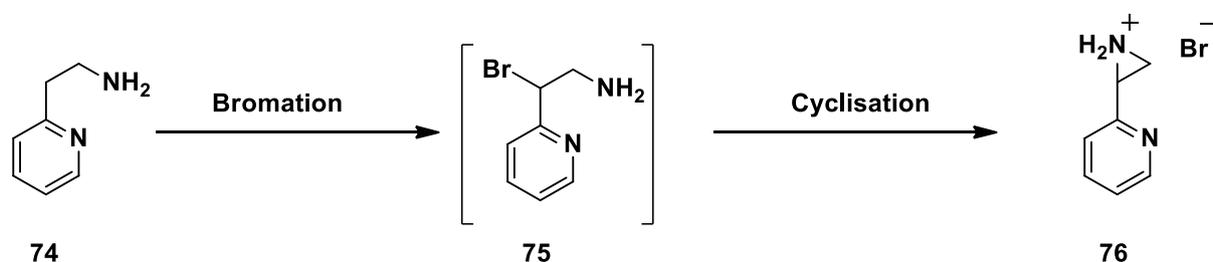


Schéma 48

La protection de la fonction amine est faite *via* une réaction de condensation. Il s'agit d'une réaction de condensation de l'amine primaire sur l'anhydride trifluoacétique. Nous avons préféré utiliser ce groupement protecteur plutôt que l'anhydride acétique car la déprotection du dérivé fluoré est facile (schéma 49).

Un mélange de 2-(pyridin-2-yl)ethanamine **74** et de pyridine **48** dans le dichlorométhane est refroidi à 0 °C et l'anhydride trifluoroacétique est ajouté lentement. Le mélange est agité durant cinq heures à température ambiante et le trifluoroacétamide **73** est isolé avec un rendement de 94%.

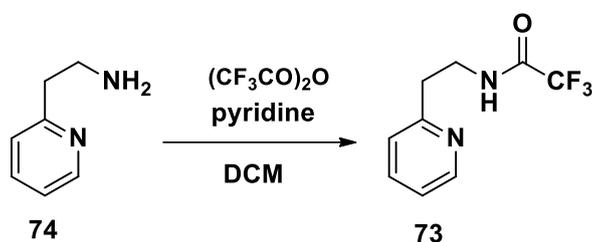


Schéma 49

b-3-Bromation radicalaire en position benzylique

La réaction de bromation du 2,2,2-trifluoro-N-(2-(pyridine-2-yl)éthyl)acétamide **73** avec du NBS a fourni le dérivé bromé **72** avec un rendement de 20% après purification sur une colonne de silice (schéma 50). Ce rendement faible n'a pas d'incidence sur la poursuite de la synthèse qui est assez courte. Le but est d'obtenir la molécule cible afin de déterminer les constantes cinétiques d'homolyse. La technique utilisée nécessite que quelques milligrammes de produits à préparer.

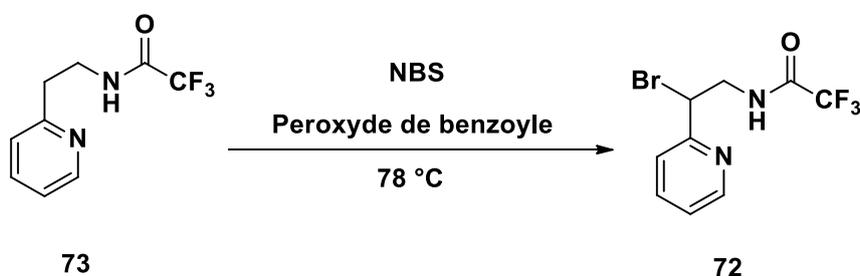


Schéma 50

b-4-Synthèse de l'alcoxyamine **58**

L'alcoxyamine **58** est obtenue en couplant le bromure **72** avec le nitroxyde SG1 **7**. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM). Deux isomères de l'alcoxyamine **58** sont isolés séparément avec un ratio de 1:1 et un rendement global de 62%.

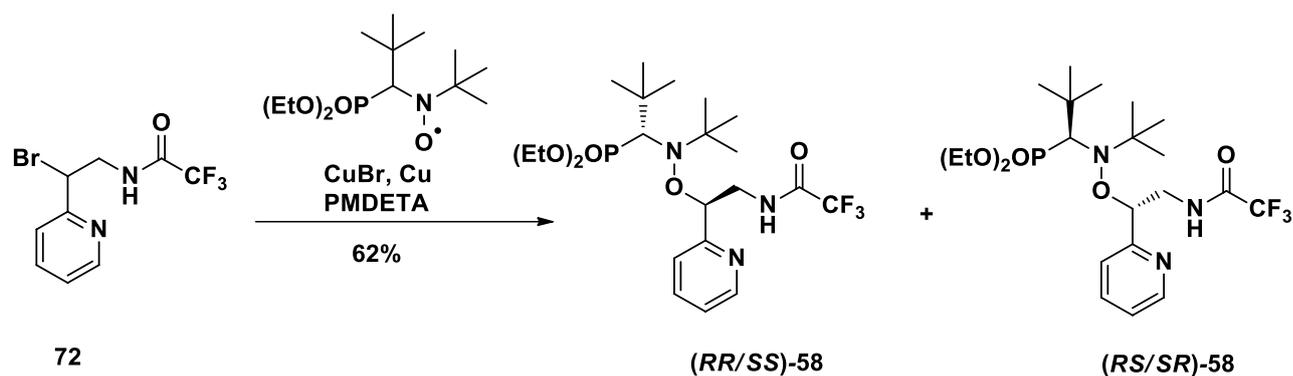


Schéma 51

b-5-Synthèse de l'alcoxyamine cible 59

Le composé **59** est obtenu par déprotection de la fonction trifluoroacétamide de **58**. Cette molécule **58** étant sous la forme de deux isomères, la réaction de déprotection a été réalisée sur chacun des isomères en présence de K_2CO_3 dans un mélange méthanol-eau dans une proportion équivalente.⁵⁷

La réaction de déprotection de l'isomère $(RR/SS)\text{-58}$ a permis de fournir l'isomère $(RR/SS)\text{-59}$ avec un rendement de 71%.

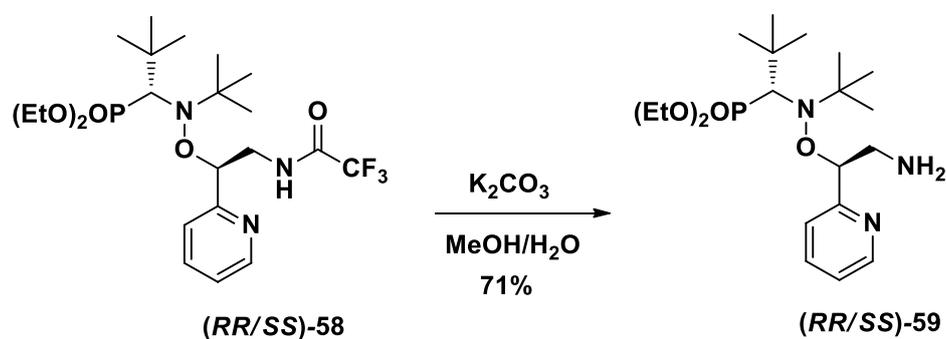


Schéma 52

Dans les mêmes conditions, la réaction de déprotection de l'isomère $(RS/SR)\text{-58}$ a conduit à l'isomère $(RS/SR)\text{-59}$ avec un rendement de 59%.

⁵⁷ D. Albanese, F. Corcella, D. Landini, A. Maia, M. Penso. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *I*, 247.

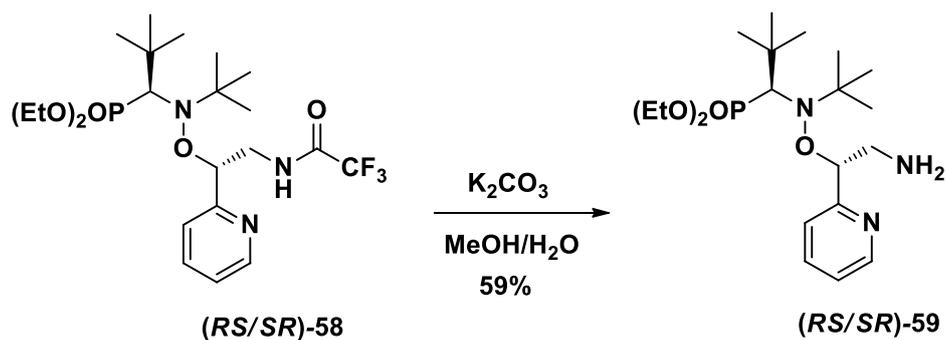


Schéma 53

b-6-Détermination des configurations relatives

Pour déterminer les configurations relatives de ces molécules, une étude de diffraction aux rayons X a été effectuée sur le diastéréoisomère cristallin **58**.

Comme indiqué dans l'ORTEP, la configuration relative de l'un des diastéréoisomères de acétamide **58** est **(RS/SR)**. Celle de l'amine correspondante est aussi **(RS/SR)-59**.

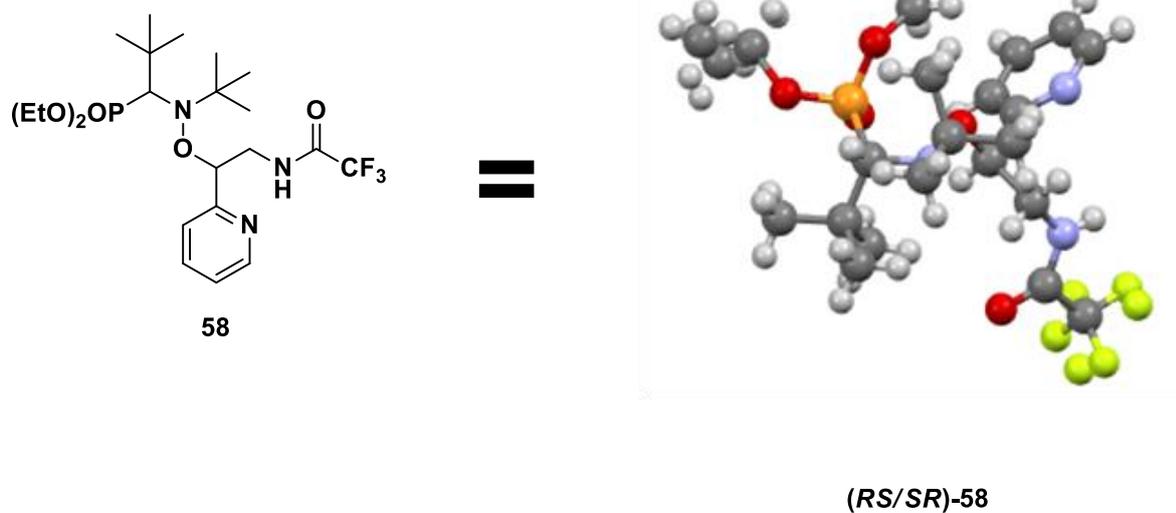


Figure 33

L'autre diastéréoisomère de l'acétamide **58** a donc pour configuration relative (**RR/SS**).

L'amine résultante a la même configuration relative (**RR/SS**)-**59**.

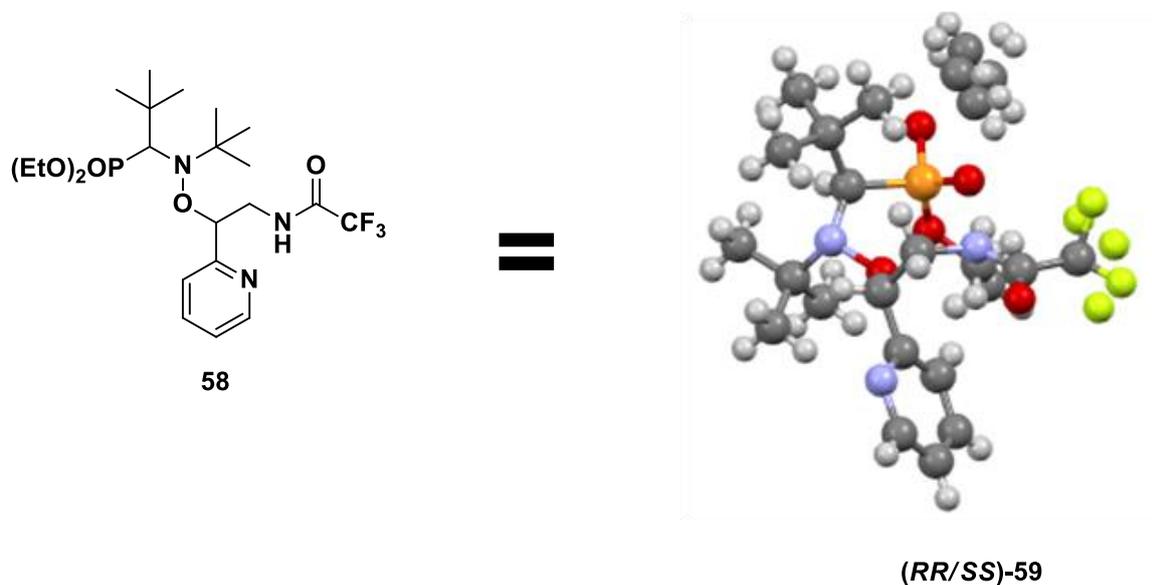


Figure 34

4-ETUDES CINÉTIQUES

a-Résultats et discussions

Les mesures cinétiques étant réalisées en milieu aqueux, une connaissance des pK_a des différentes molécules est nécessaire pour connaître l'espèce majoritaire dans le milieu en fonction du pH.

a-1-Détermination du pK_a

La mesure de pK_a de chaque molécule est réalisée par RMN ¹H.

La molécule est diluée dans un mélange D₂O/MeOD dans un ratio de 1:1 et le pH est ajusté *via* des ajouts de DCl et NaOD sur une large gamme de valeurs, puis le spectre RMN ¹H de chaque tube est enregistré. Le déplacement chimique des protons du cycle pyridinique étant directement dépendant du pH, la mesure du pK_a est donc possible en traçant une courbe $\delta = f(\text{pH})$.⁵⁸

⁵⁸ A. Krężel, W. Bal. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 161.

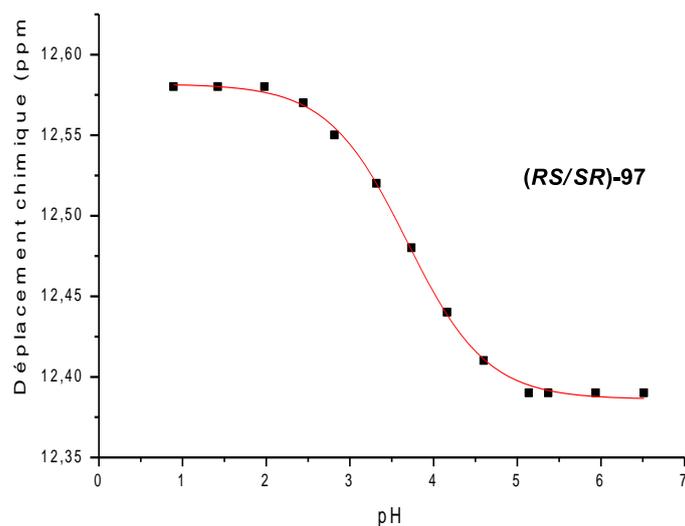
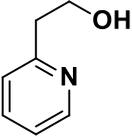
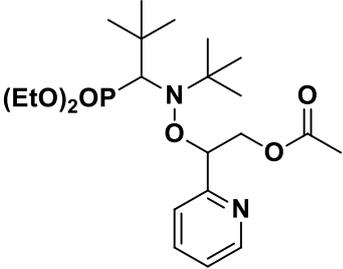


Figure 35 : Exemple de mesure de pK_a

Les mesures étant faites dans des solvants deutérés, on mesure des pH^* et non des pH . Ces valeurs doivent donc être corrigées par l'équation 6 afin de retrouver les valeurs réelles de pH . La valeur du pK_a est le point d'inflexion de la courbe obtenue après correction.

$$pH = 0.929 \cdot pH^* + 0.42 \quad (6)$$

Tableau des différentes valeurs de pK_a déterminées.

Structures	Composés	pK_a	
		(RR/SS)	(RS/SR)
	71	4.85	
	60	3.24	3.33

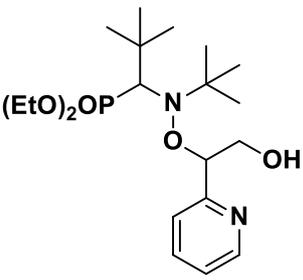
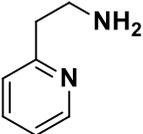
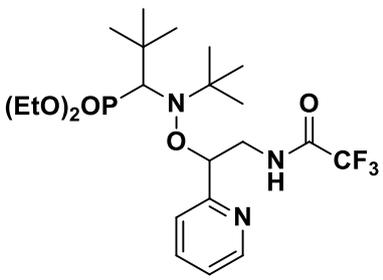
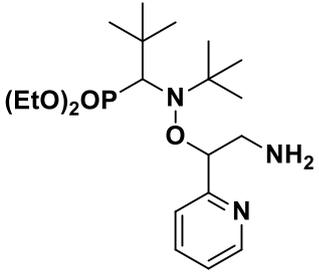
	61	4.25	3.61
	74	3.33/9.14	
	58	2.91	3.45
	59	1.74/8.80	2.26/8.22

Tableau 4 : Valeurs des pK_a mesurés des alcoxyamines 58-61

Les résultats du tableau résumant les différentes valeurs de pK_a des alcoxyamines montrent une baisse de la basicité des alcoxyamines par rapport aux molécules intermédiaires. Cette perte de basicité provient du nitroxyde qui, étant un groupement électroattracteur, rend le doublet non liant de l'azote moins disponible. Ces valeurs de pK_a nous permettent de choisir la forme de la molécule étudiée dans l'eau.

La figure 36 ci dessous est la courbe de déplacement chimique ^1H RMN en fonction du pH de la solution de l'alcoxyamine **63**.

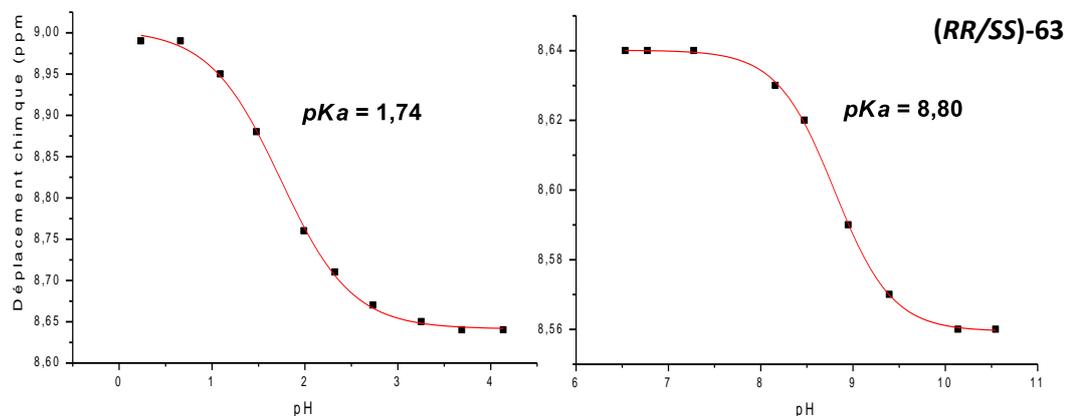
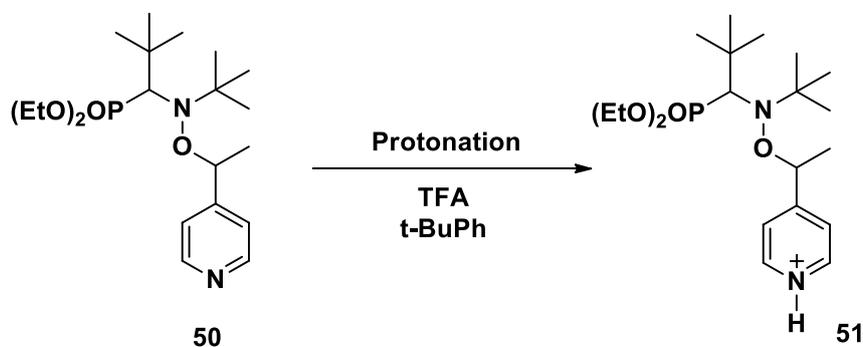


Figure 36

La courbe de détermination du pK_a du noyau pyridine s'étale sur une variation de pH de 1 à 2,5 unités de pH montrant la protonation complète du noyau pyridine.

a-2-Effet de la protonation

La protonation de l'alcoxyamine **50** permet d'augmenter la polarité du fragment alkyle et par conséquence une vitesse d'homolyse de l'alcoxyamine plus rapide avec un abaissement de l'énergie de dissociation.



$(RR/SS$ et $RS/SR)$ -**50** : $E_a = 123,0$ kJ/mol

(RR/SS) -**51** : $E_a = 115,4$ kJ/mol

(RS/SR) -**51** : $E_a = 115,6$ kJ/mol

Schéma 54

Cette diminution d'énergie d'activation (E_a) de liaison C-ON est due à l'augmentation de l'électronégativité χ sur l'atome de carbone de la liaison C-ON par effet inductif, comme le montre l'équation 7. En effet, dans la molécule A-B plus la différence d'électronégativité ($\chi_A - \chi_B$)² est faible, plus la liaison A-B est faible.

$$\mathbf{BDE}_{(A-B)} = \frac{1}{2} [\mathbf{BDE}_{(A-A)} + \mathbf{BDE}_{(B-B)}] + 96.23 (\chi_A - \chi_B)^2 \quad (7)$$

a-2-Résultats et discussions des mesures cinétiques en milieu aqueux des alcoxyamines mono-pyridines.

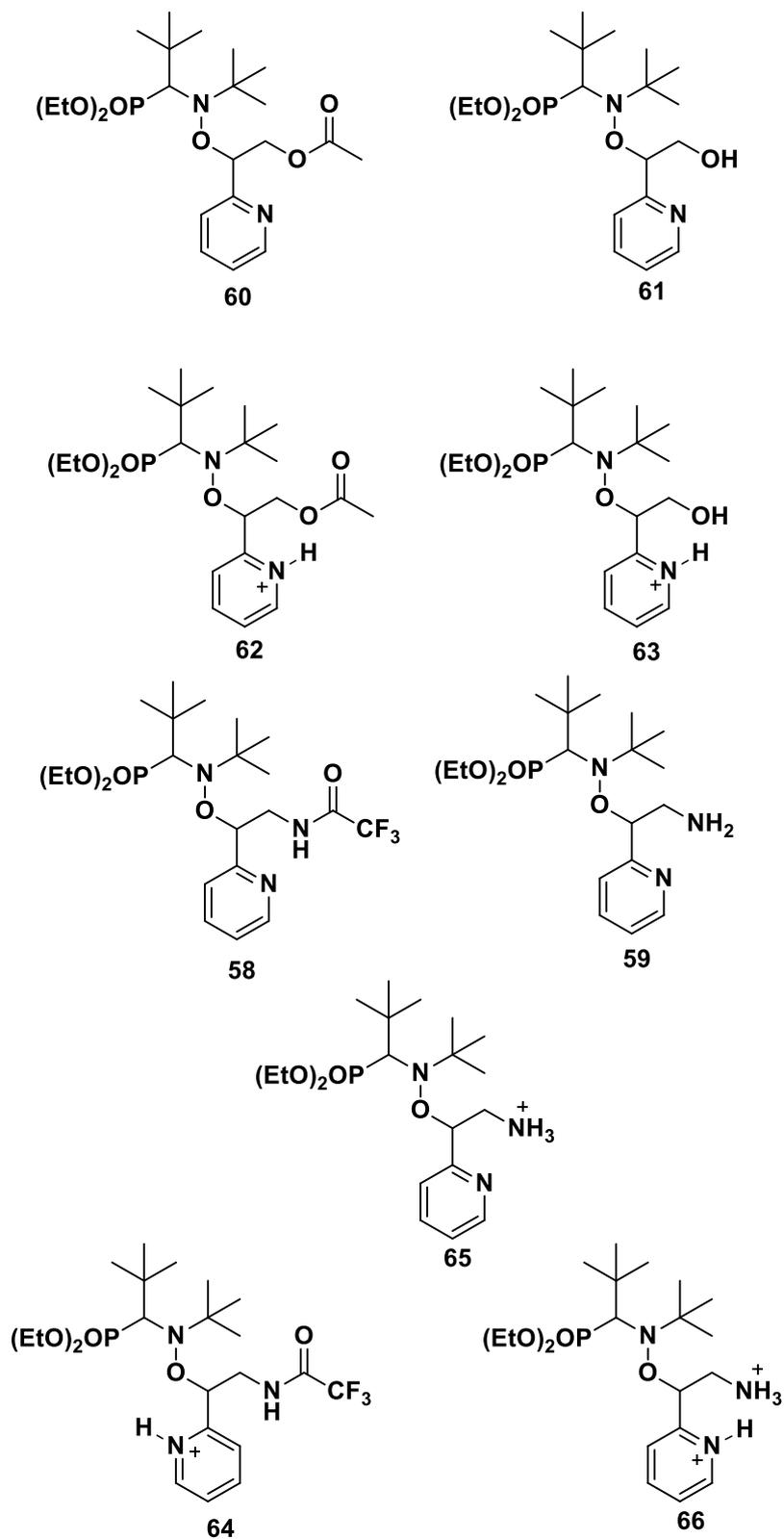


Figure 37 : Structures des alcoxyamines étudiées

Les mesures cinétiques de ces différentes alcoxyamines sont regroupées dans le tableau ci-dessous présentant l'énergie de dissociation (E_a) et le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de chaque alcoxyamine en milieu aqueux.

Alcoxyamines	Structures	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)		$t_{1/2}$ à 37 °C	
			RR/SS	RS/SR	RR/SS	RS/SR
60		H ₂ O/MeOH pH 6	118.2	120.1	3 j.	6 j.
62		H ₂ O/MeOH pH 1.4	113.0	112.9	9 h.	8 h.
61		H ₂ O/MeOH pH 6	120.3	124.1	6 j.	27 j.
63		H ₂ O/MeOH pH 1.4	113.8	114.2	12 h.	13 h.
58		H ₂ O/MeOH pH 6	123.5	118.1	21 j.	3 j.
64		H ₂ O/MeOH pH 1	117.0	113.2	2 j.	9 h.

59		H ₂ O/MeOH pH 10	122.0	120.2	12 j.	6 j.
65		H ₂ O/MeOH pH 7.4	117.3	113.4	2 j.	10 h.
66		H ₂ O/MeOH pH 1	108.9	104.2	2 h.	17 min.

Tableau 5 : Energie d'activation (E_a) et temps de demi-vie ($t_{1/2}$) à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieu aqueux.

a-3-Effet de la liaison hydrogène intramoléculaire

Les molécules **(RS/SR)-61** et **(RR/SS)-58** présentent une différence d'énergie d'activation de 5 kJ.mol⁻¹ environ par rapport à leurs diastéréoisomères **(RR/SS)-61** et **(RS/SR)-58**. Une étude RX de leurs structures cristallines montre l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'hydrogène de la fonction alcool, de la fonction acétamide et le groupement phosphonate dans chacun des isomères **(RS/SR)-61** et **(RR/SS)-58** respectivement. Cette liaison hydrogène intramoléculaire permet de consolider la liaison C-ON, autrement dit d'accroître l'énergie de dissociation de la liaison C-ON et les temps de demi-vie (figure 38 et 39).⁵⁹

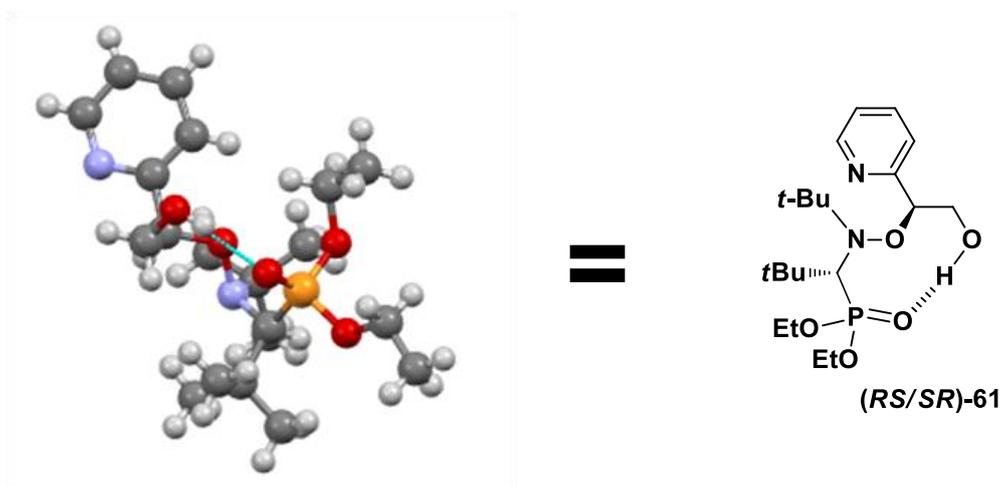


Figure 38

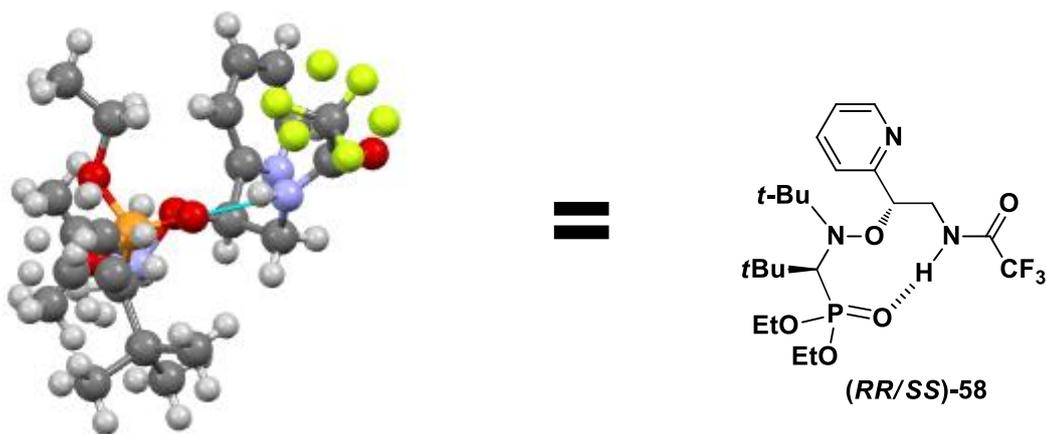


Figure 39

⁵⁹ P. Brémond, T. Butscher, V. Roubaud, V. D. Siri, S. Viel. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10524.

a-4-Effet de la protonation de l'amine primaire

L'étude cinétique de l'alcoxyamine **59** à pH 10 a pour objectif d'identifier l'effet de la protonation de l'amine primaire sur l'homolyse. Cette étude nous indique que l'énergie de dissociation de la liaison C-ON pour les isomères (*RR/SS*)-**59** et (*RS/SR*)-**59** sont respectivement de 122,0 kJ.mol⁻¹ et 120,2 kJ.mol⁻¹. Une autre étude cinétique réalisée à pH 7.4 des mêmes isomères, les molécules dont l'amine primaire est protonée donne des énergies d'activation de 117,3 kJ.mol⁻¹ et 113,4 kJ.mol⁻¹ respectivement.

Le gain d'environ 5 à 6 kJ.mol⁻¹ pour les molécules protonées nous informe que la protonation de l'amine primaire favorise nettement l'homolyse de la liaison C-ON (figure 40).

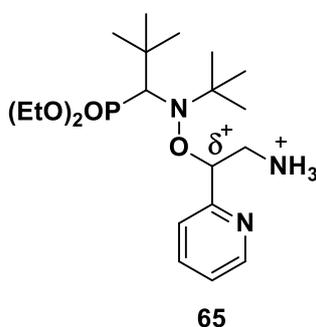


Figure 40

La protonation sur la structure de l'alcoxyamine **65** provoque le développement d'une charge positive qui entraîne une augmentation de l'électronégativité sur les atomes de carbone environnants par les effets inductifs. L'électronégativité du carbone engagé dans la liaison C-ON augmentant, cela entraîne une homolyse plus rapide de la liaison C-ON. La protonation de l'amine primaire en position β de l'atome de carbone impliqué dans la liaison C-ON permet un abaissement de l'énergie dissociation de alcoxyamine par l'effet inductif.

a-5-Effet de la protonation du cycle pyridine

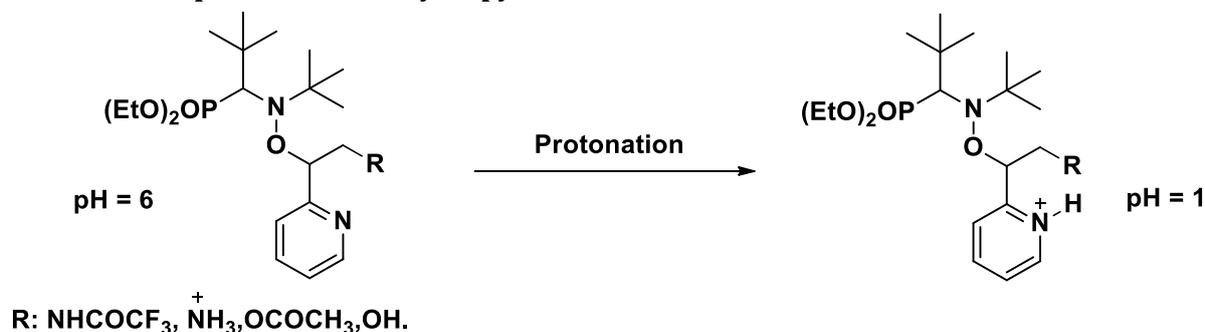


Schéma 55

D'après le tableau 5, les alcoxyamines **58**, **60**, **61** ont une énergie d'activation de l'homolyse de la liaison C-ON supérieure de 6 kJ.mol⁻¹ en moyenne par rapport à leurs homologues protonés correspondants **64**, **62**, **63**. Ce gain énergétique est accompagné d'une réduction drastique de leurs temps de demi-vie. Le temps de demi-vie de (*RS/SR*)-**61** passe ainsi de 27 jours à seulement 13 heures après protonation.

La protonation du cycle pyridinique induit plusieurs formes mésomères limites chargées positivement. Ces formes mésomères sont responsables de la stabilisation du radical alkyle (Schéma 56). Cette protonation entraîne une augmentation de la polarité du fragment alkyle car l'amine est positivement chargée. Ceci conduit à un accroissement de l'électronégativité du carbone impliqué dans la formation de la liaison C-ON.

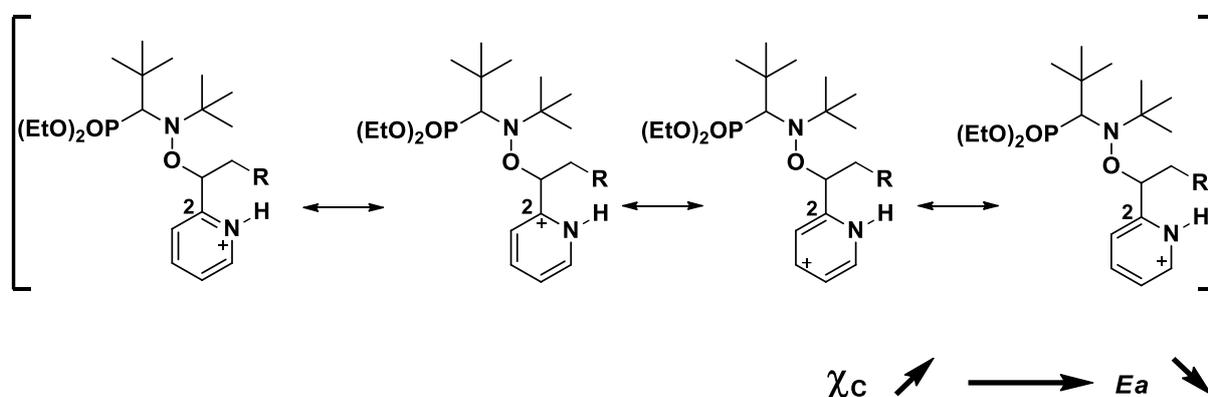


Schéma 56

Par effet mésomère, la charge se délocalise à plusieurs endroits et notamment en position 2.

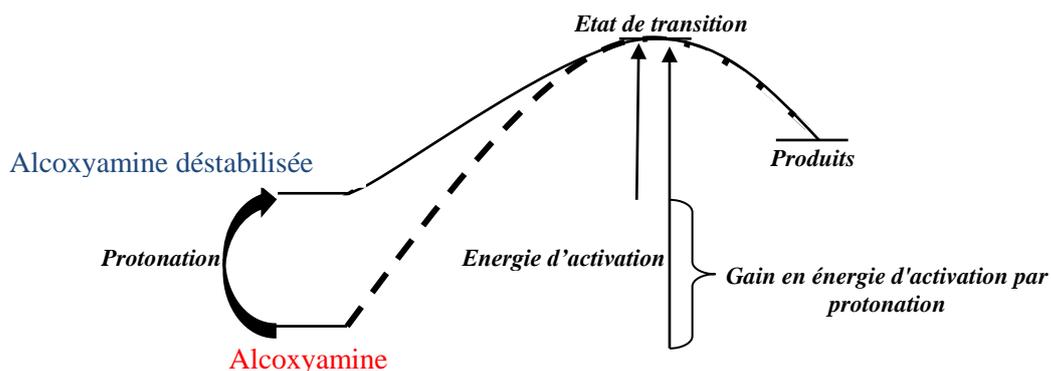


Schéma 57

a-6- Effet de la protonation du cycle pyridinique et de l' amine primaire

La double protonation de l'amine primaire et du cycle pyridinique conduit à un abaissement très important de l'énergie de dissociation de la liaison C-ON. Comme vu précédemment, la protonation de l'amine primaire offre un gain énergétique de 7 kJ.mol^{-1} . La protonation du noyau pyridinique donne un gain de 6 kJ.mol^{-1} en moyenne (tableau 5). La somme algébrique des deux protonations donne ainsi un gain global de 13 kJ.mol^{-1} . D'après le tableau 5, la différence entre les molécules non protonées **59** et les molécules doublement protonées **66** est de 14 kJ.mol^{-1} en moyenne et un temps de demi-vie de dix-sept minutes contre un temps de demi-vie de dix heures pour la molécule mono-protonée et six jours pour la molécule non protonée. Ces valeurs permettent de dire que les deux protonations ont un effet cumulatif (Figure 49).

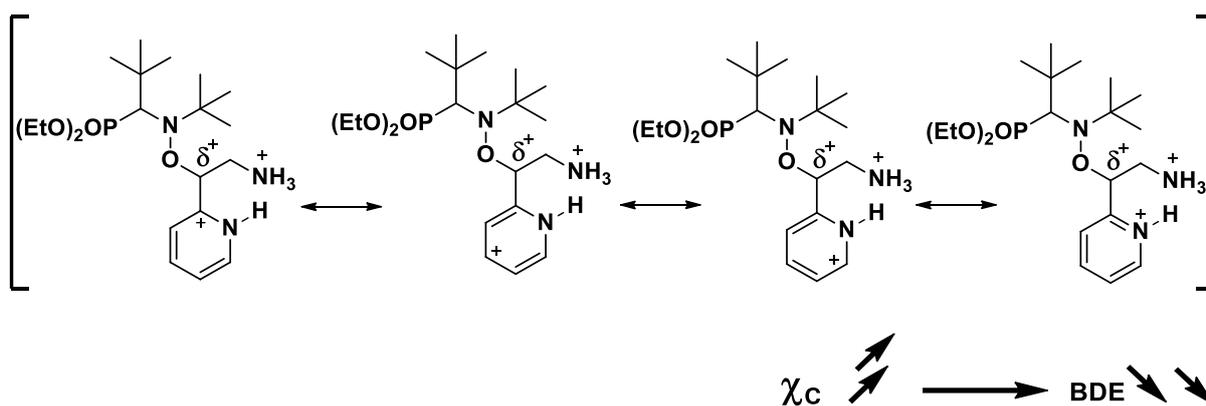


Schéma 58

La protonation à la fois du noyau pyridinique et de l'amine primaire produit un double effet d'augmentation de l'électronégativité du carbone impliqué dans la formation de la liaison C-ON et de l'accroissement de la polarité du fragment alkyle. La combinaison de l'augmentation d'électronégativité (équation 7) et de l'accroissement de la polarité du fragment alkyle (schéma 26) conduisent à un abaissement drastique de l'énergie d'activation de la liaison C-ON qui se répercute sur le temps de demi-vie des isomères de l'alcoxyamine **66**.

a-7- Effet de la complexation

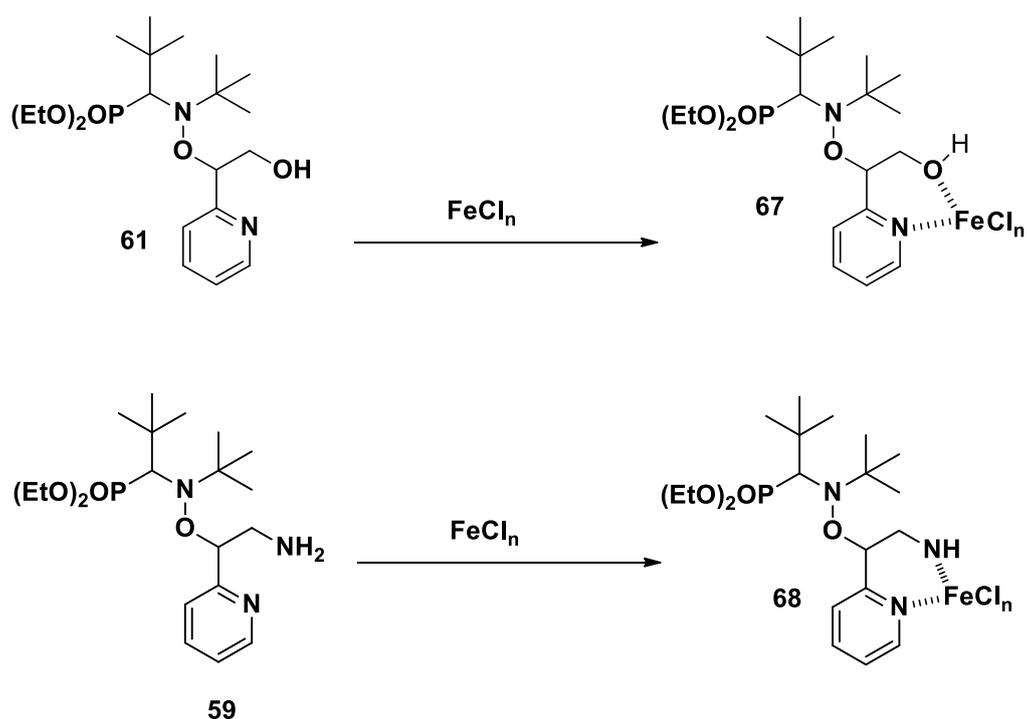


Schéma 59

Les mesures cinétiques des alcoxyamines **59** et **61** réalisées en présence de FeCl_2 ou de FeCl_3 donnent exactement les mêmes énergies d'activation que les alcoxyamines **59** et **61** isolées. Ces résultats montrent que la complexation des alcoxyamines **59** et **61** par le chlorure ferreux et par le chlorure ferrique ne se produit pas. La complexation des alcoxyamine **59** et **61** avec des sels ioniques de fer n'a pas pu être réalisé avec succès (schéma 59).

Conclusion

Nous avons synthétisé une série d'alcoxyamines activables par protonation. La protonation permet une homolyse facile à température physiologique de la liaison C-ON des alcoxyamines pour produire le radical alkyle. La multiple-protonation a un effet cumulatif et influence énormément le temps de demi-vie des alcoxyamines.

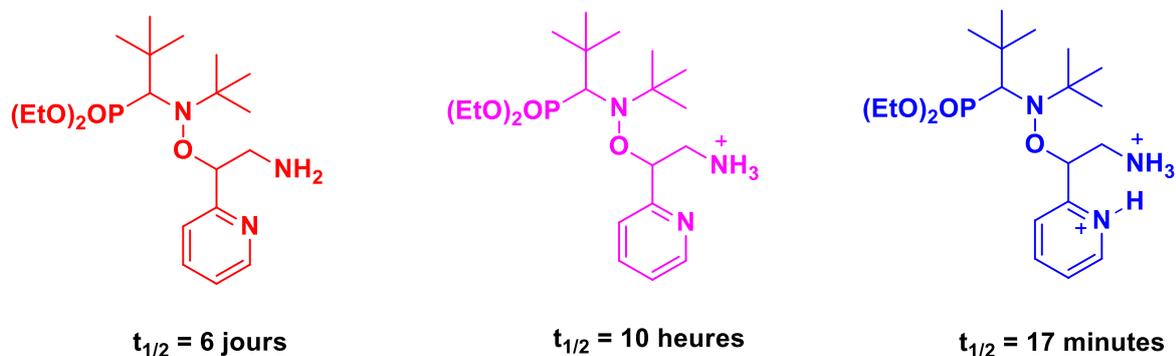


Figure 41

L'usage de la protonation comme méthode d'activation des alcoxyamines a donné des résultats intéressants, mais un pH très bas est nécessaire pour la réaction de protonation du noyau pyridinique. La protonation de l'amine primaire est possible à pH physiologique. (Tableau 5)

Les réactions de complexation pour l'activation des alcoxyamines **59** et **61** avec les ions fer(II) et fer(III) ne se produisent pas avec ces modèles. Pour atteindre notre objectif de préparer des alcoxyamines activables par complexation, nous nous proposons de synthétiser une autre génération d'alcoxyamines; les bi-pyridines qui sont largement utilisées dans la chimie de coordination en tant que ligands bidentates.

CHAPITRE V : SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES BI-PYRIDINES

1-BIBLIOGRAPHIE

En dehors des réactions de quaternisation des atomes d'azotes pyridiniques par protonation ou par oxydation, la molécule de 2,2'-bipyridine a une particularité. C'est un ligand bidentate par la présence des deux atomes azotes qui possèdent des doublets non-liants, pouvant interagir avec des ions métalliques présentant des lacunes électroniques (schéma 60) ^{60,61}.

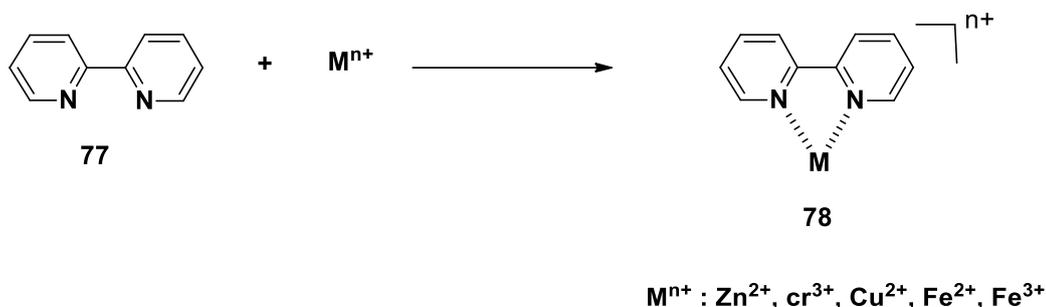


Schéma 60

➤ Réaction de complexation de la 2,2'-bipyridine avec des ions métalliques.

Les réactions de complexation entre la 2,2'-bipyridine et les ions métalliques se produisent en général dans des solvants polaires tels que le méthanol, l'éthanol ou l'eau du fait de la faible solubilité des ions métalliques dans des solvants apolaires.

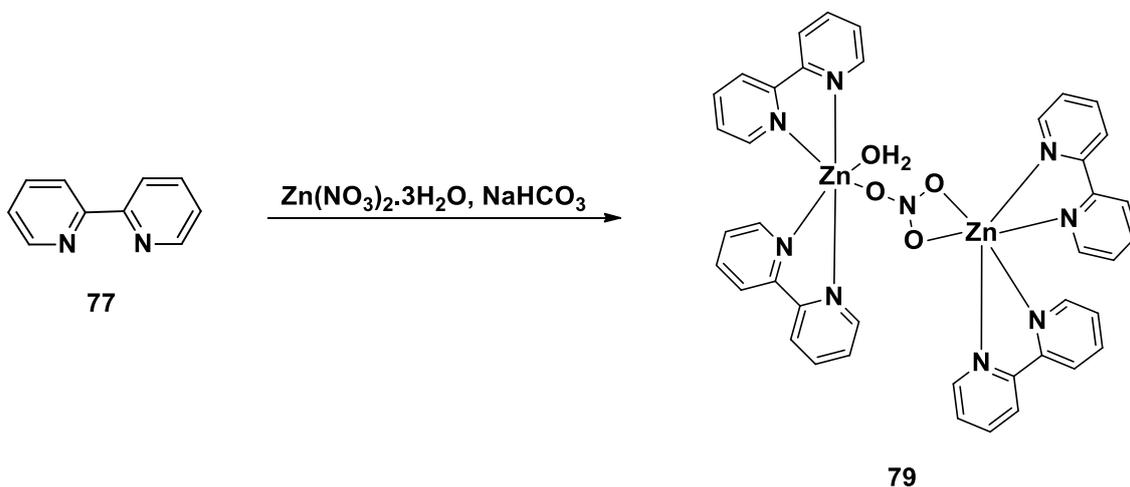


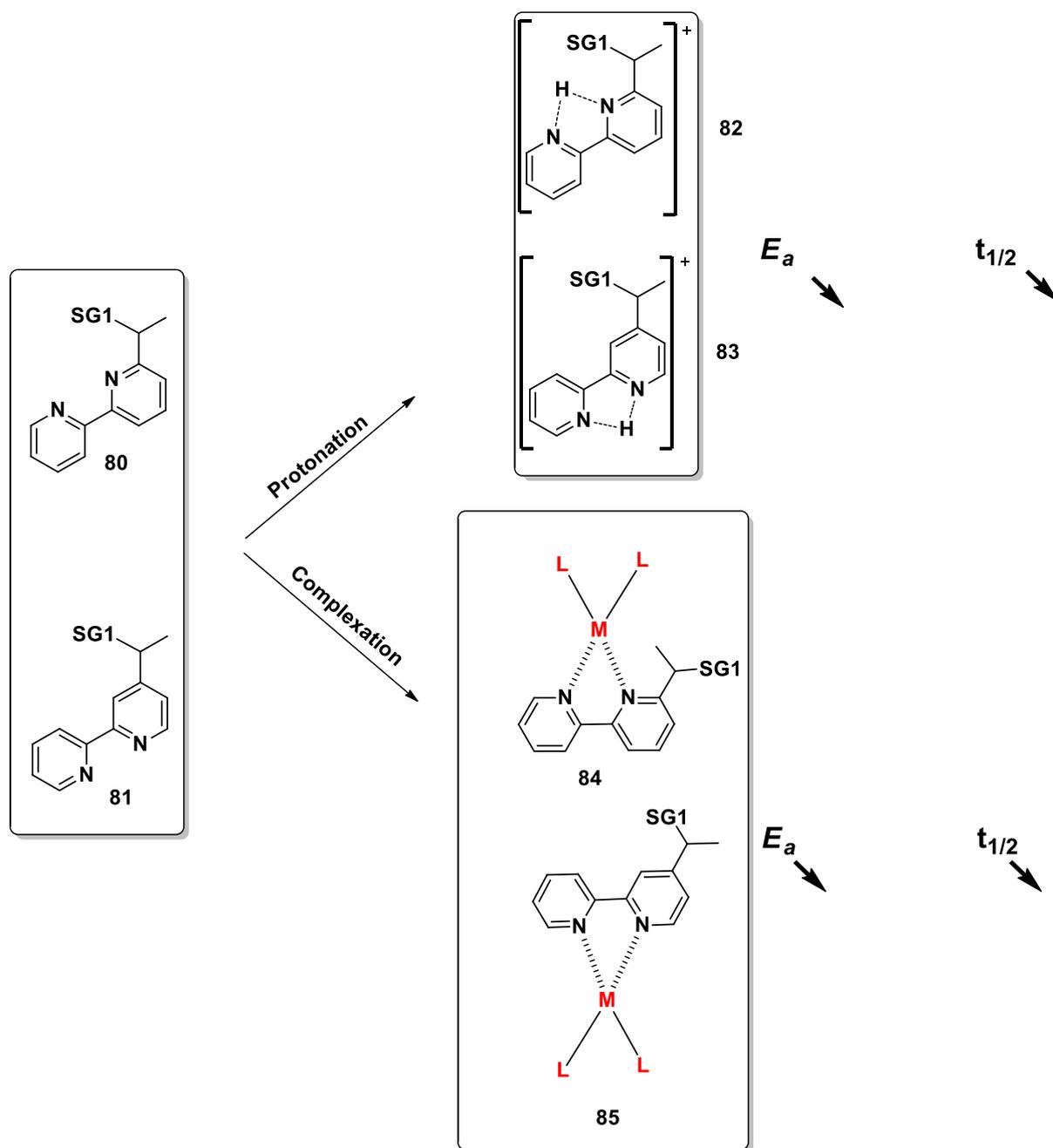
Schéma 61

⁶⁰ R. A. Palmer AND T. S. Piper. *Inorg Chem.* **1966**, 5, 864.

⁶¹ D. K. Hazra and S. C. Lahiri. *Anal. Chim. Acta.* **1976**, 79, 336.

2-OBJECTIF

Le but de cette étude est la synthèse d'alcoxyamines activables par protonation d'une part et activables par complexation d'autre part.



M : Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+}

Alcoxyamines activées

Schéma 62 : Alcoxyamines cibles

L'objectif principal de cette étude est la préparation d'alcoxyamines présentant une voie d'activation indépendante du pH. Le schéma 62 présente une nouvelle classe d'alcoxyamines de dérivées 2,2'-bipyridiniques activables **77**. En plus de l'activation par protonation, ces alcoxyamines pourraient aussi être activables *via* des réactions de complexations par le métal. Cette activation conduirait à des alcoxyamines plus labiles pour une production de radicaux bipyridyles à 37 °C et à pH physiologique.

3-SYNTHESE D'ALCOXYAMINES BIPYRIDINIQUES

La synthèse d'alcoxyamines dérivées du motif 2,2'-bipyridine passe par le piégeage du radical alkyle par le nitroxyde SG1 **7**. Il est à noter que la production du radical alkyle bipyridinique dans les deux cas n'est pas faite de la même manière. Pour l'alcoxyamine **80**, le radical alkyle est produit par la méthode Atom Transfert Radical Addition (ATRA), alors que dans le cas de l'alcoxyamine **81**, il est produit par l'intermédiaire d'un catalyseur à base de manganèse.

a-Synthèse de l'acoxyamine **80**

La synthèse de l'alcoxyamine **80** débute par la 6-bromo-2,2'-bipyridine **89** (figure 42) qui est disponible commercialement.

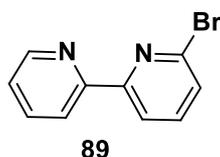


Figure 42

a-1-Analyse rétro-synthétique

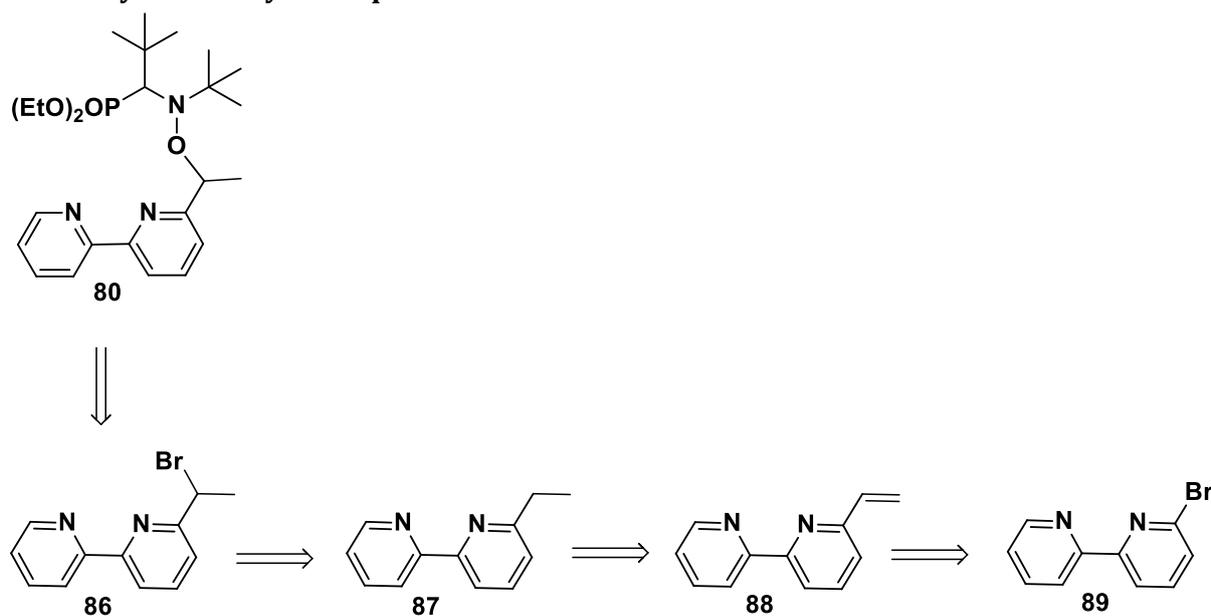


Schéma 63 : schéma rétrosynthétique

Le schéma de rétrosynthèse de l'alcoxyamine **80** présente une synthèse en quatre étapes. La première étape est le couplage d'un groupement vinyle sur le composé **89** et la dernière étape est le couplage du nitroxyde avec le dérivé bromé **86** (schéma 63).

a-2-Couplage d'un groupement vinyle

Le couplage d'un groupement vinyle sur un dérivé aromatique halogéné met en jeu une réaction de Stille.⁶²

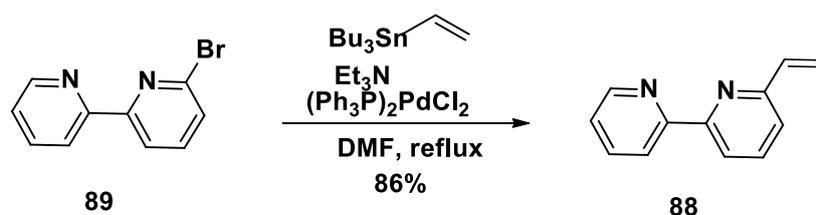


Schéma 64

Le mécanisme réactionnel de la réaction commence par une réduction du palladium (II) en palladium (0) par action de la triéthylamine (**a**) suivie d'une addition oxydante de l'halogénure d'aryle (**b**).⁶³

⁶² C. W. Huang, M. Shanmugasundaram, H. M. Chang and C. H. Chen. *Tetrahedron*. **2003**. 59, 3635.

⁶³ S. P. H. Mee, V. Lee, and J. E. Baldwin. *Angew. Chem.* **2004**. 43, 1132.

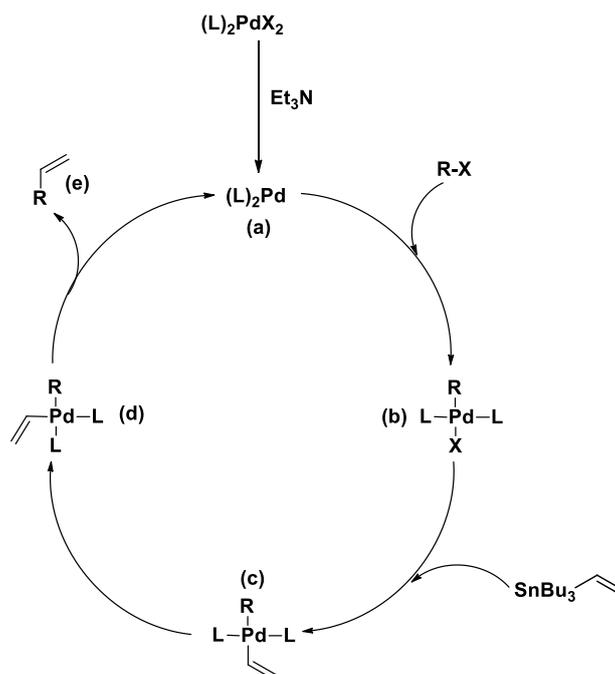


Schéma 65

L'étape suivante est une *trans*-métallation du tributylvinylétain avec l'intermédiaire (b) pour donner (c) qui change de conformation pour passer de *trans* (c) à *cis* (d). La conformation *cis* favorise l'élimination réductrice pour fournir le produit (e) et régénérer le palladium (0).

A ce stade, nous avons essayé la réaction de couplage catalysée par le complexe Mn(salen) entre le composé **88** et le SG1 **7** mais le rendement de la réaction était très faible de l'ordre de 8%.

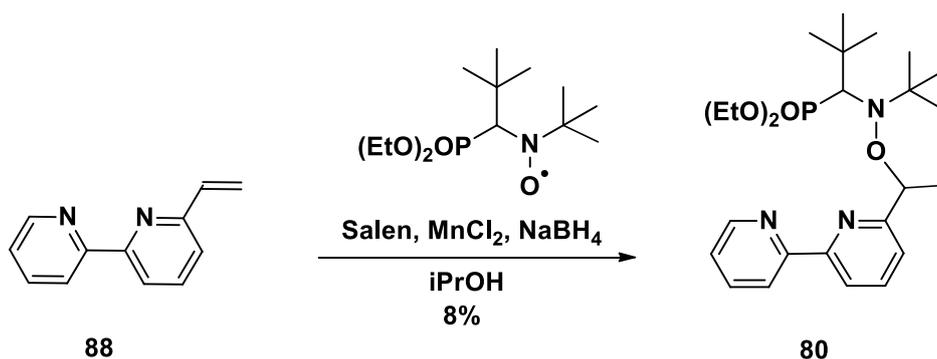


Schéma 66

Nous avons donc choisi de réaliser le couplage entre le SG1 **7** et le composé **88** par la méthode Atom Transfert Radical Addition (ATRA). Pour cela il faut synthétiser le bromure correspondant.

a-3-Hydrogénation de la liaison double vinylique

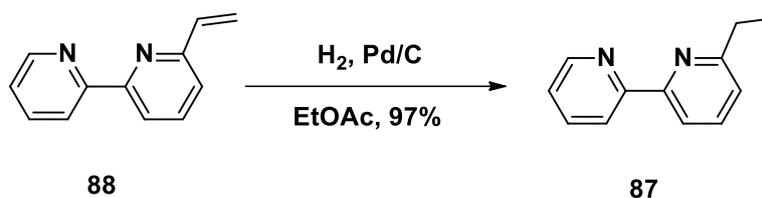


Schéma 67

La réaction d'hydrogénation est réalisée sous atmosphère de dihydrogène en présence de palladium sur charbon. Le composé **87** est obtenu avec un rendement de 97% après filtration et évaporation du solvant.

a-4-Bromation radicalaire en position benzylique

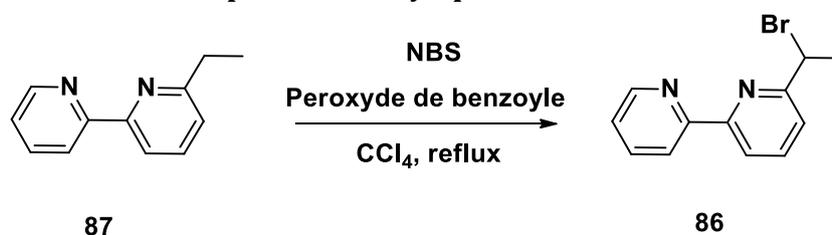


Schéma 68

Le bromure **86** est obtenu par bromation radicalaire en position benzylique avec un rendement de 60% après purification sur une colonne de silice.

a-5-Synthèse de l'alcoxyamine cible 80

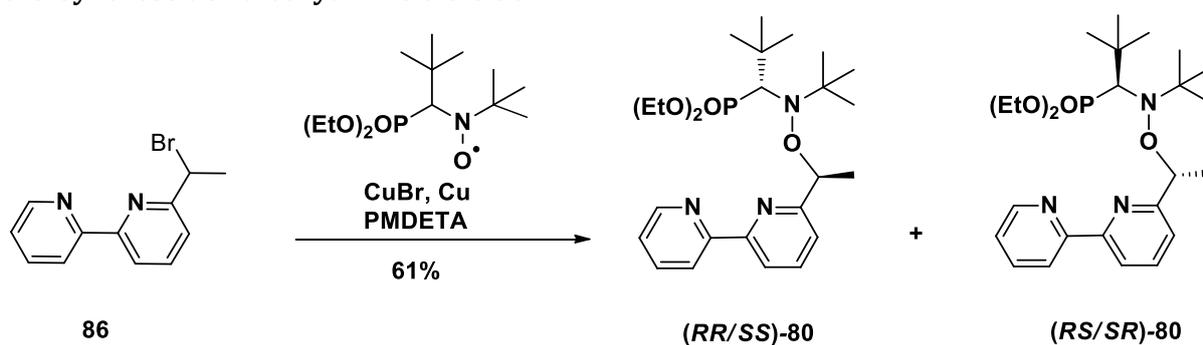


Schéma 69

Pour conduire à la formation de l'alcoxyamine **80**, le radical alkyle issu du bromure **86** est piégé par le nitroxyde SG1 **7**. L'alcoxyamine **80** est obtenue avec un rendement global de 61% après purification sur une colonne de silice. Cette alcoxyamine est isolée sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 1 : 2.

Une étude de diffraction aux rayons X des cristaux obtenus après recristallisation de l'isomère majoritaire a permis d'établir la structure suivante :

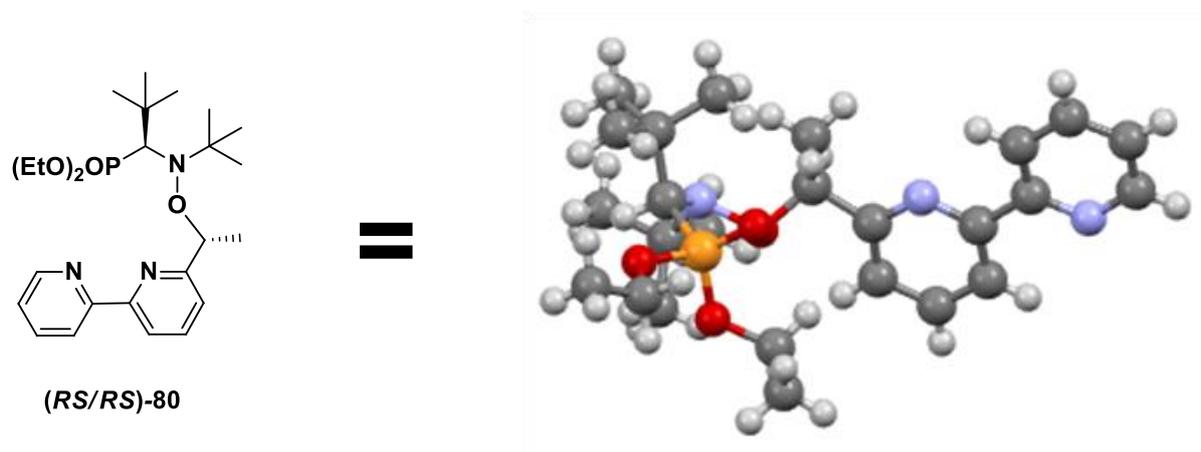


Figure 43

La configuration relative est **(RS/SR)-80**. L'isomère minoritaire a donc pour configuration relative **(RR/SS)-80**.

a-6-Etude de la complexation de l'alcoxyamine **80**

Ayant en main les alcoxyamines nous avons entrepris une étude de complexation mettant en œuvre les ions de cuivre(II), fer(II) et fer(III).

La réaction de complexation avec les ions cuivre(II) est réalisée par dissolution de chaque alcoxyamine et du bis-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II) dans de l'éthanol. On observe un changement de couleur la solution préalablement incolore devient verte claire.

- L'alcoxyamine **(RS/SR)-84** est obtenu à partir de l'alcoxyamine **(RS/SR)-80** après quatre heures de réaction et évaporation du solvant.

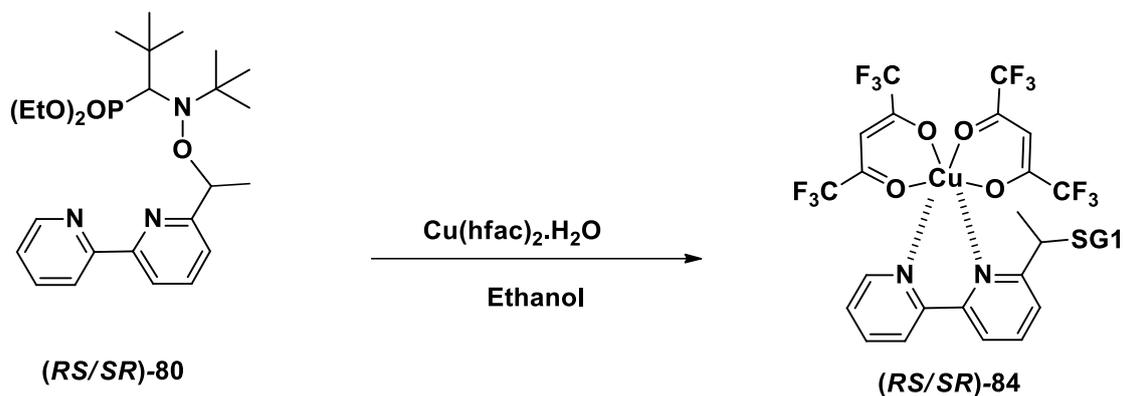
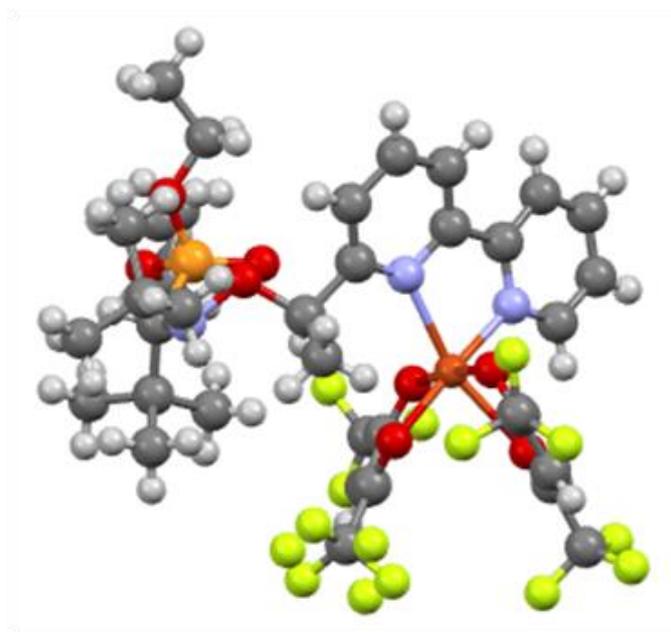


Schéma 70

L'alkoxyamine **(RS/SR)-84** étant une molécule paramagnétique de par la présence de l'ion cuivre(II), une caractérisation par RMN n'a donc pas été possible. Cependant la diffraction aux rayons X des cristaux obtenus après recristallisation a permis de caractériser le complexe obtenu (schéma 70).



(RS/SR)-84

Figure 44

- De même, l'alkoxyamine **(RR/SS)-84** est obtenue à partir de l'isomère **(RR/SS)-80** de manière quantitative.

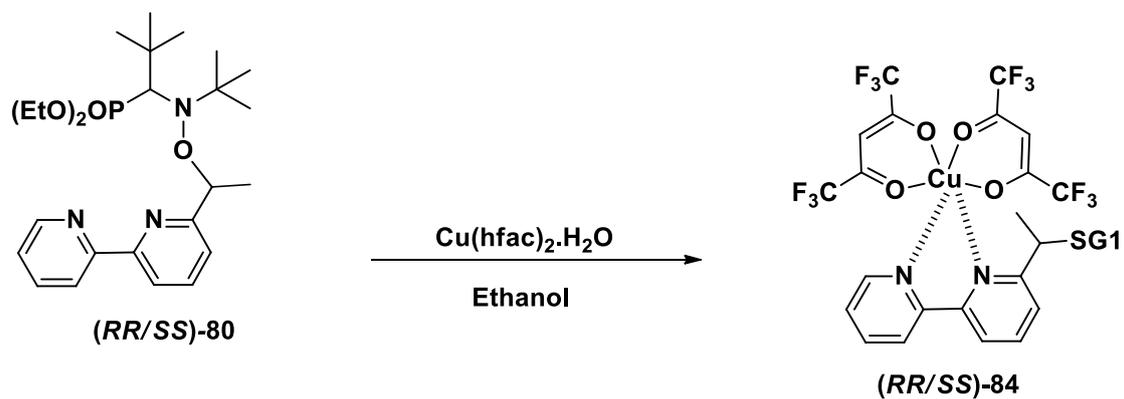
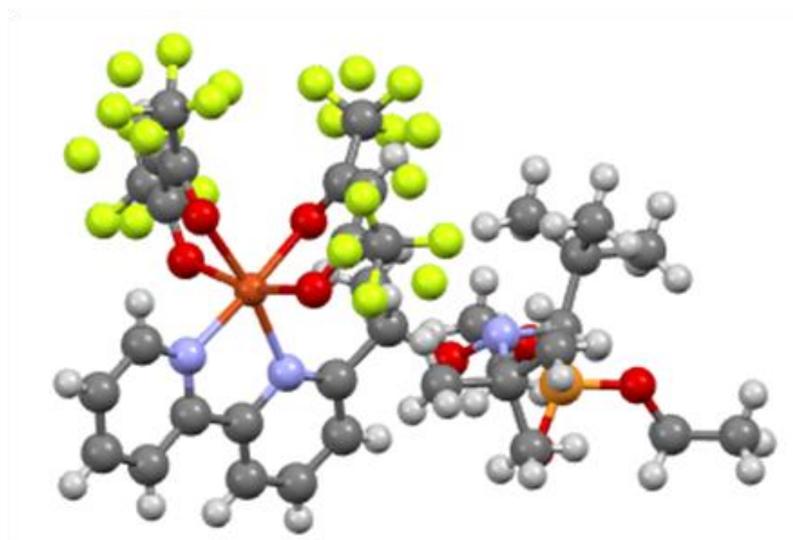


Schéma 71

Ce complexe a également été caractérisé par diffraction aux rayons X des cristaux obtenus après recristallisation.



$(RR/SS)-84$

Figure 45

Les réactions de complexation avec le chlorure de fer(II) ou (III) ont échoué. L'addition du sel ne provoque pas un changement de couleur du mélange réactionnel et l'alcoxyamine est récupérée sans qu'il n'y ait eu de réaction.

b-Synthèse de l'alcoxyamine 81

Nous nous sommes également intéressés à l'élaboration d'alcoxyamine en position *para*, obtenue à partir de la 2,2'-bipyridine.

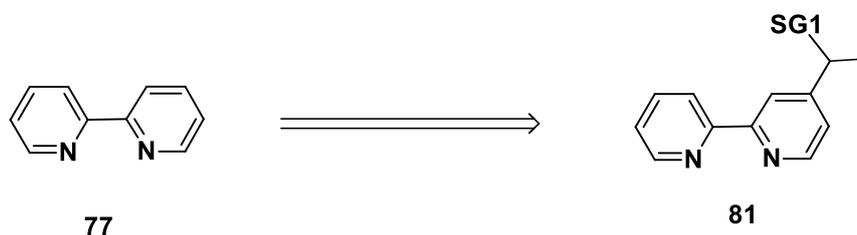


Schéma 72

b-1-Analyse rétro-synthétique

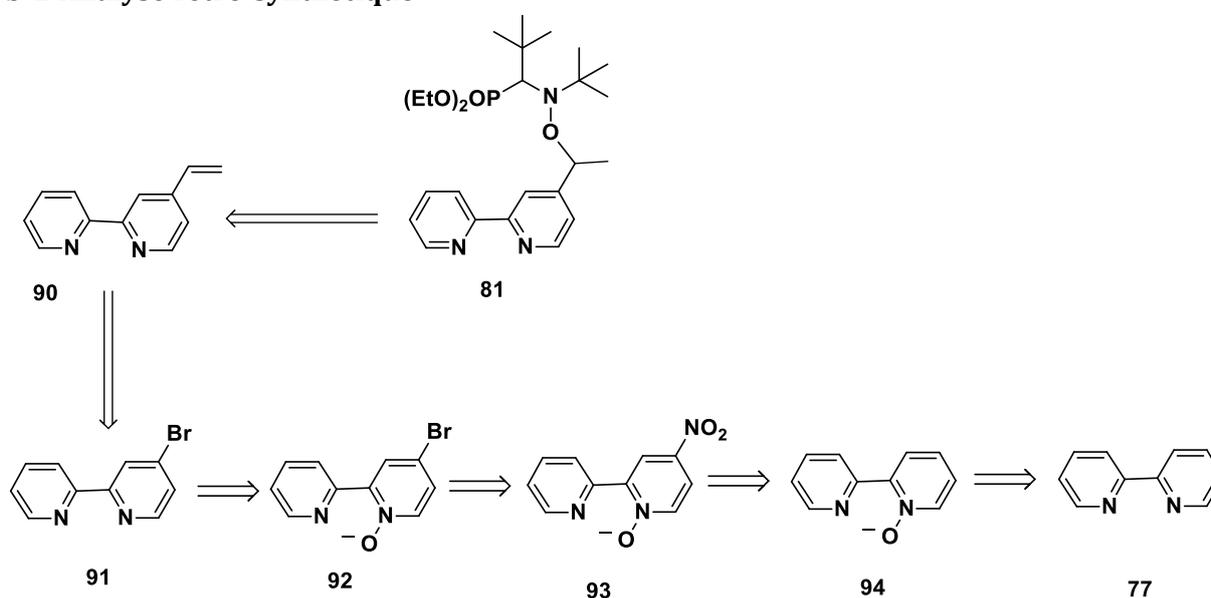


Schéma 73 : schéma rétrosynthétique

La synthèse du bromure **91** a été décrite à partir de la 2,2'-bipyridine **77**.⁶⁴

b-2-Synthèse de la N-oxyde de bipyridine

La N-oxyde de bipyridine **94** est préparée par oxydation d'un des noyaux aromatiques de la bipyridine **77** par le bis-(monoperoxyphthalate hexahydrate) de magnésium (MMPP) à 80 °C dans l'éthanol. L'avantage d'utiliser le MMPP comme oxydant pour cette réaction réside dans le traitement aisé de la réaction pour la purification du produit de la réaction. Une simple filtration permet d'isoler le produit de la réaction qui est suffisamment pur pour être utilisé dans l'étape suivante (schéma 74).⁶⁵

⁶⁴ D. A. M. Egbe, A. M. Amer and E. Klemm. *Designed Monomers and Polymers*. **2001**, 4, 169.

⁶⁵ J. F. S. Carvalho, M-M-C Silva, M-L-S Melo. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 2773.

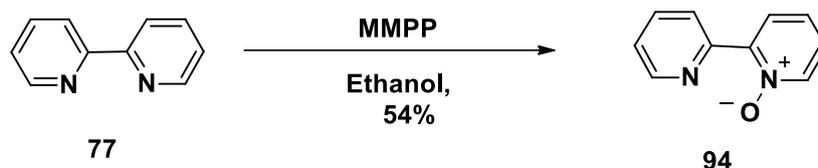


Schéma 74

b-3-Nitration de la N-oxyde de bipiridine

Le schéma rétrosynthétique de l'alcoxyamine **81** (schéma 73) met en évidence le composé **94** qui favorise les réaction de substitution électrophile en position *ortho* et *para* selon les différentes structures mésomères de ce composé **94**. La réaction en position *ortho* est défavorisée du fait de l'encombrement stérique dans cette position. (schéma 75)

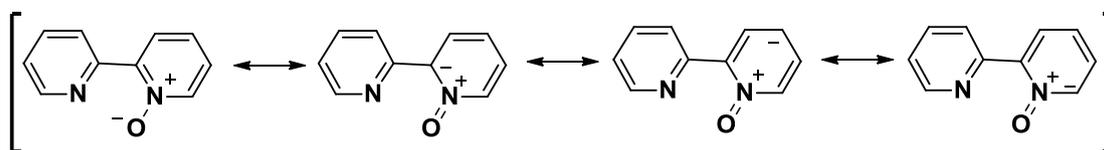


Schéma 75

La nitration sur un noyau pyridinique est une substitution électrophile au cours de laquelle un atome d'hydrogène du cycle est remplacé par un groupe nitro à l'aide d'un ion nitronium (NO_2^+).

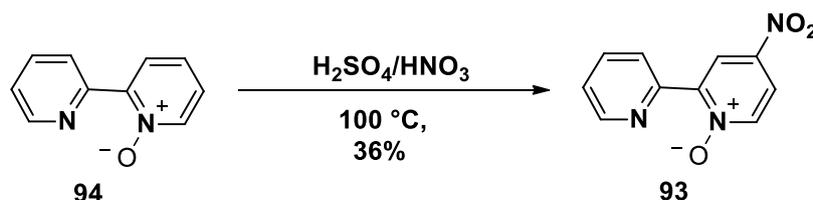


Schéma 76

L'étape clé de cette réaction de nitration est la réaction entre l'acide sulfurique et l'acide nitrique qui conduit à la formation de l'ion nitronium. Ce dernier réagit avec l'oxyde de bipiridine **94** pour donner le composé **93** avec un rendement de 36%. Nous n'avons pas pu caractériser d'autres composés formés.

b-4-Substitution du groupement nitro

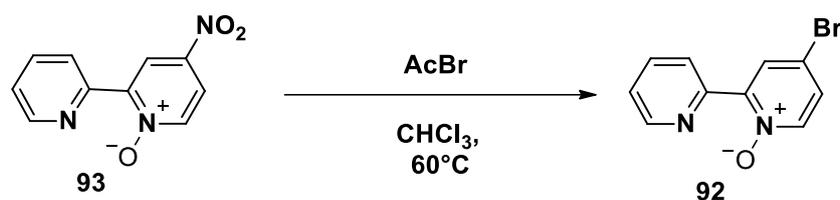


Schéma 77

Le schéma 77 présente la substitution nucléophile du groupement nitro par un atome de brome, cette réaction est effectuée en traitant le composé **93** avec le bromure d'acétyle dans du chloroforme à 60°C . La conversion est totale et le bromure **92** obtenu est utilisé pour la réaction suivante sans purification préalable.

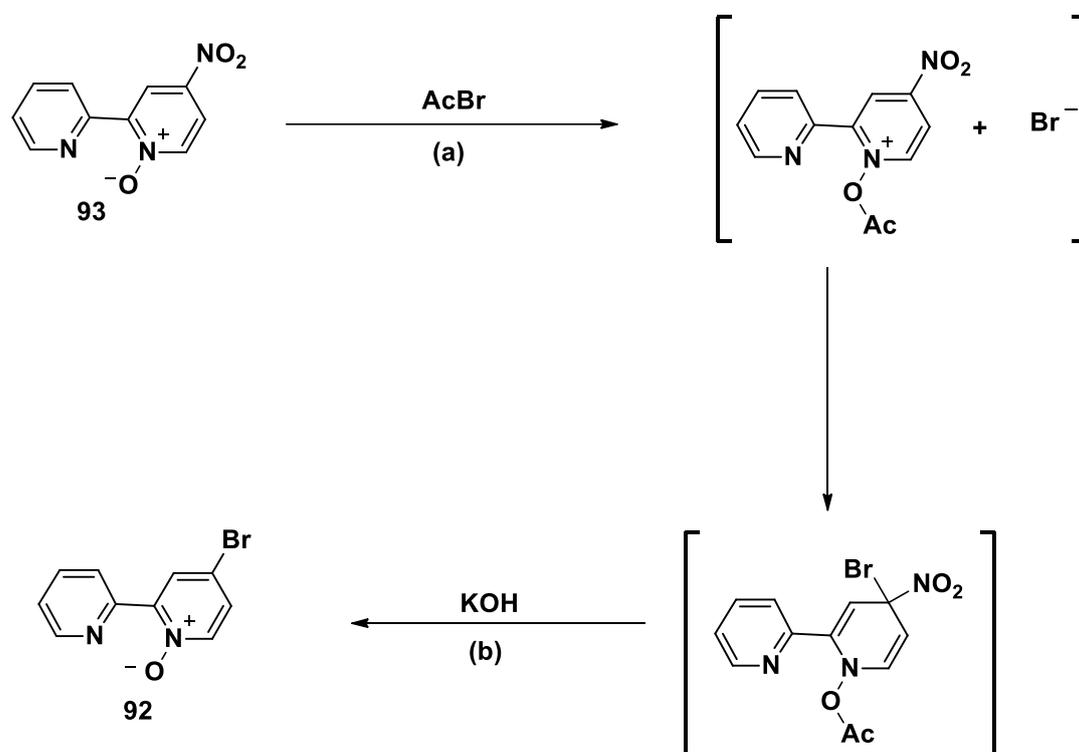


Schéma 78

Le schéma réactionnel qui permet d'obtenir le composé **92** passe par deux intermédiaires. Au cours de cette réaction il y a la perte de l'aromaticité du cycle et attaque de l'anion bromure (a). L'aromaticité du cycle est retrouvée après la rupture de la liaison O-Ac et le départ du groupe nitro sous l'effet de la base KOH (b) (schéma78).

b-5-Réduction du *N*-oxyde

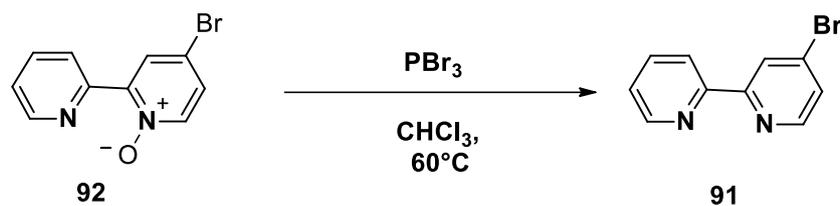


Schéma 79

Le composé **92** subit une réaction de réduction de la fonction *N*-oxyde. Celle-ci est réalisée par action du tribromure de phosphore sur le composé **92** dans du chloroforme au reflux. Après six heures de réaction le composé **91** est isolé sur une colonne de silice avec un rendement de 89%.

Au cours de cette réaction, le *N*-oxyde **92** réagit avec le tribromure de phosphore pour former l'intermédiaire **95**. Le réarrangement de l'intermédiaire **95** conduit à la libération de la bipyridine **91** (schéma 80).

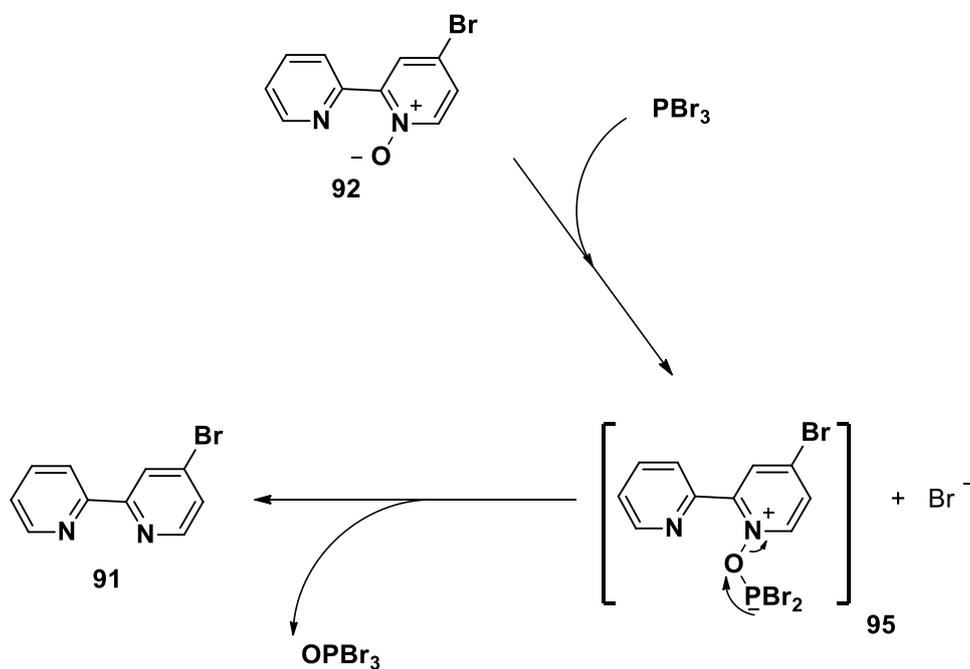


Schéma 80

b-6-Couplage d'un groupement vinyle

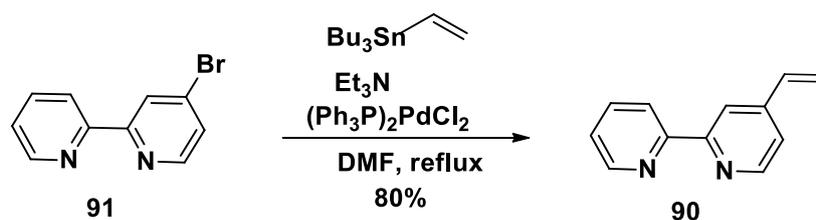


Schéma 81

Le couplage de Stille du groupement vinyle sur le composé **91** est réalisé à l'aide de triéthylamine, de tributylvinylétain et de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) dans du DMF à reflux. Après vingt-quatre heures de réaction, le composé **90** est obtenu avec un rendement de 80% après purification sur colonne de silice.

b-7-Synthèse de l'alcoxyamine cible **81**

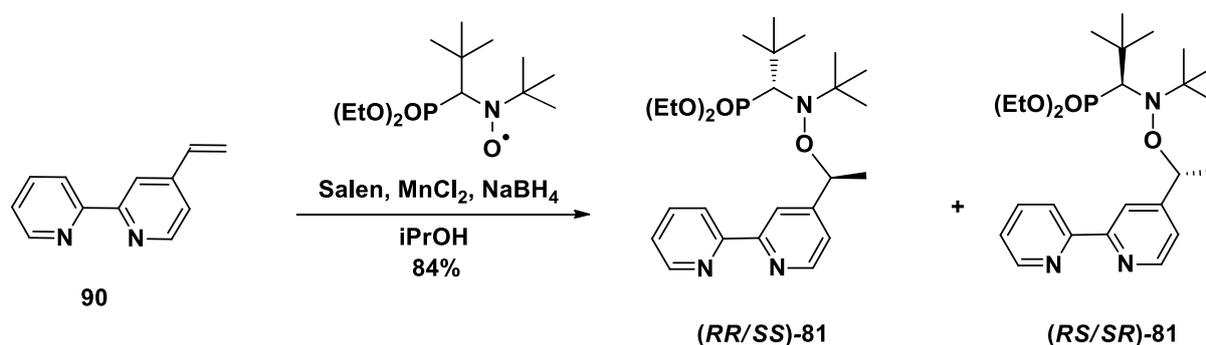


Schéma 82

L'alcoxyamine **81** est obtenue en faisant réagir le dérivé vinylique **90** avec le SG1 **7** en présence de chlorure de manganèse et du ligand salen et du tétrahydroborure de sodium dans l'isopropanol. L'alcoxyamine **81** est isolée par chromatographie liquide haute performance sous la forme de deux isomères dont 30% pour l'isomère **(RR/SS)-81** et 54% pour l'isomère **(RS/SR)-81** qui ne sont pas séparables sur une colonne de silice ordinaire (schéma 82).

Comme précédemment, une étude de diffraction aux rayons X des cristaux obtenus après recristallisation de l'isomère minoritaire a permis d'établir la structure suivante :

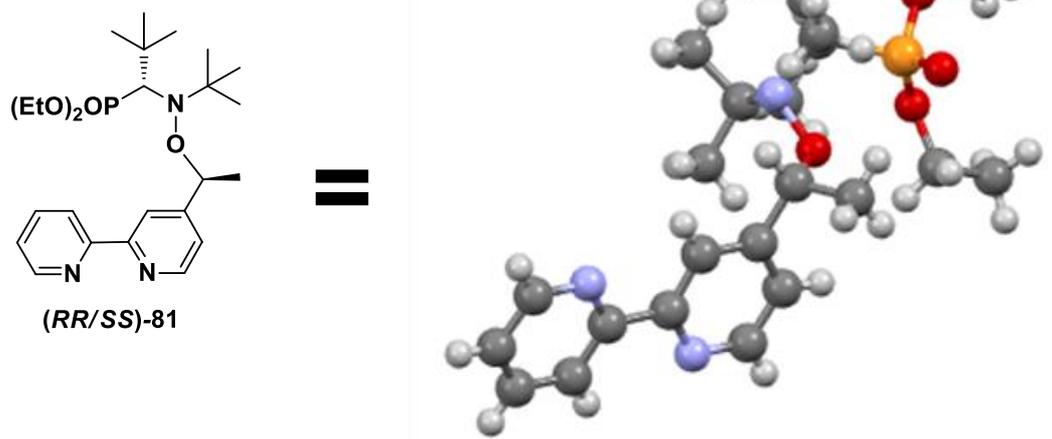


Figure 46

La configuration relative est **(RR/SS)-81**. L'isomère majoritaire a donc pour configuration relative **(RS/SR)-81**.

b-8-Réactions de complexation

Nous avons également effectué les réactions de complexation avec les deux diastéréoisomères. Ainsi comme précédemment, la complexation a été réalisée avec le Cu(II), mais a échoué avec le Fe(II) ou Fe(III).

- L'alcoxyamine **(RS/SR)-85**, est obtenue par une réaction entre l'alcoxyamine **(RS/SR)-81** et le bis-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II).

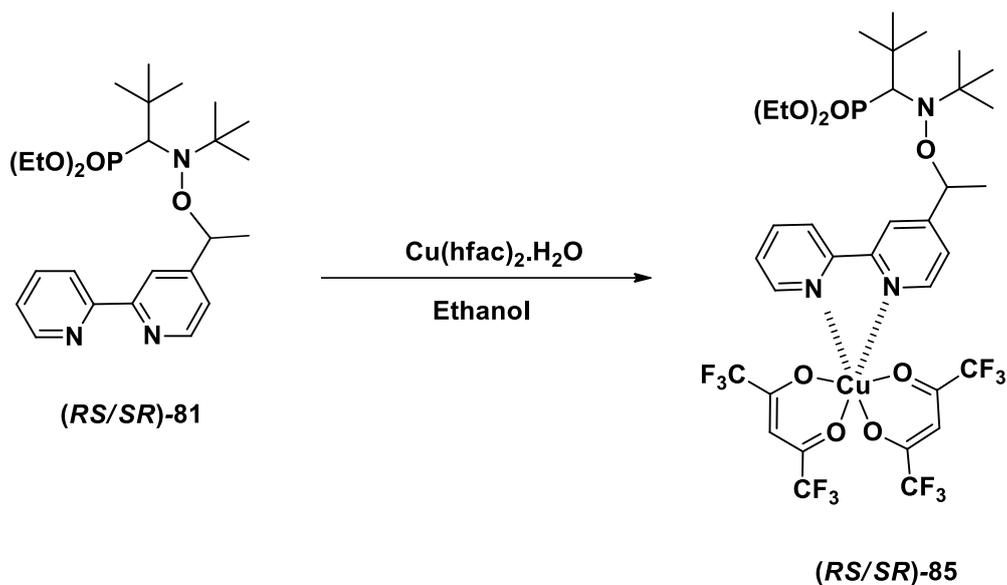


Schéma 83

- L'acoxyamine **(RR/SS)-85** est obtenue par une réaction entre l'acoxyamine **(RR/SS)-81** et le bis-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II) dans l'éthanol.

3-ETUDES CINÉTIQUES

a-Résultats et discussions

a-1-*pKa* des alcoxyamines 80 et 81

Les valeurs de *pKa* sont déterminées selon la méthode décrite précédemment. Le tableau ci-dessous présente les *pKa* des alcoxyamines bipyridiniques.

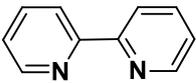
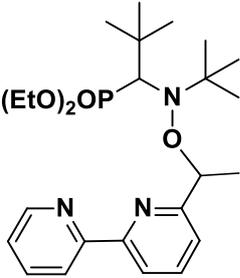
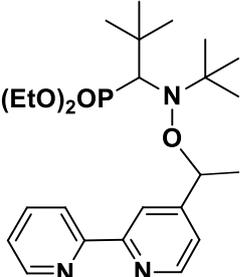
Structures	Composés	pK_a	
		<i>RR/SS</i>	<i>RS/SR</i>
	77	4,40	
	80	4,06	3,64
	81	4,21	3,68

Tableau 5 : pK_a alcoxyamines bipyridines.

La figure ci dessous est une courbe de déplacement chimique ^1H RMN en fonction du pH de la solution de l'alcoxyamine bipyridine (*RS/SR*)-81.

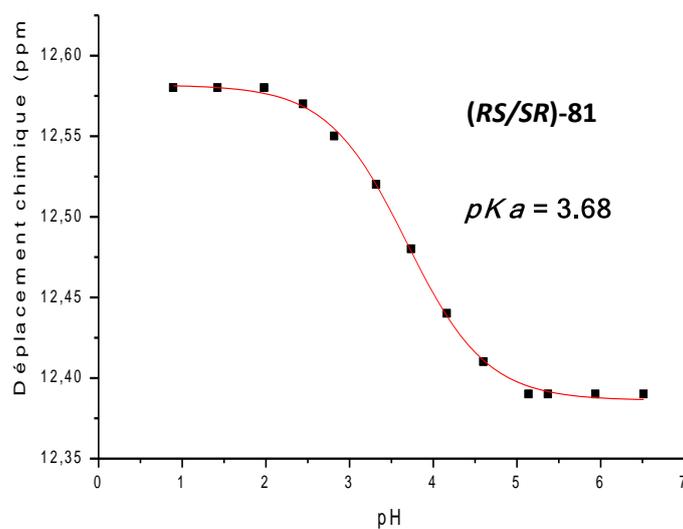


Figure 47

La molécule **81** présente uniquement une seule mesure de pK_a ; il y a donc un seul proton qui est capté par la molécule bipyridine malgré la présence de deux atomes d'azote comme le montre la figure 48.

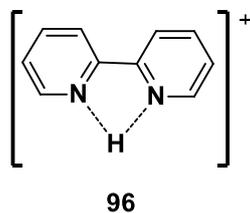


Figure 48 : Protonation bipyridine

Ainsi, les alcoxyamines basées sur le motif bipyridine ont uniquement deux formes qui nous intéressent en fonction du pH. La forme protonée est prépondérante uniquement à pH 1-2.

a-2-Résultats et discussions des mesures cinétiques en milieu aqueux des alcoxyamines bipyridines.

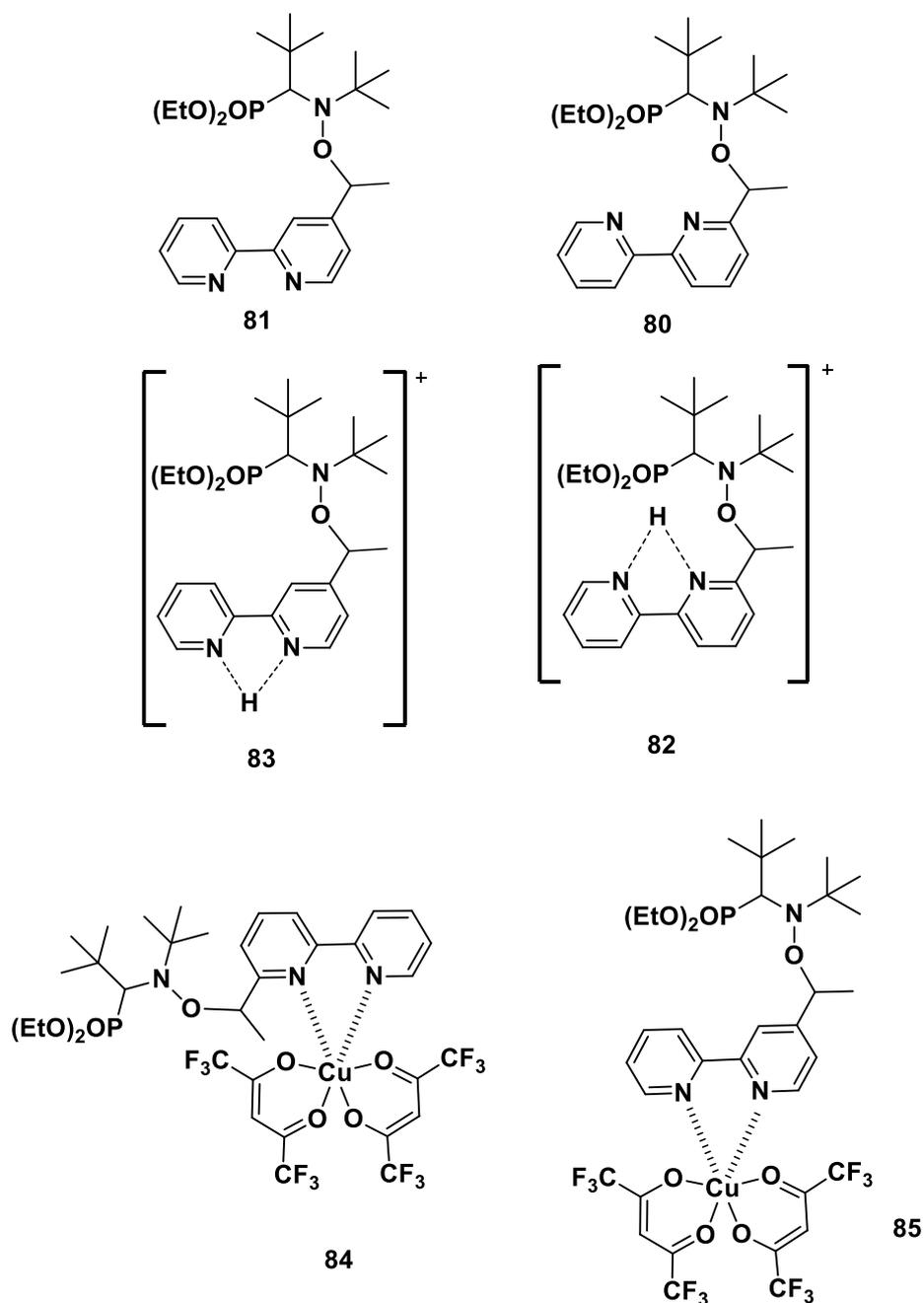
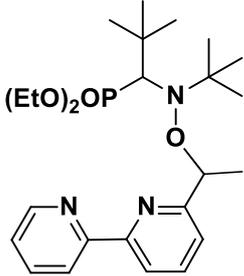
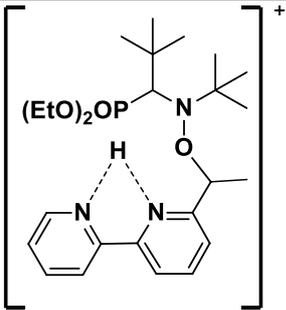
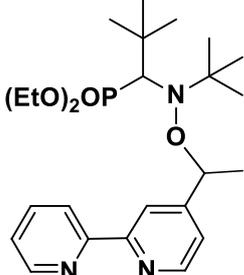
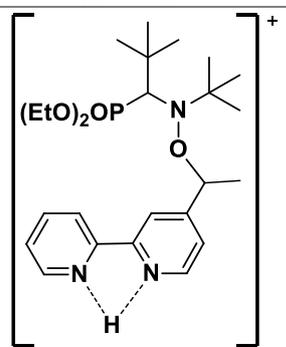
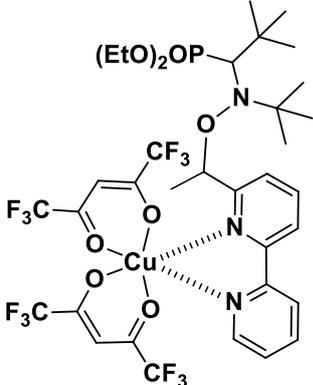


Figure 49 : schéma général des alcoxyamines mesurées

Les mesures cinétiques présentant l'énergie d'activation (E_a) et le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de chaque alcoxyamine en milieu aqueux de ces différentes alcoxyamines sont regroupées dans le tableau 6 ci-dessous.

Alcoxyamines	Structures	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)		$t_{1/2}$ à 37 °C	
			RR/SS	RS/SR	RR/SS	RS/SR
80		H ₂ O/MeOH pH 6.8	121.9	120.1	12 j.	6 j.
82		H ₂ O/MeOH pH 1.4	110.7	111.7	4 h.	5 h.
81		H ₂ O/MeOH pH 6.8	119.7	118.7	5 j.	3 j.
83		H ₂ O/MeOH pH 1.4	108.0	106.6	1 h.	43 min.
84		H ₂ O/MeOH pH 6.8	121.9	120.1	11 j.	6 j.

85		H ₂ O/MeOH pH 6.8	114.4	115.1	15 h.	19 h.

Tableau 6 : énergie d'activation (E_a) et temps de demi-vie ($t_{1/2}$) à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieux aqueux.

a-3- Effet de la protonation du noyau bipyridine

Les alcoxyamines **82** et **83** protonées présentent une énergie d'activation plus basse de 10 kJ.mol⁻¹ en moyenne par rapport à leurs homologues non-protonés **80** et **81** (tableau 6). Dans les mêmes conditions, cette différence est de 6 kJ.mol⁻¹ pour les alcoxyamines monopyridines (tableau 4). Le gain supplémentaire de 4 kJ.mol⁻¹ des alcoxyamines bipyridines s'explique par l'augmentation de l'encombrement stérique apportée par le deuxième cycle aromatique et l'augmentation d'électronégativité (χ) sur l'atome de carbone engagé dans la liaison C-ON.

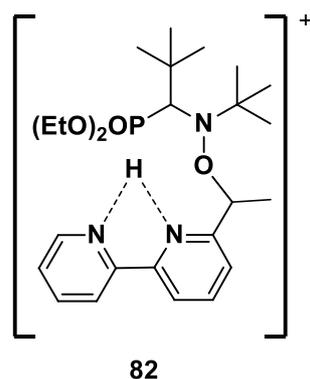


Figure 50

a-4- Effet de la position 6 et 4

Les alcoxyamines **82** et **83** ont une différence d'énergie d'activation de 4 kJ.mol⁻¹ entre elles en moyenne. En dehors des effets inductifs et mésomères qui sont engendrés par la protonation, cette différence est probablement due aux différentes formes de solvation de

chacune des molécules. Ce phénomène de solvation se répercuterait sur les temps de demi-vie des alcoxyamines de la position 6, (*RR/SS*)-**82** et (*RS/SR*)-**82** qui sont respectivement de 4 heures et 5 heures, alors que la position 4, (*RR/SS*)-**83**-et (*RS/SR*)-**83**, sont de 1 heure et 43 minutes respectivement.

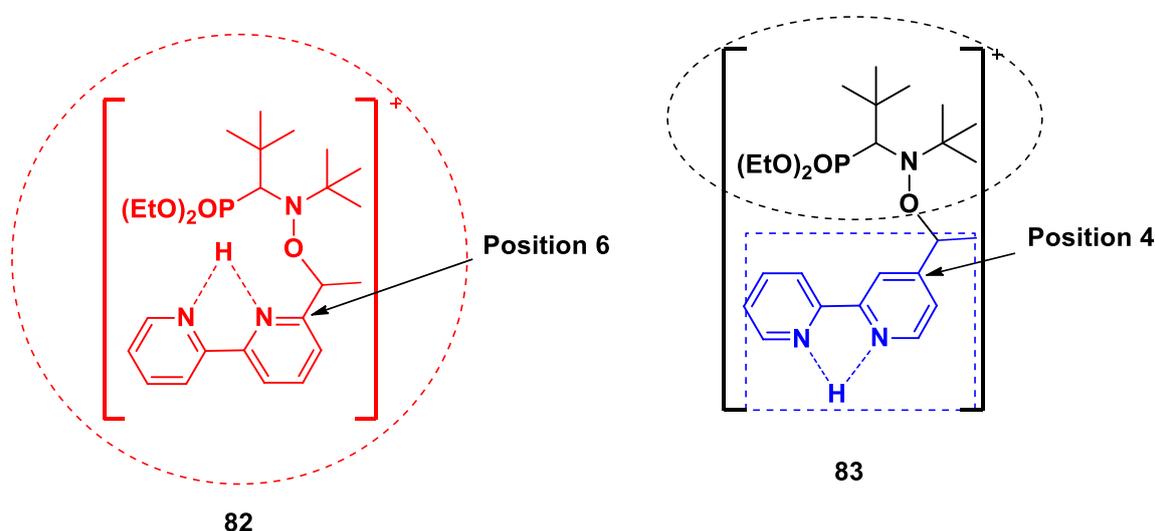


Figure 51

c-5- Effet de la complexation sur l'alcoxyamine **80**

La complexation semble ne pas avoir d'effet sur l'homolyse de la liaison C-ON. En effet la molécule complexée **84** à la même énergie d'activation que la molécule non complexée **80**.

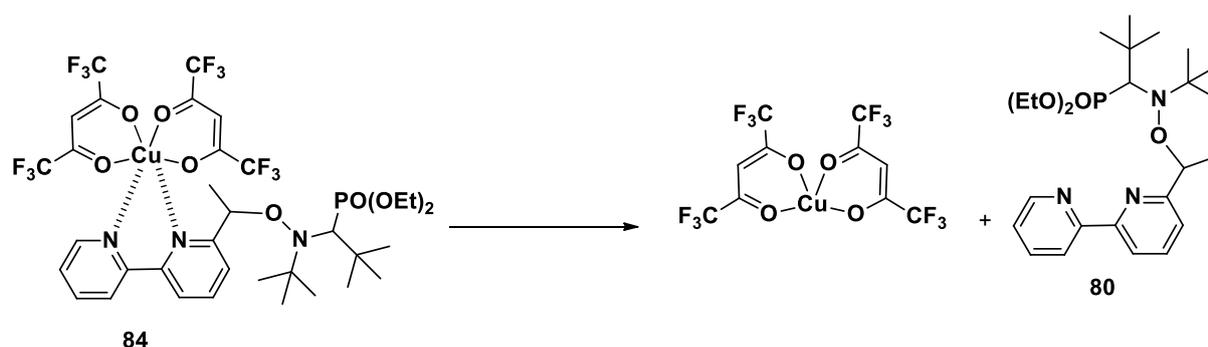


Schéma 84

Ce résultat pourrait s'expliquer par l'effet que l'encombrement stérique du nitroxyde SG1 **7** et le *bis*-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II) exercent sur la liaison entre la bipyridine et l'ion métallique conduisant à la quaternisation des atomes d'azotes sur fragment alkyle de l'alcoxyamine **84**. Cette complexation est probablement rompue lors de l'homolyse, libérant l'alcoxyamine **80**. En effet, dès le début de la cinétique, la solution d'étude redevient incolore

c-6- Effet de la complexation sur l'alcoxyamine **81**

L'alcoxyamine complexée **85** présente une énergie d'activation plus basse de 4 kJ.mol⁻¹ par rapport à l'alcoxyamine non complexée **81**. Cette différence énergétique résulte de l'absence de la contrainte stérique exercée par le fragment nitroxyde SG1 sur les liaisons métal-azote, ce qui permet le maintien du complexe en milieu aqueux. Cette interaction conduit à une augmentation de l'électronégativité (χ) du carbone engagé dans la liaison C-ON induit par effet mésomère attracteur des atomes d'azotes et donc une baisse de l'énergie d'activation de la liaison C-ON.

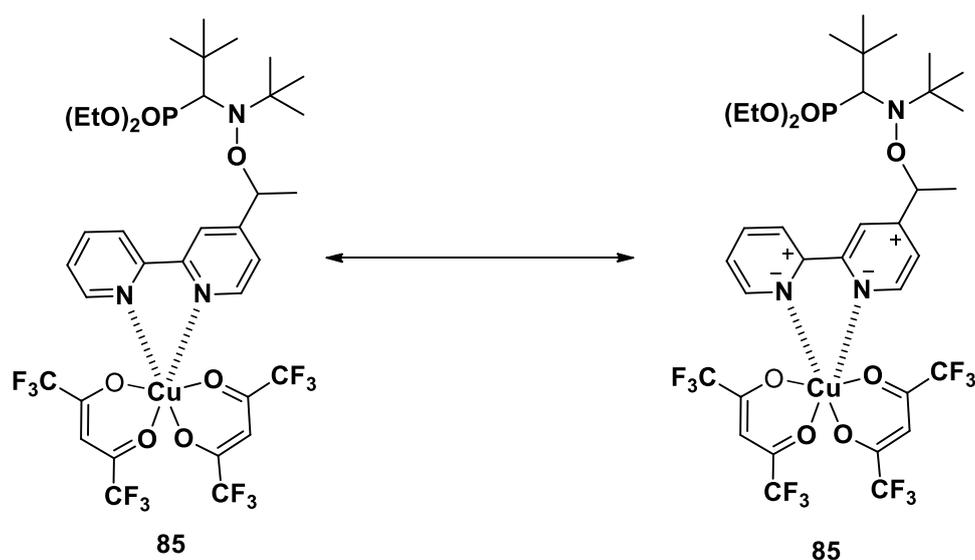


Schéma 85

a-7- Résultats des mesures cinétiques *in situ*

Le tableau 7 ci-dessous présente les résultats des mesures cinétiques des alcoxyamines **80** et **81** en solution aqueuse avec du bis-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II), dans le but d'obtenir une activation *in situ* des alcoxyamines par complexation.

Alcoxyamines	Structures	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)		$t_{1/2}$ à 37 °C	
			RR/SS	RS/SR	RR/SS	RS/SR
80		H ₂ O/MeOH Cu(hfac) ₂ . H ₂ O pH 6.8	122.0	120.7	12 j.	7 j.
81		H ₂ O/MeOH Cu(hfac) ₂ . H ₂ O pH 6.8	115.7	115.2	1 j.	20 h.

Tableau 7 : énergie d'activation (E_a) et temps de demi-vie à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieux aqueux contenant 10⁻⁴ mol.L⁻¹ de bis-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II).

Les résultats des mesures cinétiques obtenus à partir des alcoxyamines **84** et **85** sont exactement les mêmes que ceux obtenus pour l'activation par complexation *in situ* des alcoxyamines **80** et **81**. La contrainte de l'encombrement stérique existe dans les deux cas. Ces résultats montrent qu'une activation *in situ* par des ions métalliques des alcoxyamines est possible.

Conclusion

Ce travail nous a permis de synthétiser une nouvelle génération d'alcoxyamines activables et bidentates. Les résultats des mesures cinétiques des alcoxyamines ont mis en évidence deux modes d'activation par complexation et par protonation. Le mode d'activation par complexation est le plus intéressant pour nos applications dans la mesure où nous obtenons l'activation des alcoxyamines à un pH proche du pH physiologique.

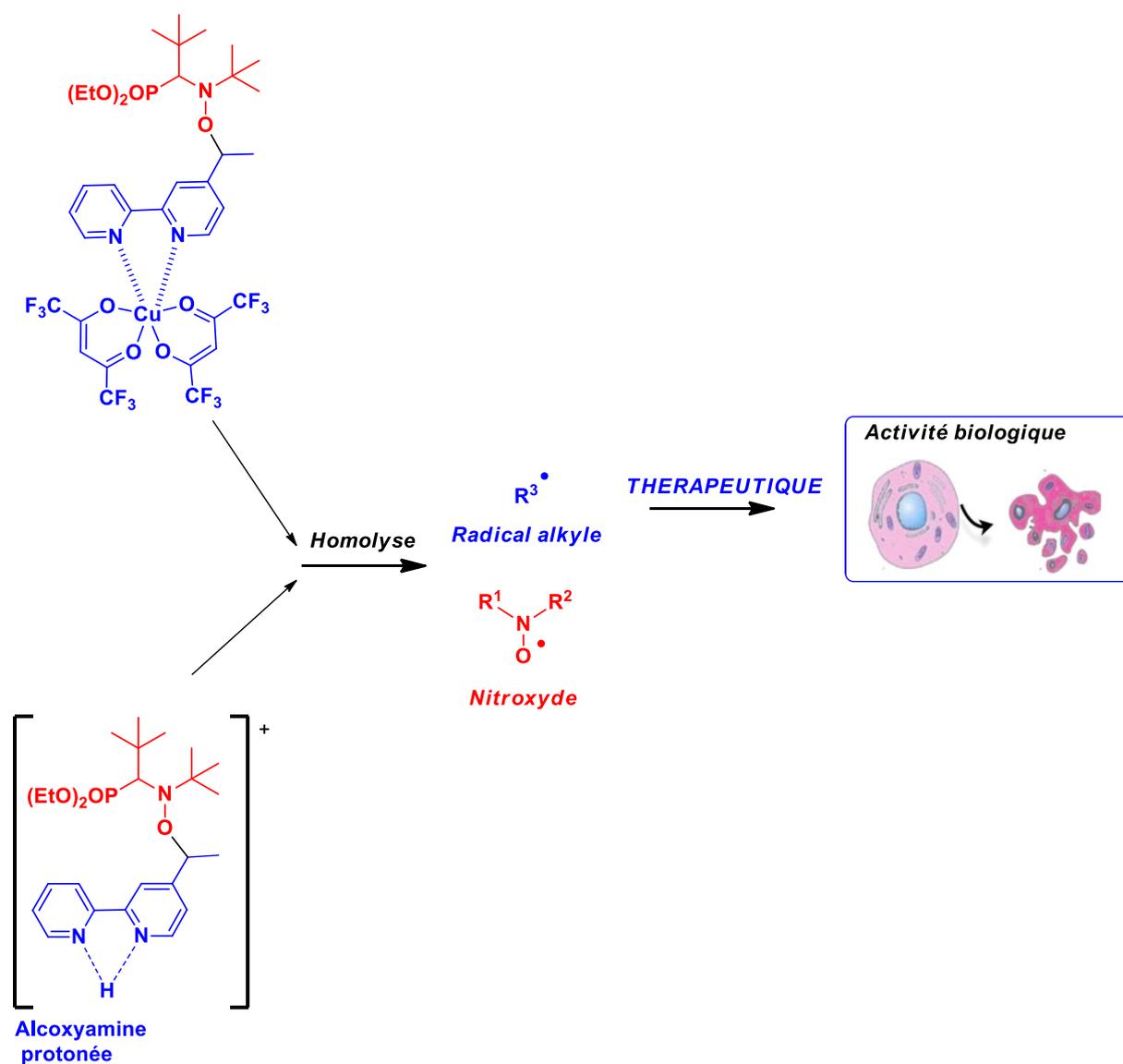


Schéma 86

L'activation par protonation donne des activations plus importantes permettant une production plus facile des radicaux. Dans la suite de notre étude nous allons préparer des alcoxyamines avec un fragment susceptible de complexer des ions Fe (II/III) pour une activation par complexation proche de celle obtenue par protonation.

CHAPITRE VI : SYNTHÈSE D'ALCOXYAMINES TER-PYRIDINES

1-BIBLIOGRAPHIE

Les ter-pyridines sont une classe de molécules qui possèdent une affinité très élevée envers des ions métalliques. Celle-ci provient des doublets non-liants portés par les atomes d'azotes positionnés dans l'espace de manière appropriée sur les trois noyaux pyridines.⁶⁶ La ter-pyridine **97** a une valeur de pK_a de 4,6.⁶⁷

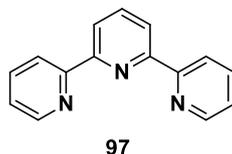


Figure 52

Les ter-pyridines sont utilisées comme unités de base des matériaux supramoléculaires particuliers avec des extrémités chélatantes, qui s'assemblent par l'intermédiaire d'ions métalliques.⁶⁸

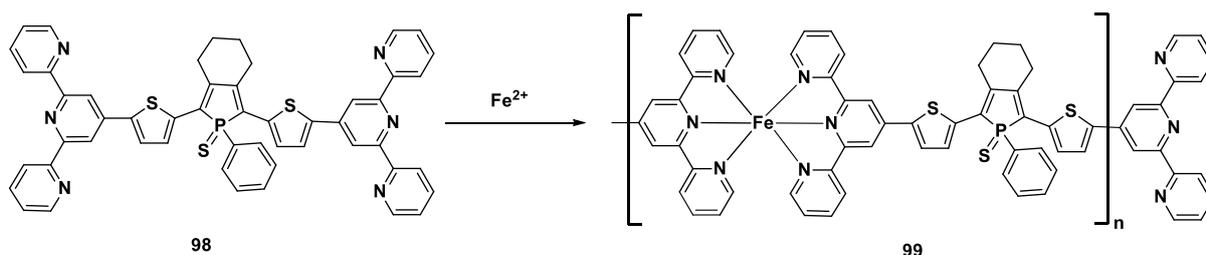


Schéma 87

Cette grande affinité pour les métaux a orienté notre choix vers des alcoxyamines comportant un motif ter-pyridine.

Le schéma 88 présente une nouvelle génération d'alcoxyamines de dérivés de 2,2',6,2''-ter-pyridines activables. En dehors de l'activation par protonation, ces alcoxyamines pourraient aussi être activables par complexation des métaux.

⁶⁶ G. Wu, R. Kaneko, K. Sugawa, A. Islam, I. Bedja, R-K. Gupta, L. Han, J. Otsuki. *Dyes Pigm.* **2017**, *140*, 354.

⁶⁷ H. Danjo, T. Nakagawa, A. Morii, Y. Muraki, and K. Sudoh. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 62.

⁶⁸ T. Vitvarova, J. Svoboda, M. Hissler, and J. Vohlřidal. *Organometallics.* **2017**, *36*, 777.

2-OBJECTIFS

Le but de notre étude est la synthèse d'alcoxyamines activables par complexation avec le fer(II), le fer(III) et le cuivre(II).

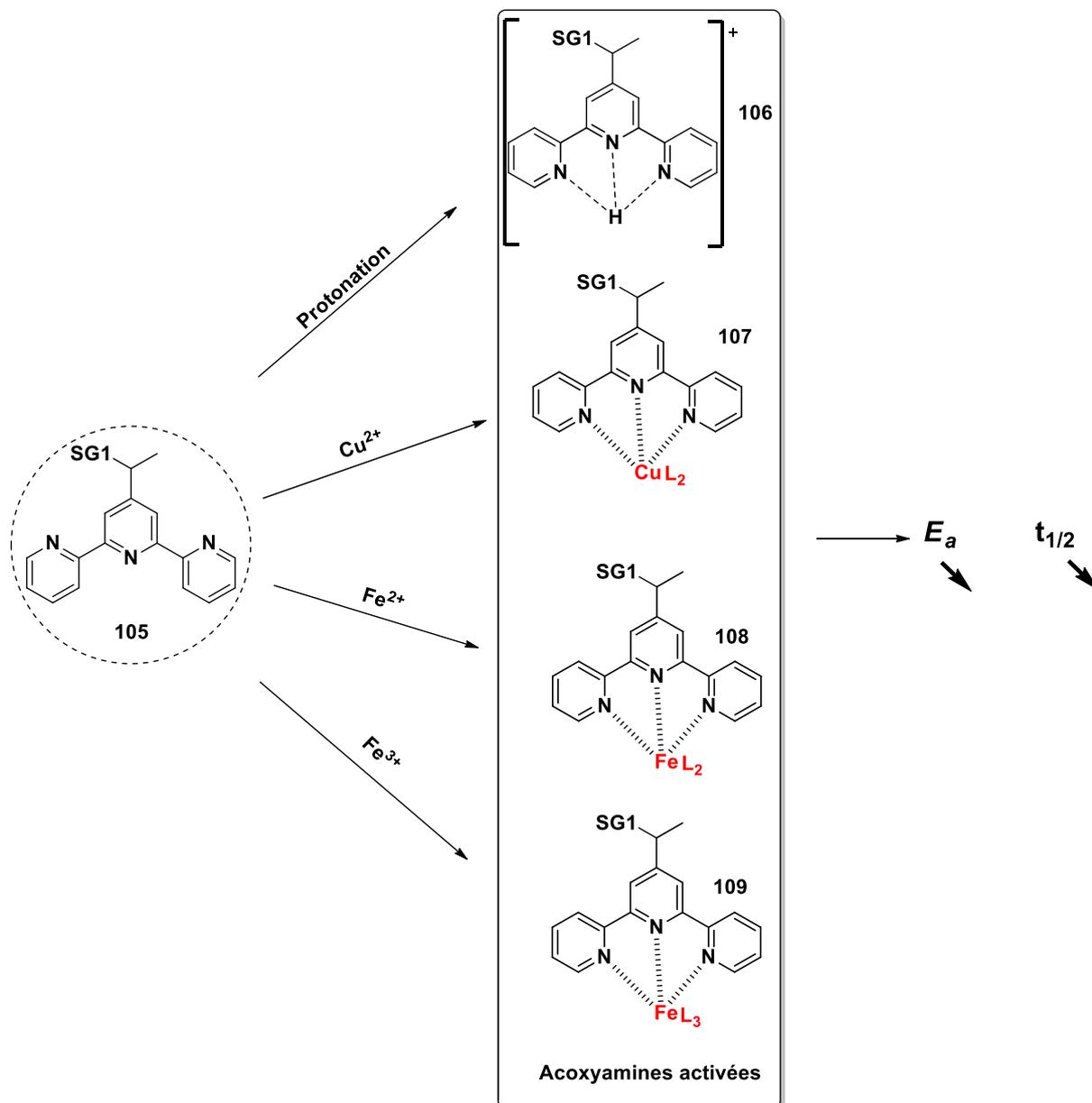


Schéma 88 : Alcoxyamines cibles

3-SYNTHESE D'ALCOXYAMINES AYANT UNE STRUCTURE TER-PYRIDINIQUE

La synthèse d'alcoxyamines dérivées de 2,2':6',2''-ter-pyridines met en œuvre le piégeage du radical alkyle par le nitroxyde SG1 **7**. La production du radical alkyle ter-pyridinyle dans le cas de la préparation de alcoxyamine ter-pyridine **105** sera faite par la méthode Atom Transfert Radical Addition (ATRA). L'autre méthode utilisant le dérivé vinylique n'a pas permis d'obtenir l'alcoxyamine souhaitée.

a-Synthèse de l'alcoxyamine **105**

a-1-Analyse rétro-synthétique

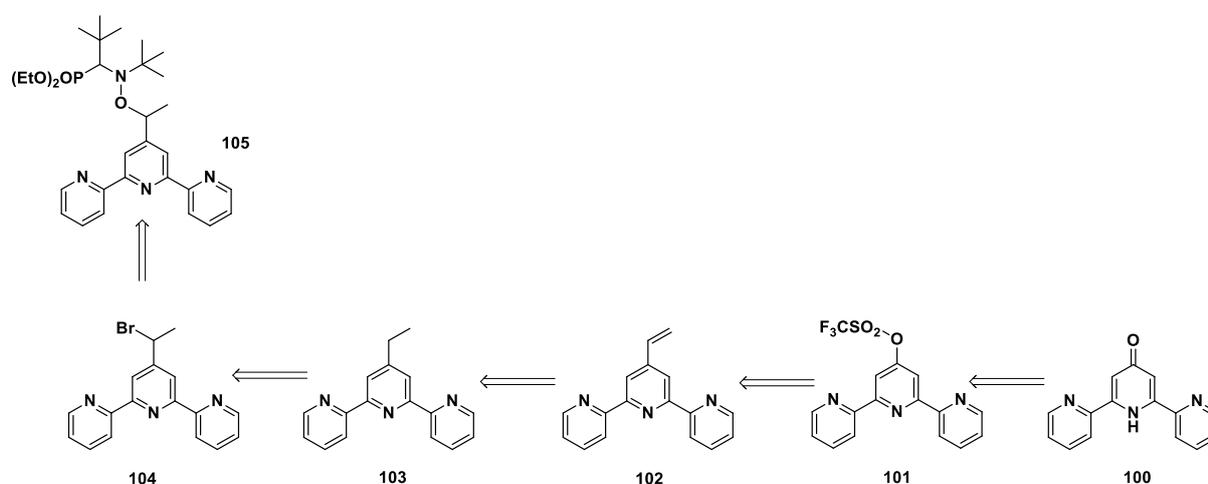


Schéma 89 : schéma rétrosynthétique

Le schéma de rétro-synthèse permettant d'obtenir l'alcoxyamine **105** met en œuvre un bromure benzyle. Ce dernier résultant d'une bromation radicalaire à une chaîne éthyle issue d'une hydrogénation d'un groupement vinylique. Celui-ci proviendrait d'une réaction de couplage entre un dérivé d'étain vinylique et un triflate aromatique préparé à partir de la [2,2':6',2''-terpyridin]-4'(1H)-one **100** (schéma 89).

La synthèse de l'alcoxyamine **105** débute avec la [2,2':6',2''-terpyridin]-4'(1H)-one **100** (figure 53) qui est une molécule commerciale.

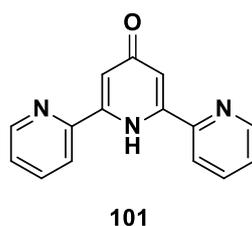


Figure 53

a-1-Formation du dérivé trifluorométhanesulfonate

Le dérivé trifluorométhanesulfonate **101** est obtenu en faisant réagir le composé **100** en présence d'anhydride trifluorométhanesulfonique dans la pyridine à 0 °C. Le dérivé trifluorométhanesulfonate **101** est obtenu avec un rendement de 92%.

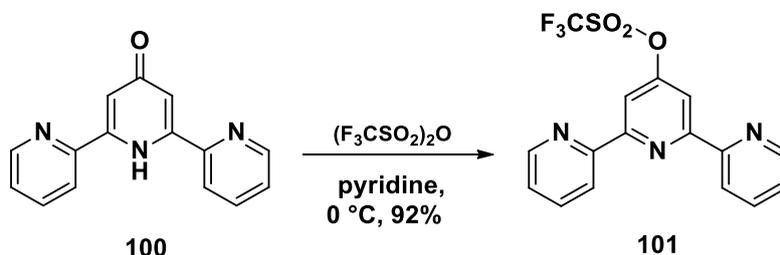


Schéma 90

La tautomérisation du composé **100**, permet d'obtenir une fonction phénol qui est transformée en sulfonate.⁶⁹

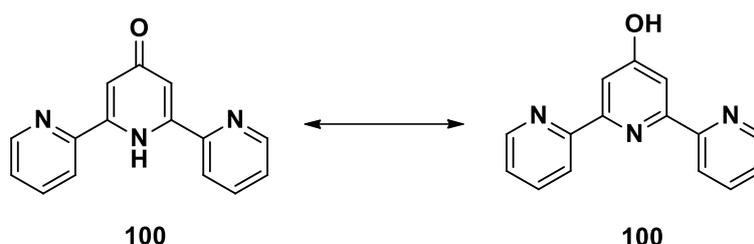


Schéma 91

a-2- Couplage d'un groupement vinyle

La réaction de Stille conduisant à la formation d'une liaison C-C entre un dérivé halogénure aromatique et le tributylvinylétain peut également être réalisée avec un groupement triflate.⁷⁰

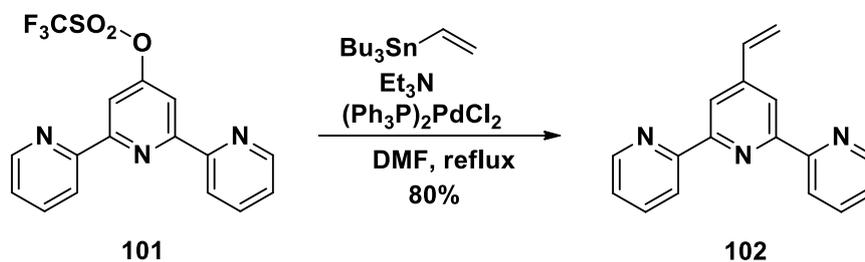


Schéma 92

⁶⁹ L. S. A. Thompson, G-W. Kabalka, M. R. Akula, J-W. Huffman. *Synthesis*. **2005**, 547.

⁷⁰ P. Knochel, J. J. A. Perea, and P. Jones. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 8275.

Nous avons donc réalisé cette réaction avec formation du produit de couplage avec un rendement de 80%.

a-2-Hydrogénation de la liaison double vinylique

L'hydrogénation de la double liaison du composé **102** est effectuée dans l'acétate d'éthyle, avec du palladium activé sur charbon et sous atmosphère de dihydrogène.

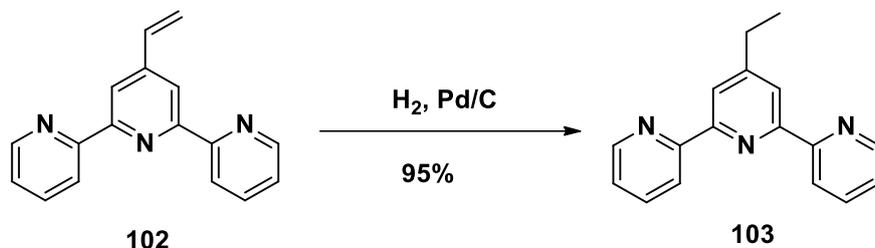


Schéma 93

Le composé **103** est obtenu avec une pureté excellente après simple filtration avec un rendement de 95%.

a-3-Bromation radicalaire en position benzylique

La bromation en position benzylique du composé **103** est réalisée d'une manière analogue à celle développée précédemment pour les composés **70** et **73**.

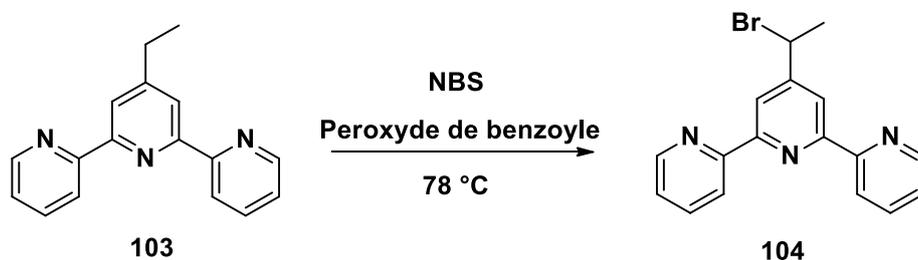


Schéma 94

Le dérivé bromé **104** est obtenu avec un rendement de 46%.

a-4-Synthèse de l'alcoxyamine cible 105

L'alcoxyamine cible **105** est préparée par la méthode Atom Transfert Radical Addition (ATRA) plutôt que celle faisant intervenir le catalyseur de type Mn(salen). Cette dernière méthode n'a pas permis d'obtenir de bons résultats. (schéma 95).

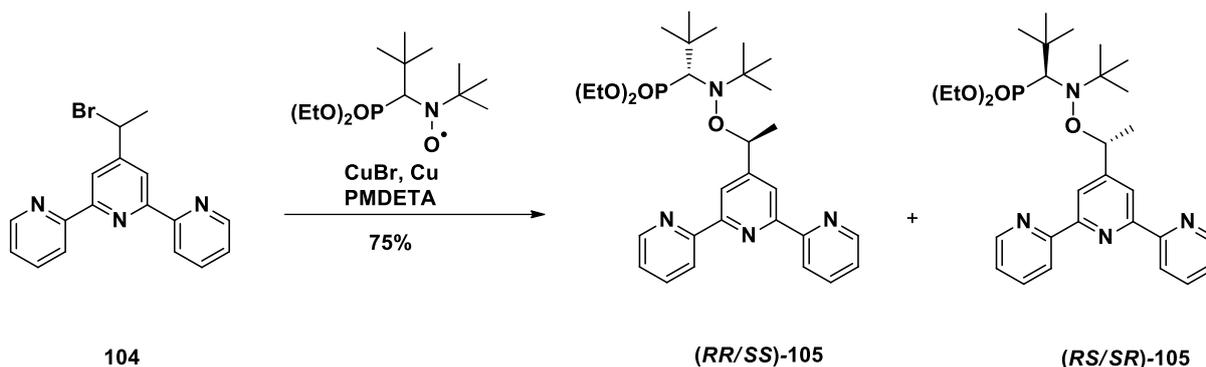


Schéma 95

L'alcoxyamine **105** est obtenue avec un rendement global de 75% sous formes de deux diastéréoisomères. L'isomère **(RR/SS)-105** est isolé avec un rendement de 27% et l'isomère **(RS/SR)-105** est isolé avec un rendement de 48% (schéma 95).

a-5-Synthèse de l'alcoxyamine cible 107

L'alcoxyamine **(RR/SS)-107** est obtenue par réaction de l'alcoxyamine **(RR/SS)-105** et du bis-(hexafluoroacétylacétonate) de cuivre(II) dans l'éthanol à température ambiante.

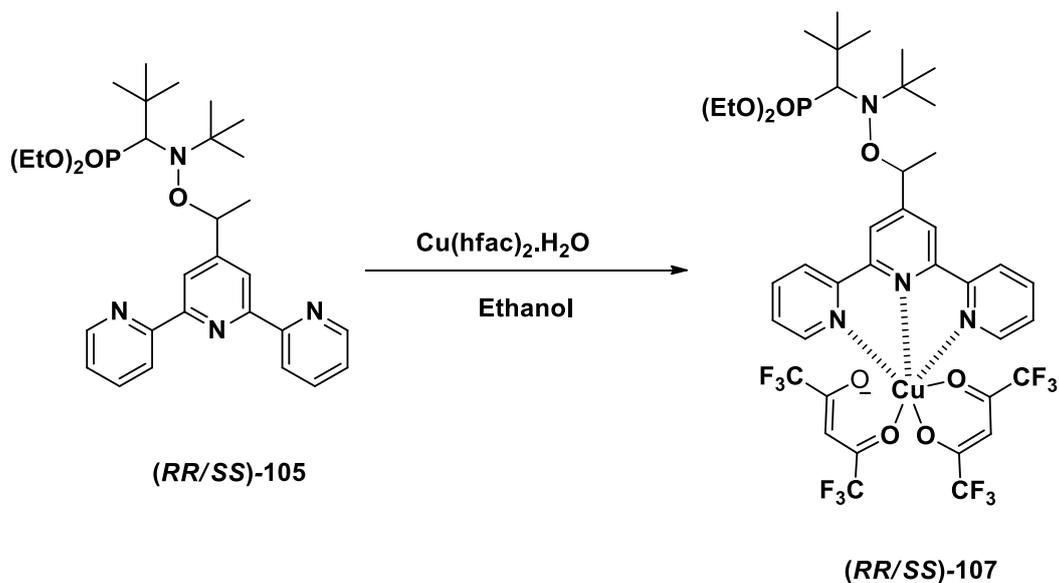
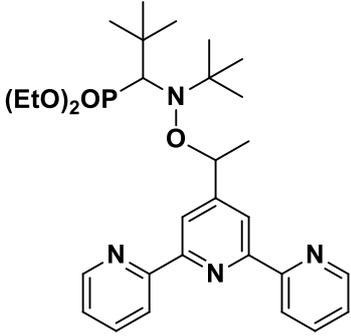
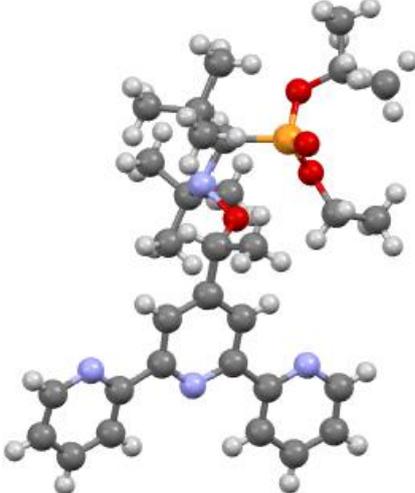
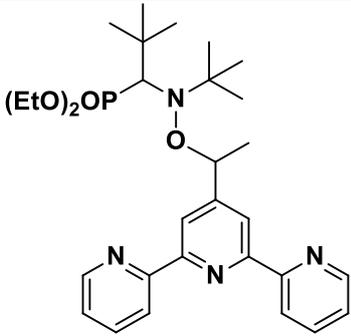
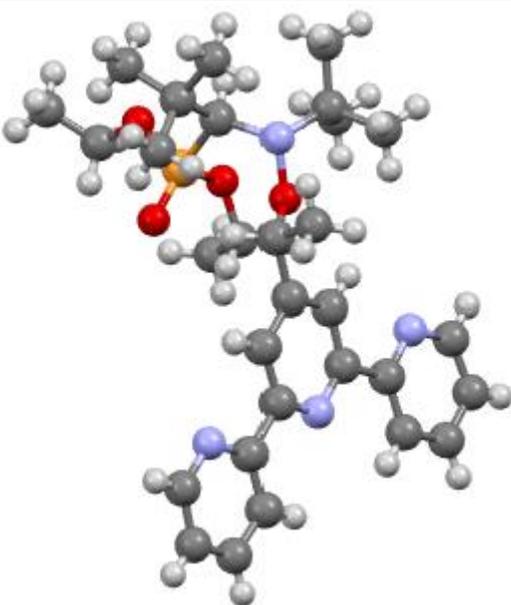


Schéma 96

La même réaction est réalisée pour l'isomère **(RS/SR)-107**. Nous avons ensuite réalisé une analyse par diffraction aux rayons X des alcoxyamines **105** et **107**.

Composés	RX	Configurations relatives
 <p style="text-align: center;">105</p>		<p>(RR/SS)-105</p>
 <p style="text-align: center;">105</p>		<p>(RS/SR)-105</p>

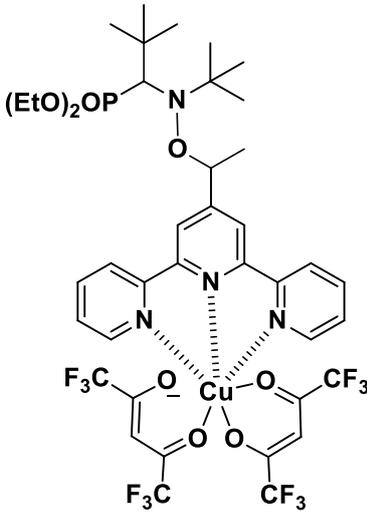
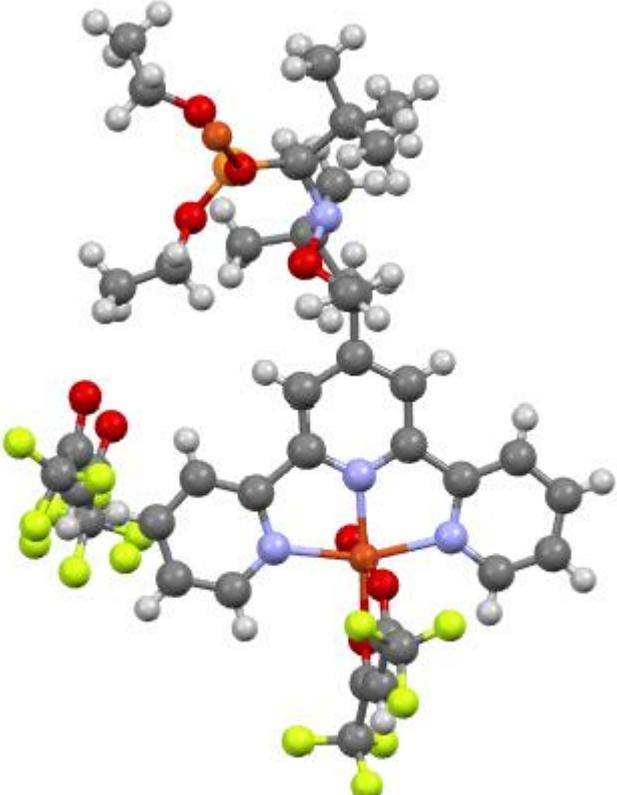
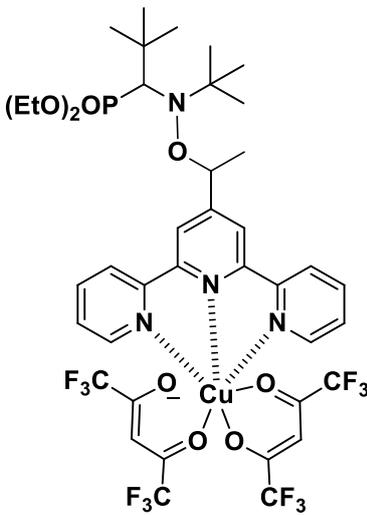
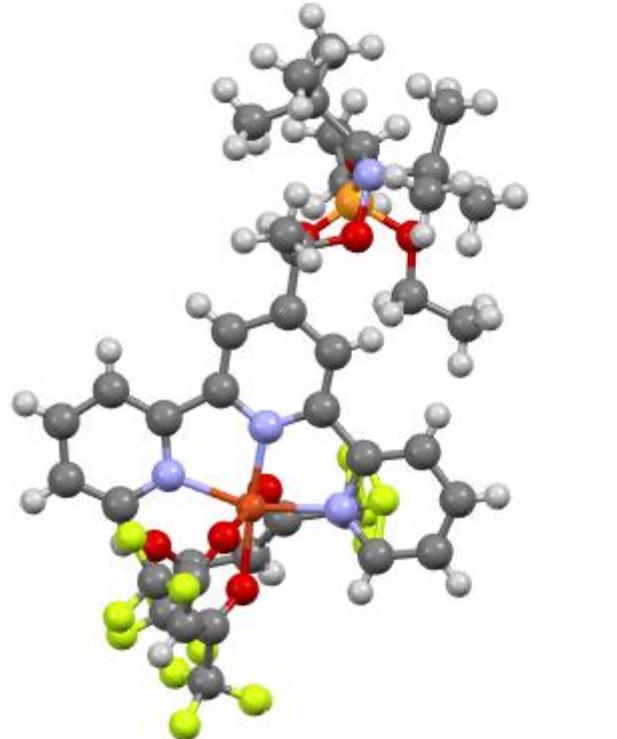
 <p>(EtO)₂OP N O N N F₃C O Cu O CF₃ F₃C CF₃</p> <p>107</p>		<p>(RR/SS)-107</p>
 <p>(EtO)₂OP N O N N F₃C O Cu O CF₃ F₃C CF₃</p> <p>107</p>		<p>(RS/SR)-107</p>

Tableau 8 : Analyse de diffraction par RX des composés 105 et 107.

a-6-Synthèse de l'alcoxyamine 108

L'alcoxyamine **108** est le produit de la réaction de l'alcoxyamine **105** et le chlorure de fer(II) dans l'éthanol à température ambiante.

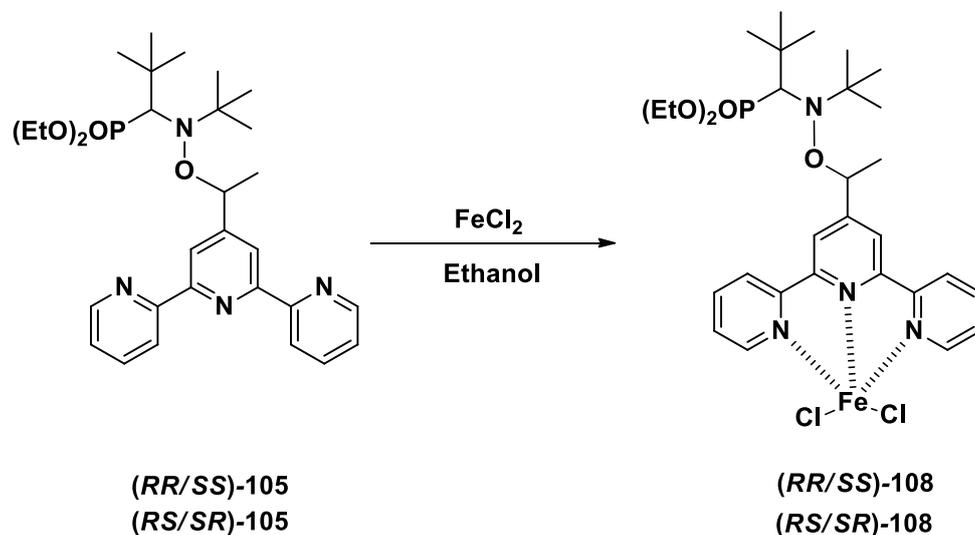


Schéma 97

Cette réaction de complexation est réalisée pour chacun des diastéréoisomères **(RR/SS)-105** et **(RS/SR)-105** et a permis de préparer les complexes **(RR/SS)-108** et **(RS/SR)-108**.

a-7-Synthèse de l'alcoxyamine 109

Le complexe **109** est obtenu par réaction de l'alcoxyamine **105** en présence de chlorure de fer(III) dans l'éthanol à température ambiante.

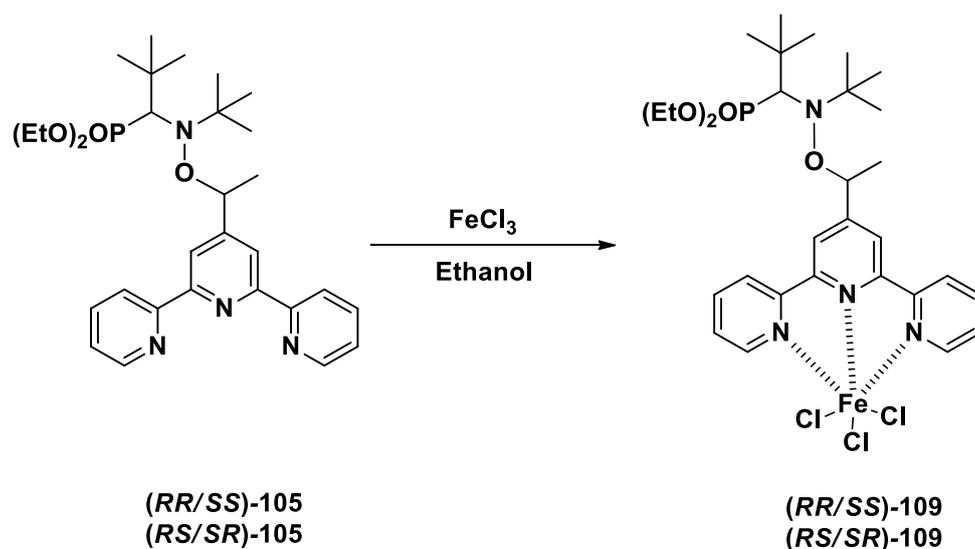


Schéma 98

Comme dans le cas des isomères de l'alcoxyamine **108**, cette réaction de complexation est réalisée pour chacun des diastéréoisomères (*RR/SS*)-**105** et (*RS/SR*)-**105** pour donner (*RR/SS*)-**109** et (*RS/SR*)-**109**.

4-ETUDES CINETIQUES

a-Résultats et discussions

a-1-*pKa* des alcoxyamines **105**

Les mesures des *pKa* sont données dans le tableau suivant.

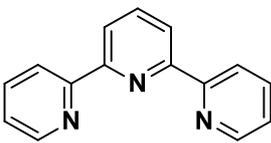
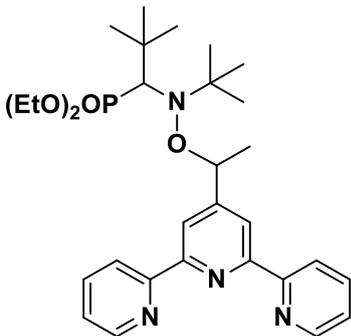
Structures	Composés	<i>pKa</i>	
		<i>RR/SS</i>	<i>RS/SR</i>
	97	4.60	
	105	2.40	2.89

Tableau 8 : *pKa* des alcoxyamines ter-pyridines **105**

La courbe permettant de déterminer le pK_a de l'alcoxyamine (**RR/SS**)-**105** a été effectuée et nous indique que cette molécule ne peut se protoner qu'une seule fois. De plus la courbe montre que cette protonation s'étale entre 0.5 et 5 unités de pH.

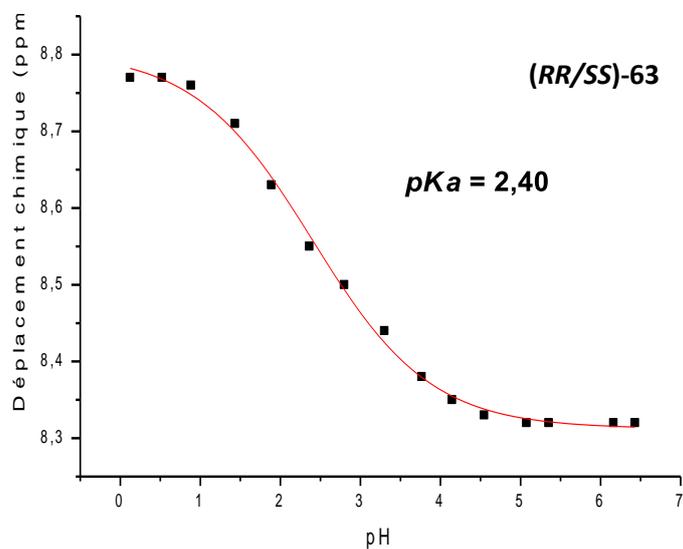


Figure 54

Le tableau 8 présentant les valeurs de pK_a des différents isomères de l'alcoxyamine ter-pyridine **105**. Ces valeurs de pK_a nous permettent de fixer le pH de protonation des isomères de l'alcoxyamine ter-pyridine **105** à 1.

a-2-Résultats et discussions des mesures cinétiques en milieu aqueux des isomères de l'alcoxyamine ter-pyridine

La figure 55 ci-dessous présente la structure des différentes alcoxyamines ter-pyridines évaluées en milieu aqueux.

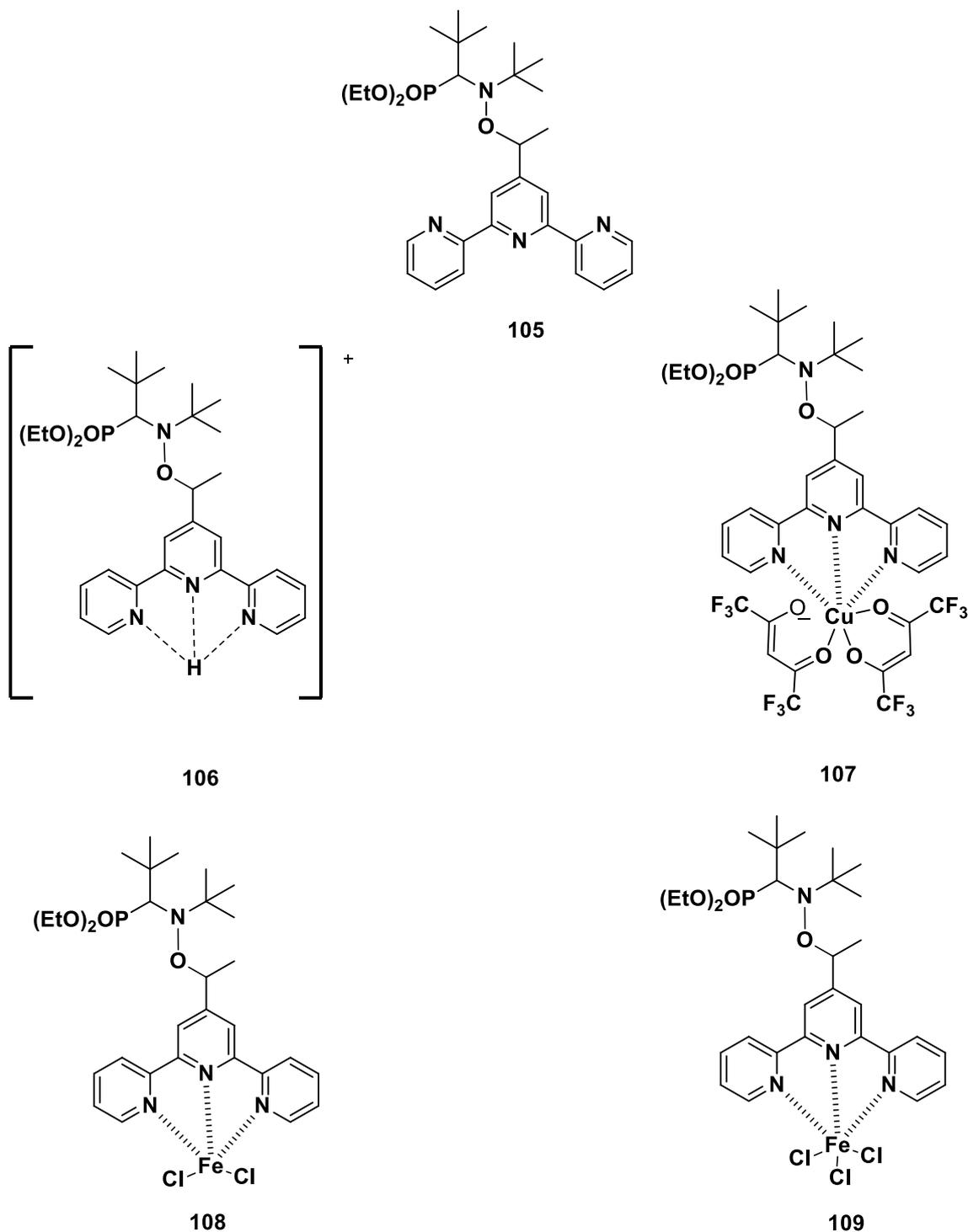


Figure 55 : Schéma général des alcoxyamines mesurées

Les mesures cinétiques de ces différentes alcoxyamines sont regroupées dans le tableau ci-dessous présentant l'énergie d'activation (E_a) et le temps de demi-vie de chaque alcoxyamine en milieu aqueux (tableau 9).

Alcoxyamines	Structures	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)		$t_{1/2}$ à 37 °C	
			RR/SS	RS/SR	RR/SS	RS/SR
105		H ₂ O/MeOH pH 7.4	117.2	117.9	2 j.	2 j.
106		H ₂ O/MeOH pH 1.0	110.6	112.3	3 h.	7 h.
107		H ₂ O/MeOH pH 7.4	110.6	111.4	3 h.	5 h.
108		H ₂ O/MeOH pH 7.4	110.4	111.0	3 h.	4 h.

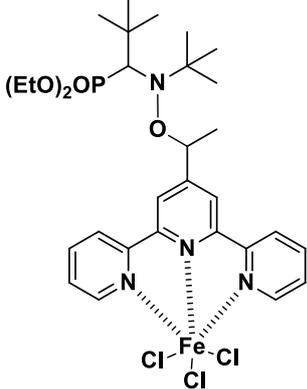
109		H ₂ O/MeOH pH 7.4	-	110.0	-	3 h.
-----	---	---------------------------------	---	-------	---	------

Tableau 9 : Energie d'activation (E_a) et temps de demi-vie ($t_{1/2}$) à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieux aqueux.

a-3- Effet de la protonation du noyau ter-pyridine

Les isomères de l'alcoxyamine protonée **106** présentent une différence de 6 kJ.mol⁻¹ par rapport à leurs homologues non-protonés **105** (tableau 9). Ce gain énergétique de 6 kJ.mol⁻¹ des isomères protonés s'explique par l'effet mésomère attracteur engendré par la protonation des noyaux pyridines qui entraîne une augmentation de l'électronégativité sur le carbone engagé dans la formation de la liaison C-ON facilitant ainsi l'homolyse.

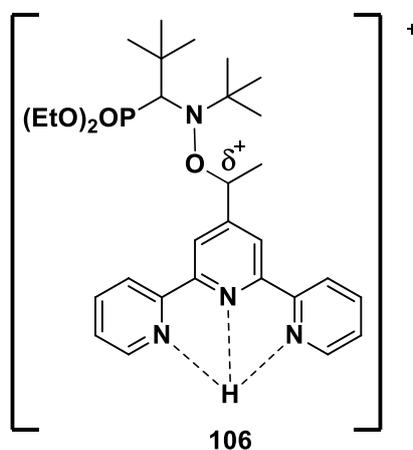


Figure 56

a-4- Effet de la complexation du noyau ter-pyridine

D'après les résultats expérimentaux, la complexation sur le noyau ter-pyridine conduit à un abaissement de $7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ de l'énergie d'activation de la liaison C-ON à pH 7,4. L'abaissement de l'énergie de dissociation peut probablement s'expliquer par effet mésomère attracteur de l'atome d'azote et par l'effet inductif attracteur augmentant l'électronégativité (χ) du carbone engagé dans la formation de la liaison C-ON.

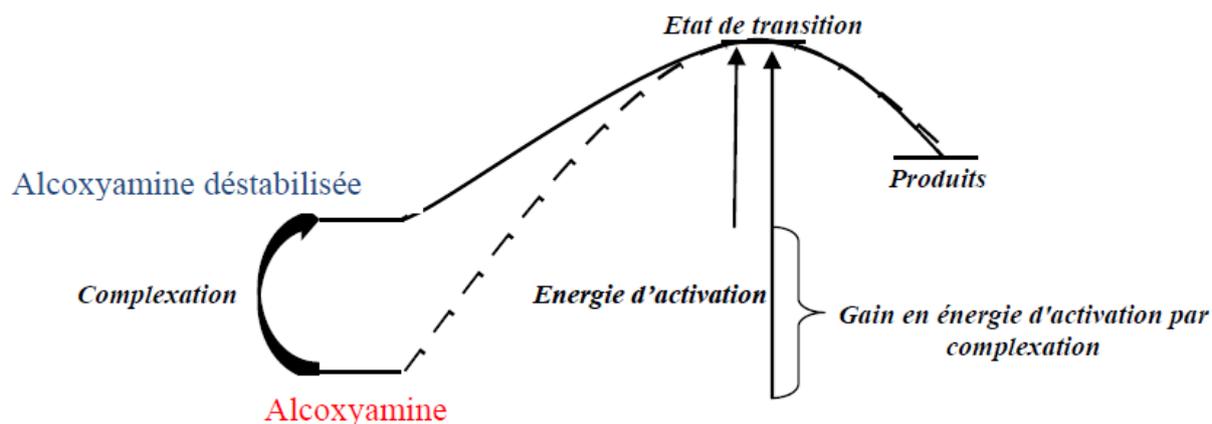


Schéma 99 : Effet de la complexation du noyau ter-pyridine

La complexation de la ter-pyridine **105** réalisée avec le cuivre(II), le fer(II) et le fer(III) conduit aux alcoxyamines **107**, **108** et **109** avec un temps de demi-vie moyen de trois heures en moyenne à pH 7.4 alors que les alcoxyamines non-complexées présentent un temps de demi-vie de deux jours à pH 7,4.

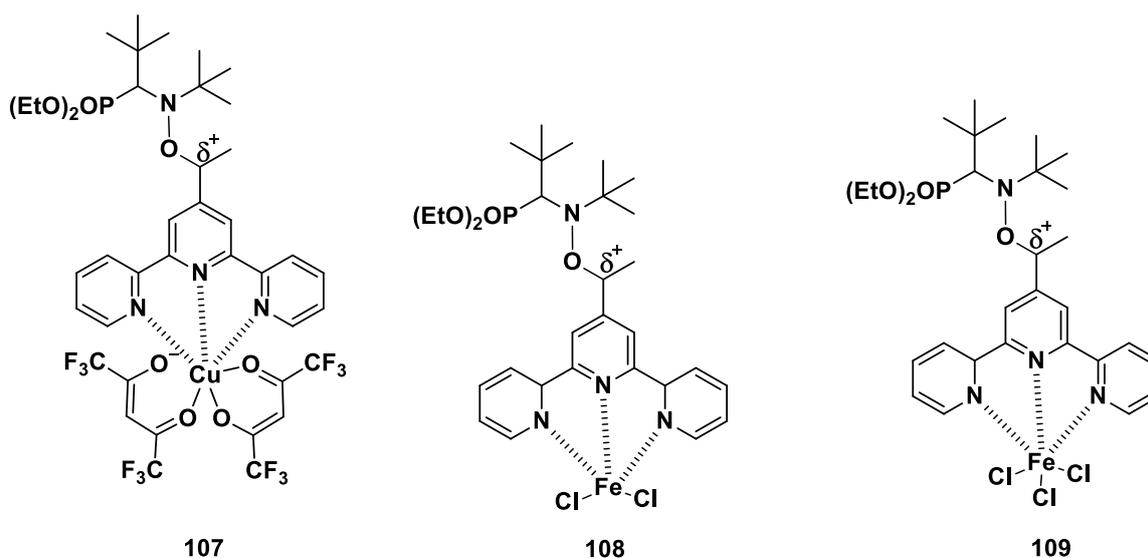


Figure 57

Cet effet est négligeable dans le cas de l'alcoxyamine bi-pyridine **84** du fait de l'encombrement stérique apporté par le fragment SG1 **7** qui empêche probablement le maintien de l'interaction métal-alcoxyamine. Dans le cas des alcoxyamines **85** et **107**, l'interaction métal-alcoxyamine se produit dans la face opposée au fragment nitroxyde SG1 **7**. Cette situation permet probablement le maintien de l'interaction métal-alcoxyamine qui est d'autant plus importante dans le cas des alcoxyamines ter-pyridines car il y a la formation de trois liaisons datives qui permettent un fort attachement métal-alcoxyamine par rapport à l'alcoxyamine bi-pyridine **85** qui présente deux liaisons datives (figure 58).⁷¹

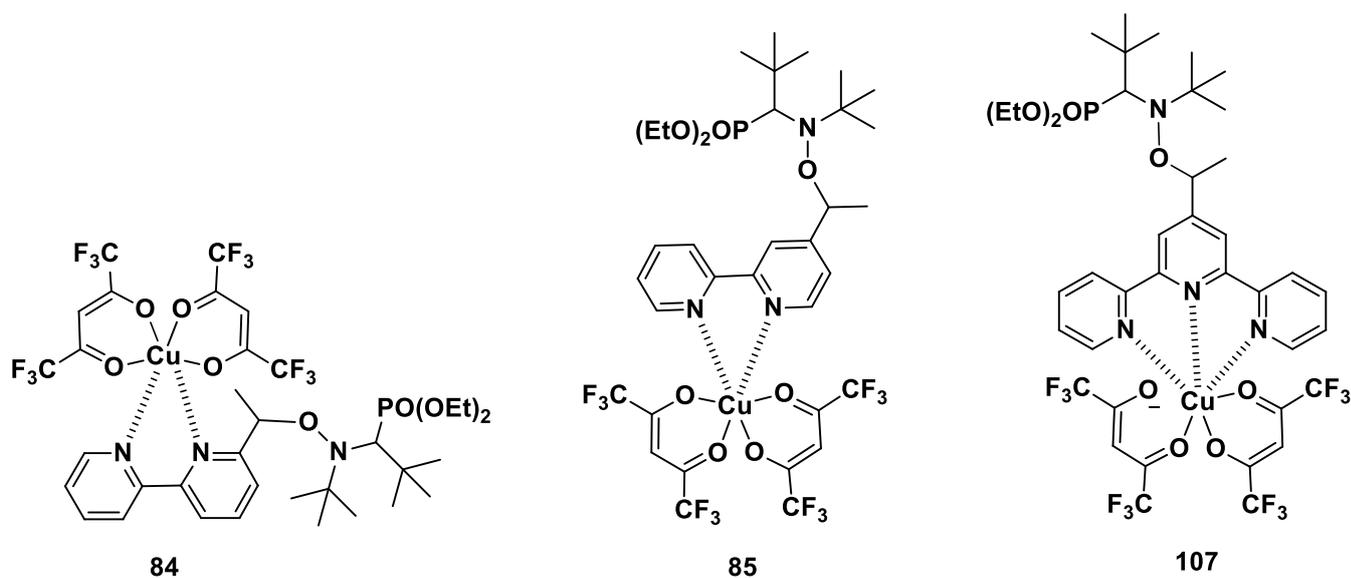


Figure 58

⁷¹ G. Audran, E. Bagryanskaya, I. Bagryanskaya, M. Edeleva, S. R. A. Marque, D. Parkhomenko, E. Tretyakov, D. Parkhomenko, E. Tretyakov, and S. Zhivetyeva. *Chemistry Select.* **2017**, *2*, 3584.

a-5- Résultats des mesures cinétiques *in situ*

Le tableau 10 présente les résultats des mesures cinétiques de l'alcoxyamine **105** dans une solution aqueuse contenant soit du bis-(hexafluoroacétionate) de cuivre(II), soit du chlorure de fer(II) soit du chlorure de fer(III). Nous souhaitons vérifier qu'il était possible de réaliser une activation des alcoxyamines par complexation *in situ*.

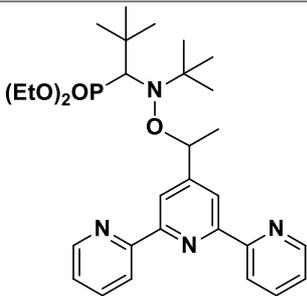
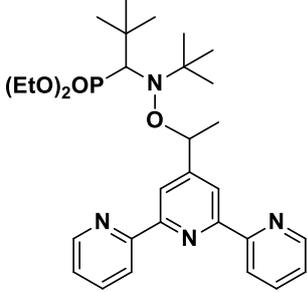
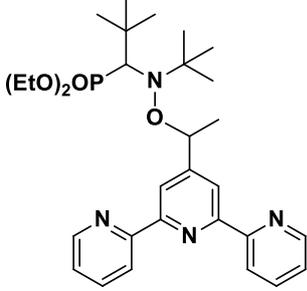
Alcoxyamines	Structures	Conditions	E_a (kJ.mol ⁻¹)		$t_{1/2}$ à 37 °C	
			RR/SS	RS/SR	RR/SS	RS/SR
105		H ₂ O/MeOH FeCl ₃ pH 6.8	116.7	117.2	2 j.	2 j.
105		H ₂ O/MeOH FeCl ₂ pH 6.8	109.0	109.6	2 h.	2 h.
105		H ₂ O/MeOH Cu(hfac) ₂ . H ₂ O pH 6.8	110.6	114.7	3 h.	17 h.

Tableau 10 : Energie d'activation (E_a) et temps de demi-vie à 37 °C des alcoxyamines mesurées en milieux aqueux contenant du cuivre(II), du fer(II) ou du fer(III).

Les résultats obtenus indiquent que l'alcoxyamine **105** mise en présence de chlorure de fer(III) ne montre pas d'activation comme c'est le cas pour l'alcoxyamine **109** issue de la formation préalable du complexe entre l'alcoxyamine **105** et le chlorure de fer(III).

En présence de chlorure de fer(II), l'alcoxyamine **105** présente une activation similaire à celle obtenue pour le complexe **108**. Ce résultat est aussi obtenu pour l'isomère *(RR/SS)*-**105** en présence de cuivre(II). Cependant l'alcoxyamine *(RS/SR)*-**105** mise en présence d'une solution de cuivre(II) est moins active (différence de 3 kJ.mol⁻¹) par rapport au complexe *(RS/SR)*-**107**. Cette différence pourrait s'expliquer par une complexation lente de l'isomère *(RS/SR)*-**105** en *(RS/SR)*-**107**.

Conclusion

Les alcoxyamines terpyridines présentent des activations intéressantes par protonation et aussi par complexation. Nous avons une très bonne activation par complexation avec les ions métalliques cuivre(II), fer(II) et fer(III) par rapport à la protonation pour le diastéréoisomère **(RS/SR)-105**. En effet cet isomère conduit à un temps de demi-vie de sept heures pour sa version protonée **(RS/SR)-106**, un temps demi-vie de cinq heures pour sa version complexée par le cuivre(II) et un temps de demi-vie de trois heures pour sa version complexée par le fer (II) ou le Fer (III). Par contre pour le diastéréoisomère **(RR/SS)**, nous avons observé la même activation par protonation et par complexation avec les mêmes métaux; soit un temps de demi-vie de trois heures sachant que l'alcoxyamine **105** non activée a un temps de demi-vie de deux jours.

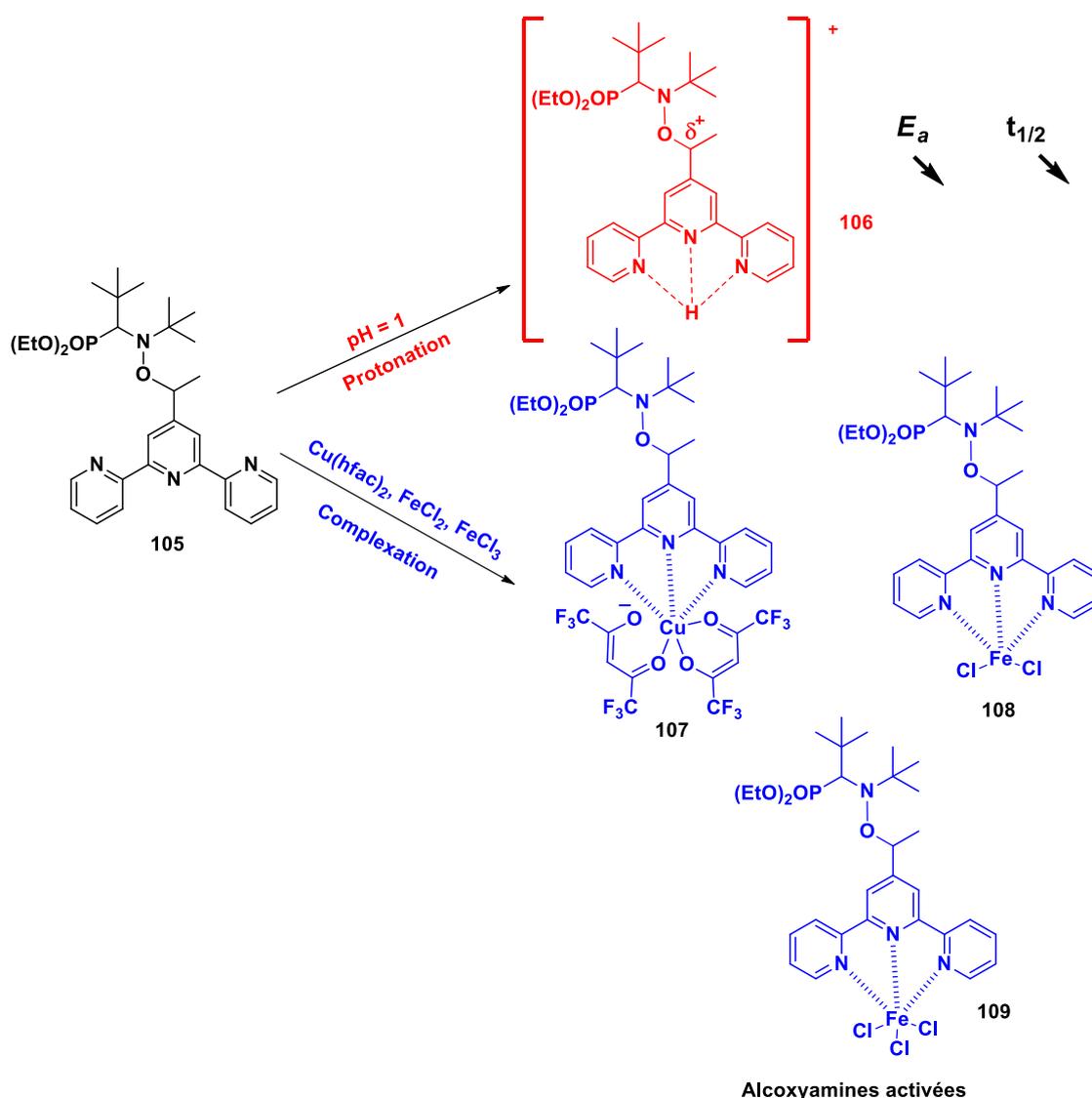


Schéma 100 : Activations d'alcoxyamines

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était de développer des alcoxyamines activables par protonation d'une part et par des sels métalliques d'autre part pour une application thérapeutique. Nous nous sommes focalisés sur le paludisme car cette maladie est devenue un problème de société. Le traitement de choix est l'utilisation de l'artémisinine comme médicament dont le mode d'action est radicalaire. Dans ce cadre, plusieurs séries d'alcoxyamines ont été synthétisées.

Tout d'abord une série d'alcoxyamines 1,3-dicarbonylées a été synthétisée et a fait l'objet d'une étude cinétique d'homolyse. Ainsi, le passage d'un milieu organique à un milieu aqueux des molécules préparées a permis d'amplifier la constante d'homolyse k_d d'un facteur 10000 en moyenne à température physiologique et donc d'abaisser le temps de demi vie ($t_{1/2}$) de manière drastique (figure 59).

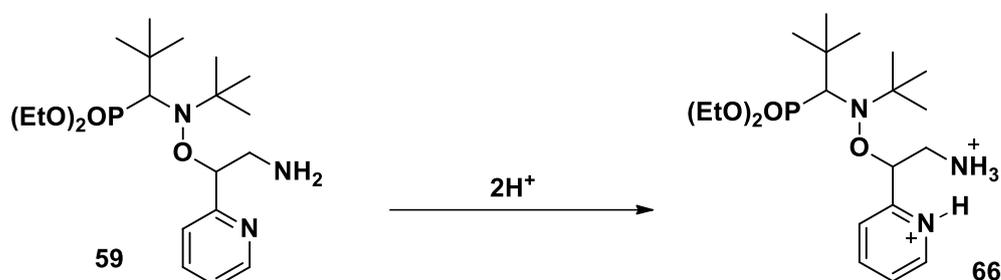
A titre d'exemple à 37 °C, le temps de demi vie du dérivé 1,3-pentadione **45** est de :



Figure 59

En remplaçant le nitroxyde TEMPO **5** par le SG1 **7**, il a été observé une nette diminution du temps de demi vie ($t_{1/2}$). Ce résultat justifie le choix du nitroxyde SG1 **7** comme nitroxyde utilisé tout au long de ces travaux.

Les alcoxyamines mono-pyridine basées sur SG1 ont donné des résultats intéressants en activation par protonation. En effet, pour l'alcoxyamine **(RS/SR)-59** non protonée, on passe d'un temps de demi-vie de 6 jours à un temps de demi-vie de 17 minutes pour l'alcoxyamine **(RS/SR)-66** doublement protonée. (schéma 101)



(RS/SR)-59 : $E_a = 120,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 6 \text{ jours}$

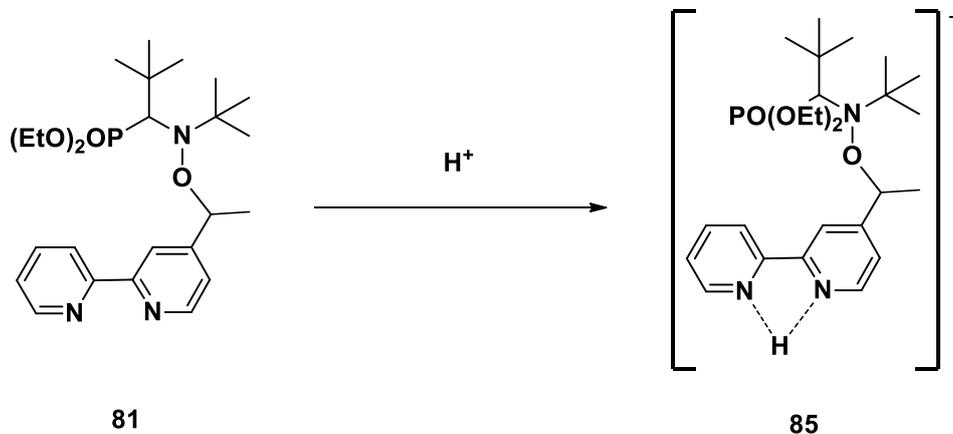
(RS/SR)-66 : $E_a = 104,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 17 \text{ minutes}$

(RR/SS)-59 : $E_a = 122,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 12 \text{ jours}$

(RR/SS)-66 : $E_a = 108,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 2 \text{ heures}$

Schéma 101

Pour l'alcoxyamine bipyridine **81** non activée, on passe d'un temps de demi-vie de 4 jours en moyenne à un temps de demi-vie de 50 minutes pour les alcoxyamines **85** activées.



(RS/SR)-81 : $E_a = 118,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 3 \text{ jours}$

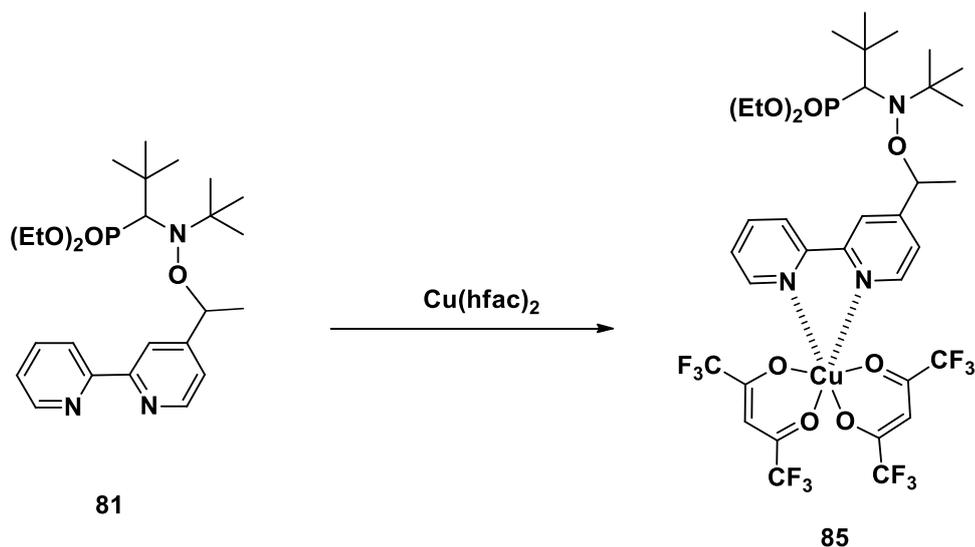
(RS/SR)-85 : $E_a = 106,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 43 \text{ minutes}$

(RR/SS)-81 : $E_a = 119,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 5 \text{ jours}$

(RR/SS)-85 : $E_a = 108,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 1 \text{ heure}$

Schéma 102

L'activation par complexation avec les ions métalliques Cu(II), Fe(II) et Fe(III) n'a pas donné des résultats satisfaisants pour les alcoxyamines 1,3-dicarbonylées **42**, mono-pyridine **59**, **61** et bipyridine **80**. Cependant, la complexation avec les ions métalliques Cu(II) a donné une activation modérée de $4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour les alcoxyamines **81**, pas suffisant pour une application thérapeutique.



(RS/SR)-81 : $E_a = 118,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 3 \text{ jours}$

(RS/SR)-85 : $E_a = 115,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 19 \text{ heures}$

(RR/SS)-81 : $E_a = 119,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 5 \text{ jours}$

(RR/SS)-85 : $E_a = 114,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $t_{1/2} = 15 \text{ heures}$

Schéma 103

Par contre, les alcoxyamines ter-pyridines présentent une forte activation par protonation et aussi par complexation avec les ions métalliques Cu(II), Fe(II) et Fe(III). Un abaissement considérable des énergies d'activation et des temps de demi-vie des molécules activées a été observé (schéma 104).

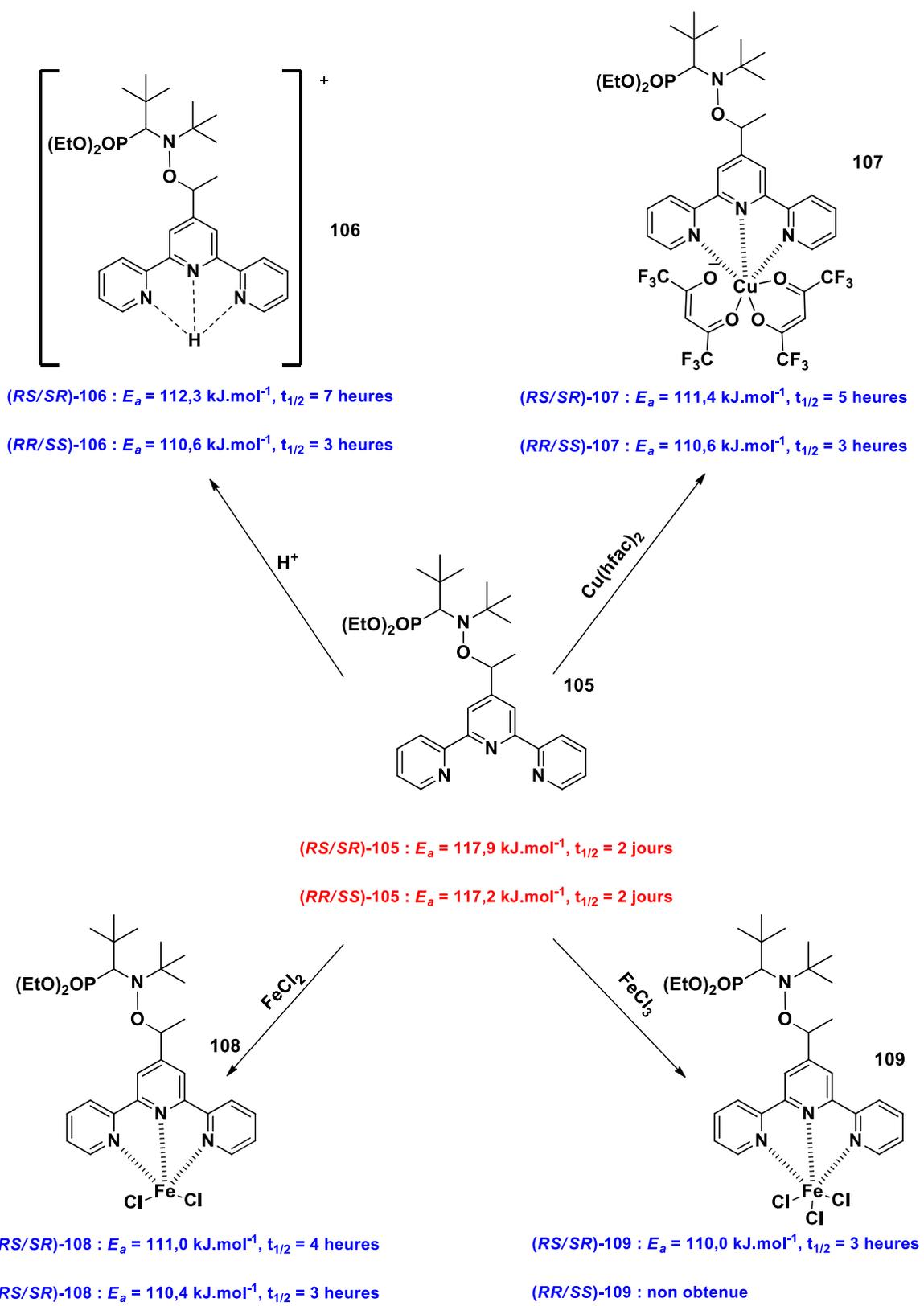


Schéma 104

Les molécules **59**, **81** et **105** pourraient être de bons modèles pour le concept d'alcoxyamines utilisables en chimie thérapeutique. Ces alcoxyamines sont stables et peuvent être activées pour libérer des alcoxyamines instables qui ont des temps de demi vie assez courts pour produire des radicaux alkyles hautement réactifs de façon spontanée.⁷²

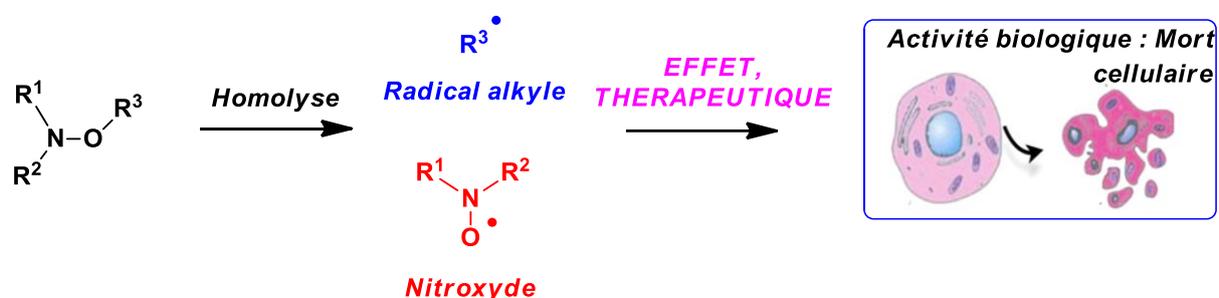


Schéma 105 : Concept d'utilisation d'une alcoxyamine en thérapeutique

Après la synthèse et les études cinétiques effectuées par notre équipe, les tests biologiques sont actuellement en cours de réalisation au sein du Laboratoire de Chimie de Coordination CNRS-UPR8241, par l'équipe "**Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques**". Ces évaluations biologiques permettront de valider le concept d'utilisation des alcoxyamines comme nouveaux agents anti-paludéens. Certains résultats développés lors de ce travail de thèse, notamment la synthèse d'alcoxyamines pouvant coordonner les métaux ont été valorisées par l'obtention d'une "**ANR 2017**" intitulée : "**stratégie thérapeutique par voie radicalaire permettant de combattre certaines maladies parasitaires**".

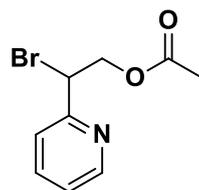
⁷² J. Wang, J. Yi. *Cancer Biol. Ther.* **2008**, 7, 1875.

PARTIE EXPERIMENTALE

General chemical procedures:

^1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperatures on the following instruments: Bruker AC400 (400 MHz) and Bruker AC300 (300 MHz). Data are presented as follows: chemical shift (in ppm), integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br means the signal is broad, dd = doublet of doublets, quint. = quintet), coupling constant (J in Hz) and integration. ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperatures on the following instruments: Bruker AC400 (101 MHz) and Bruker AC300 (75 MHz). ^{19}F nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperatures on the following instruments: Bruker AC400 (182 MHz). ^{31}P NMR spectra were recorded on a Bruker AC300 (121 MHz) and on a Bruker AC400 (162 MHz) spectrometers with complete proton decoupling. Chemical shifts (δ) were reported in ppm using residual non-deuterated solvents as internal reference. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a SYNAPT G2 HDMS (Waters) spectrometer equipped with atmospheric pressure ionization source (API) pneumatically assisted. Samples were ionized by positive electrospray mode as follows: electrospray tension (ISV): 2800 V ; opening tension (OR): 20 V ; nebulization gas pressure (nitrogen): 800 L/h. The parent ion (M^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) is quoted. All experiments were performed under anhydrous conditions and an inert atmosphere of argon and, except where stated, using dried apparatus and employing standard techniques for handling air-sensitive materials. All reagents were weighed and handled in air at room temperature. For EPR measurements, samples with 0.5 mM concentration of nitroxide were prepared in non-degassed solvents. Experiments were performed indifferently on Elexsys, EMX or ER 100D Bruker machines (a difference smaller than 0.1 G was noticed). EPR spectra were recorded with a gain of 2×10^5 (72 dB for Elexsys), a modulation amplitude of 1.0 G, a sweep width of 150 G, a sweep time of 21 s, and a power of 20 mW as parameters.

2-bromo-2-(pyridin-2-yl)ethyl acetate :



69
C₉H₁₀BrO₂
MW = 242,99

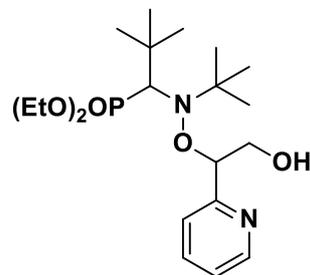
2-(pyridin-2-yl)ethyl acetate **70** (2.0 g, 12.1 mmol, 1.0 eq), *N*-bromosuccinimide (2.4g, 13.2 mmol, 1.1 eq) and benzoyl peroxide (30.0 mg, 0.1 mmol, 0.01 eq) were dissolved in CCl₄ (100 mL). The mixture was set under argon and refluxed. The reaction was monitored by thin layer chromatography until complete disappearance of **70**. The solution was then quenched and washed with sat NaHCO₃, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x75 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to automatic flash-chromatography of (petroleum ether/ethyl acetate) to yield bromide **69** (2.0 g, 69%) as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 5.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (CO), 156.7 (C), 149.4 (CH), 137.3 (CH), 123.6 (CH), 123.1 (CH), 66.3 (CH₂), 49.1 (CH), 20.7 (CH₃).

HRMS (ESI) calc for C₉H₁₁NO₂Br⁺: 243.9968 [M+H]⁺; found: 243.9967.

Diethyl(1-(*tert*-butyl(2-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)ethoxy)amino)-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :

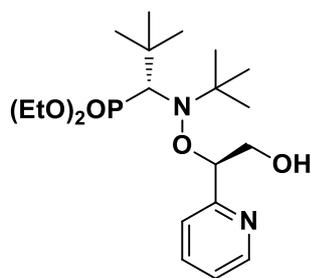


61

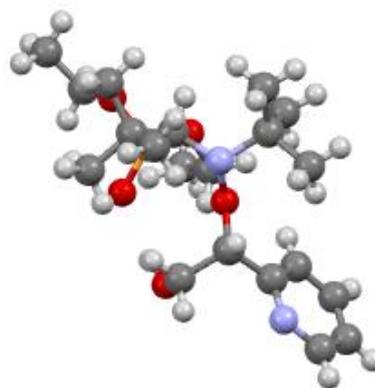
C₂₀H₃₇N₂O₅P
MW = 416,24

A suspension of CuBr (660 mg, 4.6 mmol, 0.6 eq) and Cu powder (580 mg, 9.1 mmol 1.1 eq) in degassed benzene (30 mL) under argon was added *N,N,N',N',N''*-pentamethyldiethylenetriamine (1.0 mL, 4.6 mmol 0.6 eq). After stirring for 10 min, a solution of SG1 nitroxide **7** (2.7 g, 9.1 mmol, 1.1 eq) and bromide **69** (2.0 g, 8.3 mmol 1.0 eq) in degassed benzene (30 mL) was cannulated into the first solution. The mixture was allowed to stir for 12 h. The solution was diluted with EtOAc, and washed with 50% (v/v) aq. ammonia solution, NaHCO₃ sat. and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was isolated in a 1:4 diastereomeric ratio (³¹P NMR ratio).

The crude compound (1.1 g, 2.4 mmol) was dissolved in MeOH (7 mL) and K₂CO₃ (0.7 g, 4.8 mmol.), H₂O (7 mL) were added at once to the flask. The solution was allowed to stir for 3 days. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL), dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was subjected to automatic flash-column chromatography of (petroleum ether/acetone) to give (*RS/SR*)-**61** (144 mg) and (*RR/SS*)-**61** (490 mg) as whites solids, corresponding to a total yield of 634 mg (63%).



(*RS/SR*)-61



(*RS/SR*)-61

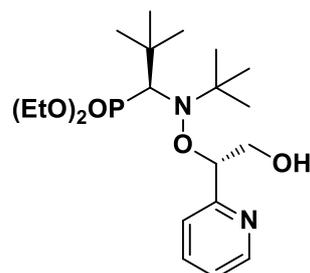
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 5.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.44 (dd, J = 16.5, 7.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 16.7, 9.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 15.1, 8.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 27.6 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.92 (s, 9H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 27.16.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (C), 148.9 (CH), 135.9 (CH), 122.7 (CH), 122.3 (CH), 91.0 (CH), 68.9 (CH, d, J = 139.6 Hz), 64.9 (CH₂), 62.1 (C), 62.0 (CH₂), 59.8 (CH₂, d, J = 7.6 Hz), 35.8 (C, d, J = 5.1 Hz), 30.9 (3CH₃, d, J = 5.8 Hz), 28.1 (3CH₃, 16.7 (CH₃, d, J = 5.5 Hz), 16.2 (CH₃, d, J = 7.0 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₀H₃₈N₂O₅P⁺: 417.2513 [M+H]⁺; found: 417.2512.

(RR/SS)-61



(RR/SS)-61

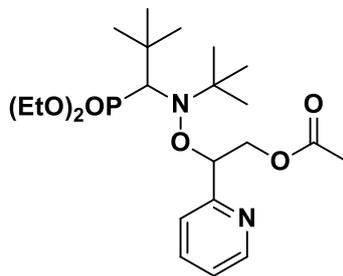
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 5.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.46 (d, J = 26.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.48.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C), 148.2 (CH), 136.4 (CH), 123.3 (CH), 122.6 (CH), 80.5 (CH), 70.2 (CH, d, J = 138.8 Hz), 64.7 (CH₂), 62.2 (C), 61.3 (CH₂, d, J = 6.7 Hz), 59.8 (CH₂, d, J = 7.7 Hz), 35.4 (C, d, J = 4.0 Hz), 30.8 (3CH₃, d, J = 5.9 Hz), 28.1 (3CH₃), 16.6 (CH₃, d, J = 6.0 Hz), 16.0 (CH₃, d, J = 6.9 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₀H₃₈N₂O₅P⁺: 417.2513 [M+H]⁺; found: 417.2511.

2-((*tert*-butyl(1-(diethoxyphosphoryl)-2,2-dimethylpropyl)amino)oxy)-2-(pyridin-2-yl)ethyl acetate :



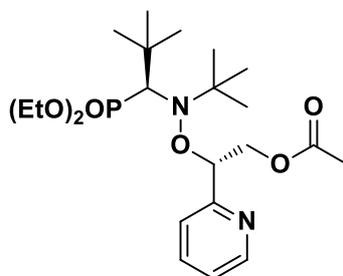
60

C₂₂H₃₉N₂O₆P

MW = 458,25

(*RR/SS*)-**61** (144 mg, 0.4 mmol 1.0 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and triethylamine (0.2 mL, 1.0 mmol 3.0 eq) was added. Acetic anhydride (0.1 mL, 1.1 mmol 2.0 eq) was added slowly *via* a syringe. The reaction was allowed to stir for 3 days and was then quenched with a saturated of NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2x25 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under *vacuo*. Column chromatography (petroleum ether/Acetone) gave (*RR/SS*)-**60** as white solid.

Yield = 90% as white solid :



(*RR/SS*)-**60**

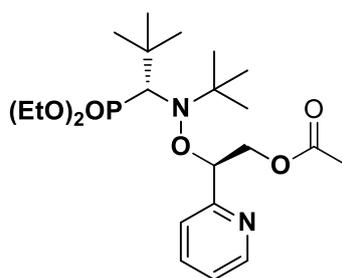
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 6.5, 3.6 Hz, 1H), 4.76 (m, 2H), 3.88 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 24.27.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (CO), 158.1 (C), 148.7 (CH), 135.8 (CH), 124.6 (CH), 122.7 (CH), 80.8 (CH), 69.6 (CH, d, *J* = 138.6 Hz), 64.1 (CH₂), 62.0 (C), 61.1 (CH₂, d, *J* = 6.6 Hz), 59.5 (CH₂, d, *J* = 7.7 Hz), 35.3 (C, d, *J* = 4.4 Hz), 30.7 (3CH₃, d, *J* = 5.9 Hz), 27.9 (3CH₃), 20.7 (CH₃), 16.3 (CH₃, d, *J* = 5.9 Hz), 16.1 (CH₃, d, *J* = 6.8 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₂H₄₀N₂O₆P⁺: 459.2619 [M+H]⁺; found: 459.2623.

For (RS/SR)-60, Yield = 63% as white solid :



(RS/SR)-60

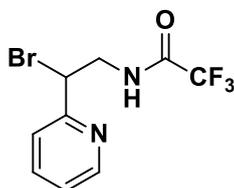
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 5.30 (dd, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 1H), 4.21 (td, *J* = 16.6, 8.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 26.1 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.87 (s, 9H).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 25.27.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (CO), 160.1 (C), 148.9 (CH), 135.9 (CH), 123.4 (CH), 122.6 (CH), 87.5 (CH), 70.2 (CH, d, *J* = 138.7 Hz), 65.7 (CH₂), 61.8 (C), 61.7 (CH₂, d, *J* = 6.4 Hz), 59.4 (CH₂, d, *J* = 7.4 Hz), 35.9 (C, d, *J* = 5.4 Hz), 30.1 (3CH₃, d, *J* = 5.8 Hz), 28.4 (3CH₃), 20.7 (CH₃), 16.8 (CH₃, d, *J* = 5.4 Hz), 16.3 (CH₃, d, *J* = 6.8 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₂H₄₀N₂O₆P⁺: 459.2619 [M+H]⁺; found: 459.2624.

(2-Bromo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide :



72

C₉H₈BrF₃O

MW = 295,98

2,2,2-trifluoro-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)acétamide **73** (5.0 g, 27.5 mmol, 1.0 eq), *N*-bromosuccinimide (4.9 g, 1.2 mmol, 1.2 eq) and benzoyl peroxide (0.34 g, 1.4 mmol, 0.06 eq) were dissolved in CCl₄ (100 mL). The mixture was set under argon and refluxed. The reaction was monitored by thin layer chromatography until complete disappearance of the **73**. The solution was then quenched and washed with sat NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x75 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to automatic flash-chromatography of petroleum (ether/ethyl acetate) to yield bromide **72** (2.3 g, 17%) as white solid.

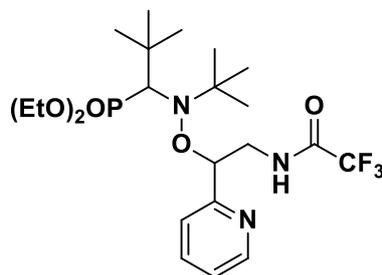
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 5.26 – 5.21 (m, 1H), 4.29 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 14.2, 4.9 Hz, 1H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -76.10.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C), 156.9 (CO, dd, *J* = 118.2, 43.2 Hz), 149.4 (CH), 143.5 (CF₃, dd, *J* = 334.5, 137.1 Hz), 137.7 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 48.3 5 (CH₂), 44.5 (CH₃).

HRMS (ESI) calc for C₉H₉N₂OF₃Br⁺: 296.9845 [M+H]⁺; found: 296.9847.

Diethyl(1-(tert-butyl(1-(pyridin-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethoxy)amino)-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :

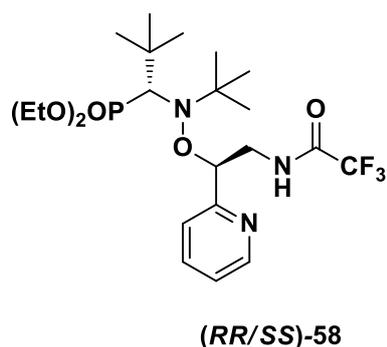


58

C₂₂H₃₇F₃N₃O₅P
MW = 511,24

To a suspension of CuBr (397 mg, 2.8 mmol, 0.6 eq) and Cu powder (353 mg, 5.6 mmol, 1.1 equiv.) in degassed benzene (10.0 mL) under argon was added *N,N,N',N',N''*-pentamethyldiethylenetriamine (0.6 mL, 2.8 mmol, 0.6 eq). After stirring for 10 min, a solution of SG1 nitroxide **7** (1.6 g, 5.6 mmol, 1.1 eq) and bromide **72** (1.5 g, 5.0 mmol, 1.0 eq) in degassed benzene (10 mL) was cannulated into the first solution. The mixture was allowed to stir for 24 h. The solution was diluted with EtOAc, quenched and washed with 50% (v/v) aq. ammonia solution, NaHCO₃ sat. and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product with a 1:1 diastereomeric ratio (³¹P NMR ratio) was purified by automatic flash-chromatography of (petroleum ether/diethyl ether) to give (*RS/SR*)-**58** (874 mg) and (*RR/SS*)-**58** (853 g) as white solids, corresponding to a total yield of 1.7 g (67%).

(RR/SS)-58 :



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 27.5$ Hz, 1H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.95 (s, 9H).

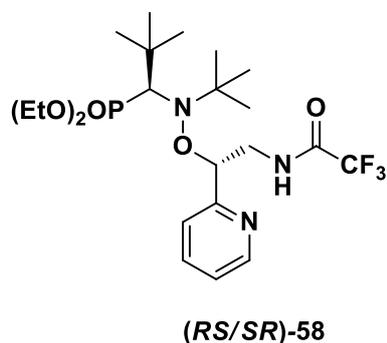
¹⁹F NMR (182 MHz, CDCl₃) δ -75.59.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 26.07.

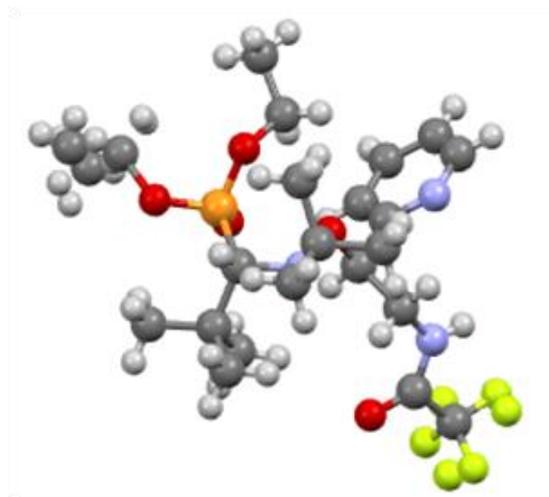
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C), 157.3 (CO, q, $J = 36.6$ Hz), 149.5 (CH), 136.1 (CH), 122.8 (CH), 121.9 (CH), 116.3 (CF₃, q, $J = 287.8$ Hz), 87.8 (CH), 68.5 (CH, d, $J = 140.0$ Hz), 62.5 (C), 61.9 (CH₂, d, $J = 7.2$ Hz), 60.4 (CH₂, d, $J = 7.6$ Hz), 43.5 (CH₂), 35.9 (C, d, $J = 5.0$ Hz), 30.9 (3CH₃, d, $J = 5.8$ Hz), 28.1 (3CH₃), 16.6 (CH₃, d, $J = 5.9$ Hz), 16.3 (CH₃, d, $J = 7.0$ Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₂H₃₈N₃O₅F₃P⁺: 512.2496 [M+H]⁺; found: 512.2499.

(RS/SR)-58 :



(RS/SR)-58



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 1H), 5.35 – 5.22 (m, 1H), 4.19 (dt, $J = 13.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 27.0$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.20 – 1.13 (m, 12H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

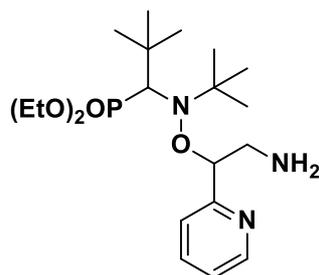
¹⁹F NMR (182 MHz, CDCl₃) δ -76.13.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.41.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (C), 157.1 (CO, q, $J = 36.8$ Hz), 148.3 (CH), 137.3 (CH), 123.9 (CH), 123.4 (CH), 116.1 (CF₃, q, $J = 287.7$ Hz), 78.6 (CH), 69.8 (CH, d, $J = 140.2$ Hz), 62.3 (C), 61.68 (CH₂, d, $J = 7.0$ Hz), 60.2 (CH₂, d, $J = 7.6$ Hz), 41.8 (CH₂), 35.4 (C, d, $J = 3.9$ Hz), 30.9 (3CH₃, d, $J = 6.0$ Hz), 28.1 (3CH₃), 16.1 (2CH₃, t, $J = 6.8$ Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₂H₃₈N₃O₅F₃P⁺: 512.2496 [M+H]⁺; found: 512.2500.

Diethyl(1-(2-amino-1-(pyridin-2-yl)ethoxy)(tert-butyl) amino)-2,2-dimethylpropyl) phosphonate :



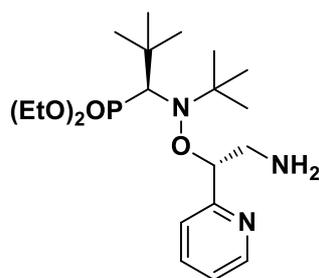
59

C₂₀H₃₈N₃O₄P

MW = 415,26

Acetamide (***RS/SR***)-**58** (1.3 g, 2.4 mmol, 1.0 eq) was dissolved in MeOH/H₂O (14 mL, 1:1 (v/v)) and K₂CO₃ (700 mg, 4.8 mmol, 2.0 eq) was added at once to the flask. The solution was allowed to stir for 6 days and was quenched with water. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x75 mL), dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was subjected to automatic flash-column chromatography of (CH₂Cl₂/MeOH) to give amine (***RS/SR***)-**59** (712 mg, 71%) as a white solid. The reaction was likewise performed for (***RR/SS***)-**58** (1.1 g, 2.2 mmol, 1.0 eq) and K₂CO₃ (610 mg, 4.4 mmol, 2.0 eq), yielding 542 mg 59%) of the desired product.

(*RS/SR*)-59



(*RS/SR*)-59

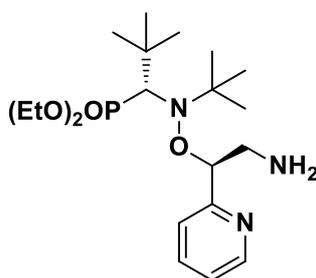
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 26.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 12.7, 9.1 Hz, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 12H), 1.13 (s, 9H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.61.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (C), 148.7 (CH), 136.1 (CH), 124.5 (CH), 122.6 (CH), 84.8 (CH), 69.7 (CH, d, J = 138.8 Hz), 61.7 (C), 61.3 (CH₂, d, J = 6.6 Hz), 59.2 (CH₂, d, J = 7.6 Hz), 43.8 (CH₂), 35.3 (C, d, J = 4.7 Hz), 30.6 (3CH₃, d, J = 5.9 Hz), 28.1 (3CH₃), 16.2 (CH₃, d, J = 5.9 Hz), 16.1 (CH₃, d, J = 6.8 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₀H₃₉N₃O₄P⁺: 416.2673 [M+H]⁺; found: 416.2664.

(RR/SS)-59



(RR/SS)-59

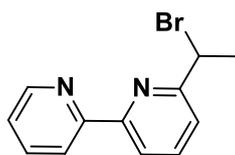
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 5.04 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 3.35 (d, J = 26.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.32 (td, J = 7.1, 4.6 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H), 0.88 (s, 9H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 25.84.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.7 (C), 149.3 (CH), 136.4 (CH), 123.6 (CH), 122.8 (CH), 88.8 (CH), 69.2 (CH, d, J = 139.1 Hz), 62.1 (C), 61.9 (CH₂, d, J = 6.7 Hz), 59.7 (CH, d, J = 7.4 Hz), 45.3 (CH₂), 35.9 (C, d, J = 5.3 Hz), 30.5 (3CH₃, d, J = 5.8 Hz), 28.4 (3CH₃), 16.7 (CH₃, d, J = 6.0 Hz), 16.4 (CH₃, d, J = 6.7 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₀H₃₉N₃O₄P⁺: 416.2673 [M+H]⁺; found: 416.2665.

6-Bromo-2,2'-bipyridine :



86
C₁₂H₁₁BrN₂
MW = 262,01

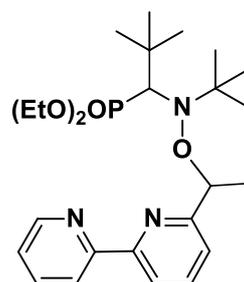
6-ethyl-2,2'-bipyridine **87** (1.1 g, 6.1 mmol, 1.0 eq), *N*-bromosuccinimide (1.2 g, 6.7 mmol, 1.1 eq) and benzoyl peroxide (14 mg, 0.06 mmol, 0.01 eq) were dissolved in CCl₄ (100 mL). The mixture was set under argon and refluxed. The reaction was monitored by thin layer chromatography until complete disappearance of the **87**. The solution was then quenched and washed with sat NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x75 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to automatic flash-chromatography of (petroleum ether/ethyl acetate) to yield bromide **86** (2.7 g, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (C), 155.9 (C), 155.5 (C), 149.2 (CH), 137.9 (CH), 136.9 (CH), 123.9 (CH), 121.8 (CH), 121.5 (CH), 120.3 (CH), 49.8 (CH), 25.1 (CH₃).

HRMS (ESI) calc for C₁₂H₁₂N₂Br⁺ : 263.0178 [M+H]⁺; found: 263.0176.

Diethyl(1-((1-([2,2'-bipyridin]-6-yl)ethoxy)(tert-butyl)amino)-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :



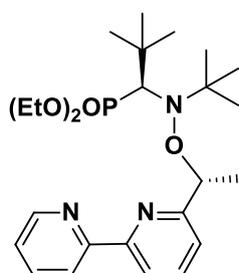
80

C₂₅H₄₀N₃O₄P

MW = 477,28

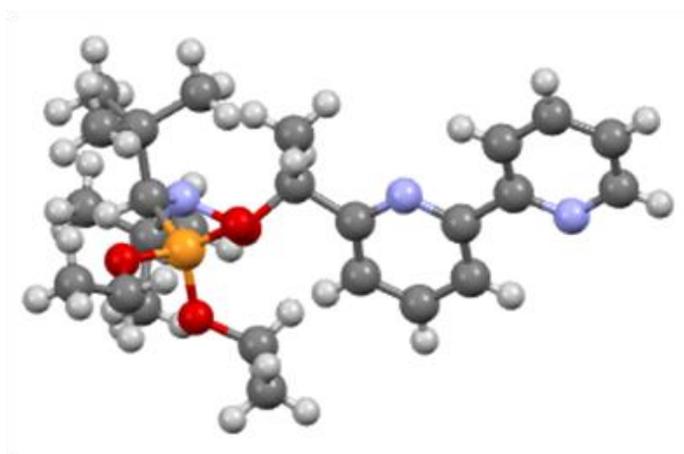
To a suspension of CuBr (1.5 g, 10.3 mmol, 1.0 eq) and Cu powder (1.4 g, 22.7 mmol, 2.2 eq) in degassed benzene (10 mL) under argon was added *N,N,N',N',N''*-pentamethyldiethylenetriamine (2.2 mL, 10.3 mmol, 1.0 eq). After stirring for 10 min, a solution of SG1 nitroxide **7** (3.3 g, 11.3 mmol, 1.1 eq) and bromide **86** (2.7 g, 1.3 mmol, 1.0 eq) in degassed benzene (10 mL) was cannulated into the first solution. The mixture was allowed to stir for 24 h. The solution was diluted with CH₂Cl₂, quenched and washed with 50% (v/v) aq. ammonia solution, NaHCO₃ sat and the aqueous phases were extracted with CH₂Cl₂ (3x75 mL). The combined organic layers were washed with water . and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product with a 1:2 diastereomeric ratio (³¹P NMR ratio) was purified by automatic flash-chromatography of (petroleum ether/diethyl ether) to give **(RR/SS)-80** (1.0 g) and **(RS/SR)-80** (2.1 g) as white solids, corresponding to a total yield of 3.1 g (60%).

(RS/SR)-80



(RS/RS)-80

=



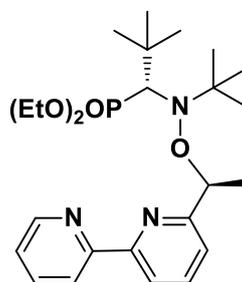
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 9.0, 1H), 5.36 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 26.2 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (m, 12H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.90.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.5 (C), 156.7 (C), 155.0 (C), 149.1 (CH), 137.0 (CH), 136.9 (CH), 123.6 (CH), 123.8 (CH), 121.4 (CH), 119.5 (CH), 79.4 (CH), 70.2 (CH, d, *J* = 138.7 Hz), 61.6 (C), 61.5 (CH₂), 60.5 (CH₂), 59.2 (CH₂, d, *J* = 7.5 Hz), 35.5 (C, d, *J* = 4.8 Hz), 30.7 (CH₃, d, *J* = 6.0 Hz), 28.4 (2CH₃), 21 (CH₃).1, 19.9 (CH₃), 16.4 (CH₃, d, *J* = 5.9 Hz), 16.3 (CH₃, d, *J* = 6.9 Hz), 14.3 (CH₃).

HRMS (ESI) calc for C₂₅H₄₁N₃O₄P⁺: 478.2829 [M+H]⁺; found: 478.2827.

(RR/SS)-80



(RR/SS)-80

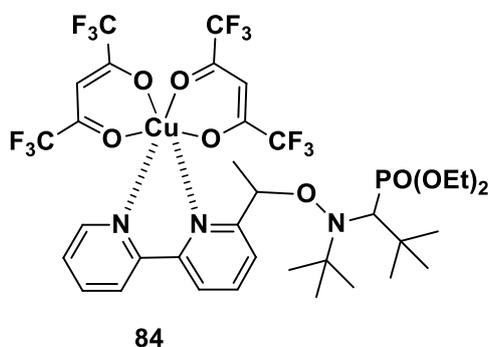
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 16.1, 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.23 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 16.1, 8.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 25.9 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.84 (s, 9H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 25.84.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (C), 155.9 (C), 154.5 (C), 148.5 (CH), 136.3 (CH), 136.2 (CH), 123.1 (CH), 121.5 (CH), 120.7 (CH), 118.7 (CH), 85.3 (CH), 69.4 (CH, d, $J = 138.7$ Hz), 61.2 (CH_2 , d, $J = 6.2$ Hz), 60.7 (C), 58.4 (CH_2 , d, $J = 7.4$ Hz), 35.2 (C, d, $J = 5.4$ Hz), 29.6 (3CH_3 , d, $J = 5.8$ Hz), 27.9 (3CH_3), 22.06 (CH_3), 16.2 (CH_3 , d, $J = 5.9$ Hz), 15.8 (CH_3 , d, $J = 6.6$ Hz).

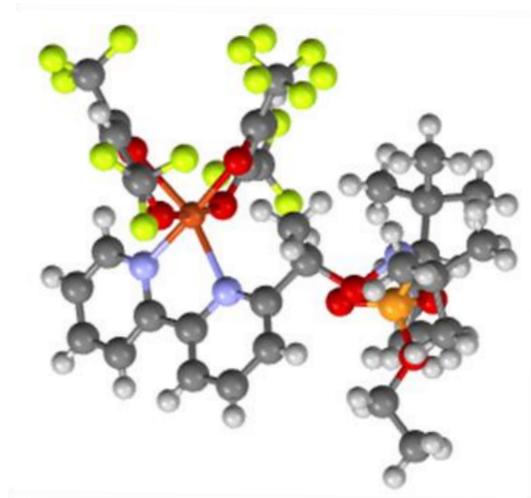
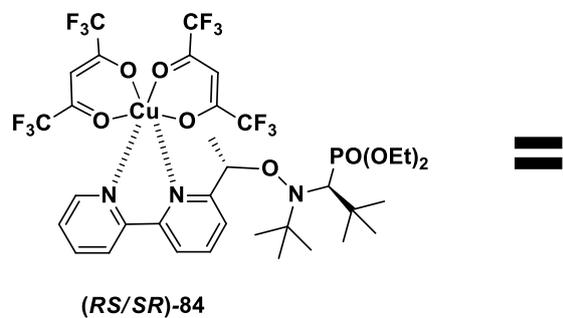
HRMS (ESI) calc for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}^+$: 478.2829 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found: 478.2829.

(1:1)-Complex between bis-(hexafluoroacetylacetonate) copper(II) and diethyl(1-((1-[2,2'-bipyridin]-6-yl)ethoxy)(tert-butyl)amino)-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :

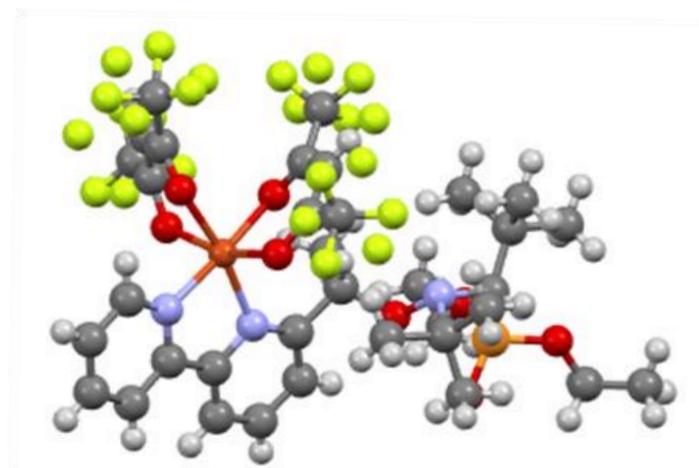
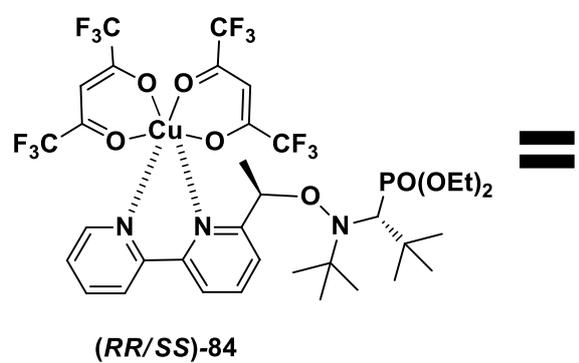


To a solution of alkoxyamine bipyridine (***RS/SR***-80) (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 3 ml of ethanol. Bis- hexafluoroacetylacetonate copper(II) hydrate (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) was added to a solution. The resulting greenish mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Upon completion, ethanol was removed *in vacuo* to obtain the desired complex (***RS/SR***-84) as a green solid. The reaction was likewise performed for (***RR/SS***-80) (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) and Bis- hexafluoroacetylacetonate copper(II) hydrate (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq), to obtain the desired product.

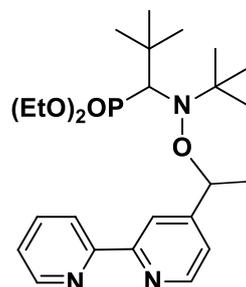
(RS/SR)-84



(RR/SS)-84



Diethyl(1-((1-([2,2'-bipyridin]-4-yl)ethoxy)(tert-butyl)amino)-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :



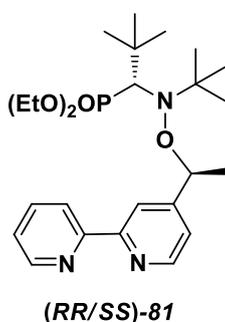
81

C₂₅H₄₀N₃O₄P

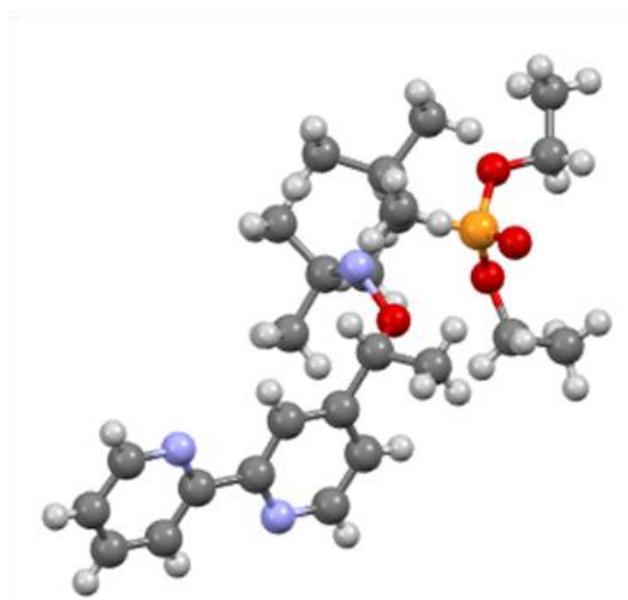
MW = 477,28

To a stirred solution of salen ligand (148 mg, 0.6 mmol, 0.1 eq.) in isopropanol (20 mL) was added MnCl₂ (69 mg, 0.6 mmol, 0.1 eq) in an open flask. After 30 min of stirring at room temperature, a solution of SG1 nitroxide **7** (2.5 g, 8.3 mmol, 1.5 eq) and 4-vinyl-2,2'-bipyridine **90** (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 eq) in isopropanol (20 mL) was added, followed by addition of solid NaBH₄ (210 mg, 5.6 mmol, 1.0 eq) in small portion. the mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solvent was evaporated to give the crude product as a 2 : 1 mixture of diastereoisomers (³¹P-NMR ratio). The diastereomers were separated by HPLC to afford (**RR/SS**)-**81** (785 mg, 30%) and (**RS/SR**)-**81** (1.4 g, 54%), corresponding to a total yield of 2.2 g (84%).

(RR/SS)-81



=



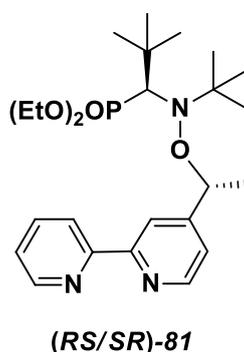
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 5.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 26.1 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 0.90 (s, 9H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 25.47.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C), 156.1 (C), 155.4 (C), 149.2 (2CH), 136.9 (CH), 123.8 (CH), 121.9 (CH), 121.1 (CH), 119.1 (CH), 85.1 (CH), 69.7 (CH, d, *J* = 138.7 Hz), 61.8 (CH₂, d, *J* = 6.3 Hz), 61.5 (C), 59.1 (CH₂, d, *J* = 7.4 Hz), 35.8 (C, d, *J* = 5.7 Hz), 30.1 (3CH₃, d, *J* = 5.6 Hz), 28.7 (3CH₃), 24.4 (CH₃), 16.9 (CH₃, d, *J* = 5.5 Hz), 16.3 (CH₃, d, *J* = 6.7 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₂₅H₄₁N₃O₄P⁺: 478.2829 [M+H]⁺; found: 478.2827.

(*RS/SR*)-81



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 5.31 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.52 (m, 2H), 3.44 (d, *J* = 26.6 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.24 – 1.18 (m, 12H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

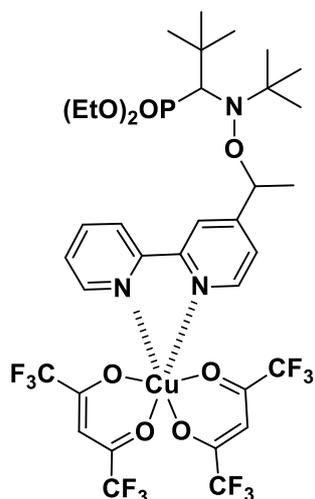
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.53.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (C), 156.1 (C), 153.6 (C), 149.2 (CH), 149.1 (CH), 136.8 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 121.1 (CH), 119.5 (CH), 77.5 (CH), 69.7 (CH, d, *J* =

138.9 Hz), 61.6 (CH₂, d, *J* = 6.6 Hz), 61.5 (C), 59.2 (CH₂, d, *J* = 7.5 Hz), 35.4 (C, d, *J* = 4.9 Hz), 30.8 (3CH₃, d, *J* = 6.0 Hz), 28.4 (3CH₃), 21.5 (CH₃), 16.4 (CH₃, d, *J* = 5.8 Hz), 16.2 (CH₃, d, *J* = 6.8 Hz).

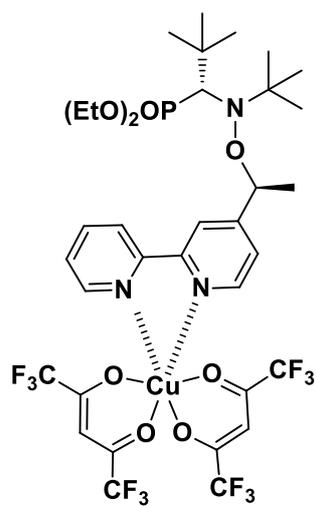
HRMS (ESI) calc for C₂₅H₄₁N₃O₄P⁺: 478.2829 [M+H]⁺; found: 478.2828.

(1:1)-Complex between bis-(hexafluoroacetylacetonate) copper(II) and diethyl(1-((1-(2,2'-bipyridin)-4-yl)ethoxy)(tert-butyl)amino)-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :



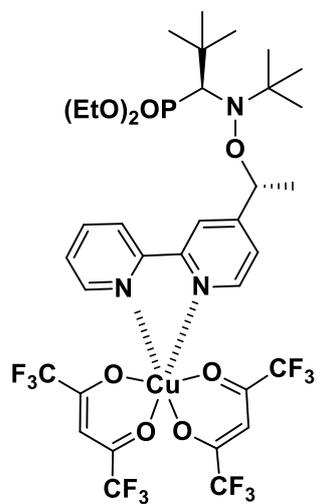
Alkoxyamine (***RR/SS***)-**81** (0.1g, 0.2 mmol, 1.0 eq) in 3 ml of ethanol. Bis-hexafluoroacetylacetonate copper(II) hydrate (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) was added to the solution. The resulting greenish mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Upon completion, ethanol was removed *in vacuo* to obtain the desired complex (***RR/SS***)-**85** as a green solid. The reaction was likewise performed for (***RS/SR***)-**81** (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) and Bis- hexafluoroacetylacetonate copper(II) hydrate (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq), to obtain the desired product.

(RR/SS)-85



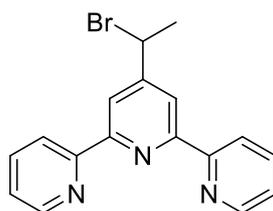
(RR/SS)-85

(RS/SR)-85



(RS/SR)-85

4'-(1-bromoethyl)-2,2':6',2''-terpyridine :



104

C₁₇H₁₄BrN₃
MW = 339,04

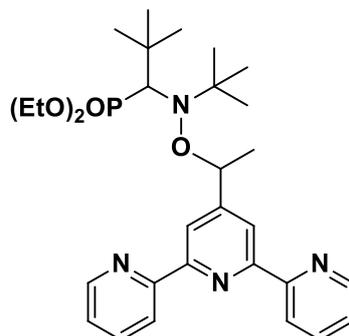
4'-vinyl-2,2':6',2''-terpyridine **103** (0.8 g, 3.1 mmol, 1.0 eq), *N*-bromosuccinimide (0.6 g, 3.5 mmol) and benzoyl peroxide (8.0 mg, 0.03 mmol, 0.01 eq) were dissolved in CCl₄ (25 mL). The mixture was set under argon and refluxed. The reaction was monitored by thin layer chromatography. After 6 h the solution was then quenched and washed with NaHCO₃ sat. and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x75 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified using an automatic flash chromatography on activated basic alumina of (petroleum ether/diethyl ether) to yield bromide **104** (450 mg, 42%) as white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 5.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (2C), 155.9 (2C), 153.8 (C), 149.3 (2CH), 137.1 (2CH), 124.1 (2CH), 121.5 (2CH), 119.1 (2CH), 46.9 (CH₃), 26.2 (CH).

HRMS (ESI) calc for C₁₇H₁₅N₃Br⁺: 340.0444 [M+H]⁺; found: 340.0441.

Diethyl(1-((1-([2,2':6',2''-terpyridin]-4'-yl)ethox)(tert-butyl)amino-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :

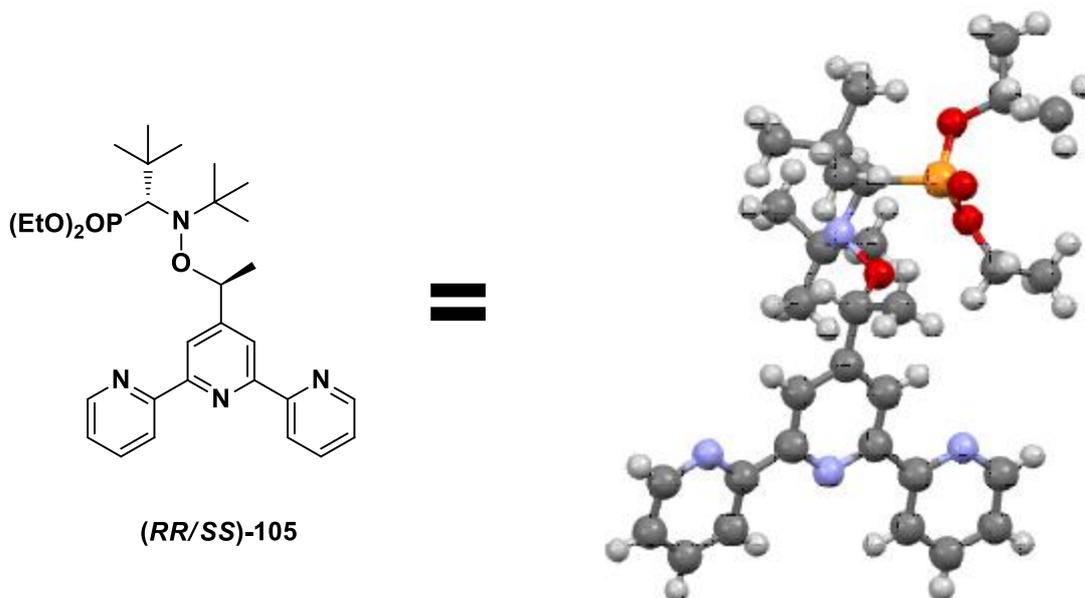


105

C₃₀H₄₃N₄O₄P
MW = 554,30

To a suspension of CuBr (190.0 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq.) and Cu powder (190.0 mg, 2.9 mmol, 2.2 eq) in degassed benzene (6 mL) under argon was added *N,N,N',N',N''*-pentamethyldiethylenetriamine (0.3 mL, 1.3 mmol, 1.0 eq). After stirring for 10 min, a solution of SG1 nitroxide **7** (430 mg, 1.46 mmol, 1.1 eq) and bromide **104** (450 g, 1.33 mmol, 1 eq) in degassed benzene (6 mL) was cannulated into the first solution. The mixture was allowed to stir for 24 h. The solution was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL), quenched and washed with 50% (v/v) aq ammonia solution, NaHCO₃ sat and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x25 mL). The combined organic layers were washed with water and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated under reduced pressure. To give the crude product with in a 1:2 diastereomeric ratio (³¹P NMR ratio). The crude product was purified using an automatic flash chromatography on activated basic alumina of (petroleum ether/diethyl ether) to give (*RR/SS*)-**105** (163 mg) and (*RS/SR*)-**105** (312 mg) as white solids, corresponding to a total yield of 475 mg (65%).

(*RR/SS*)-105



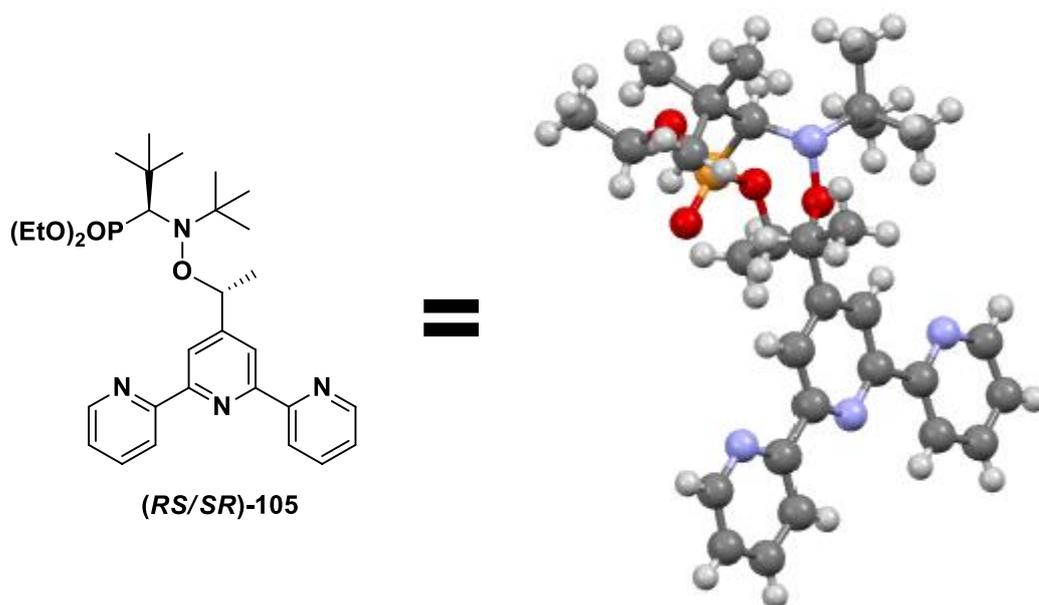
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.45 (s, 2H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 5.23 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 25.9$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), 0.92 (s, 9H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 25.73.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C), 156.4 (2C), 155.5 (2C), 149.3 (2CH), 136.9 (2CH), 123.8 (2CH), 121.2 (2CH), 119.1 (2CH), 85.7 (CH), 69.9 (CH, d, $J = 138.7$ Hz), 62.2 (CH₂, d, $J = 6.3$ Hz), 61.6 (C), 59.1 (CH₂, d, $J = 7.4$ Hz), 35.9 (C, d, $J = 5.8$ Hz), 30.5 (CH₃), 30.1 (3CH₃, d, $J = 5.8$ Hz), 28.9 (2CH₃), 24.7 (CH₃), 16.9 (CH₃, d, $J = 5.8$ Hz), 16.4 (CH₃, d, $J = 6.7$ Hz).

HRMS (ESI) calc for C₃₀H₄₄N₄O₄P⁺: 555.3095 [M+H]⁺; found: 555.3095.

(RS/SR)-105



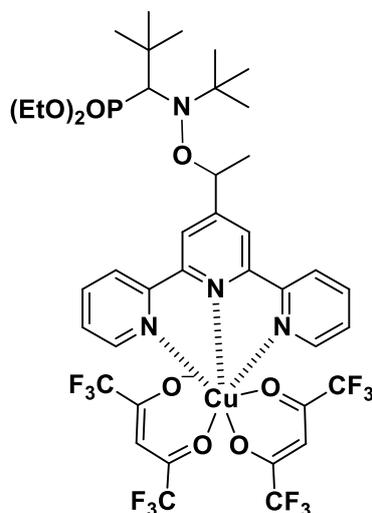
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.83 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (td, J = 7.3, 4.9 Hz, 2H), 5.42 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.59 (m, 2H), 3.49 (d, J = 26.8 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.27 – 1.17 (m, 12H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.46.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (2C), 155.4 (2C), 154.8 (C), 149.2 (2CH), 136.8 (2CH), 123.6 (2CH), 121.3 (2CH), 119.5 (2CH), 77.4 (CH), 69.7 (CH, d, J = 138.8 Hz), 61.8 (CH₂, d, J = 6.7 Hz), 61.7 (C), 59.4 (CH₂, d, J = 7.4 Hz), 35.5 (C, d, J = 4.7 Hz), 30.9 (3CH₃, d, J = 5.9 Hz), 28.5 (3CH₃), 21.7 (CH₃), 16.3 (2CH₃, dd, J = 7.9, 6.8 Hz).

HRMS (ESI) calc for C₃₀H₄₄N₄O₄P⁺: 555.3095 [M+H]⁺; found: 555.3094.

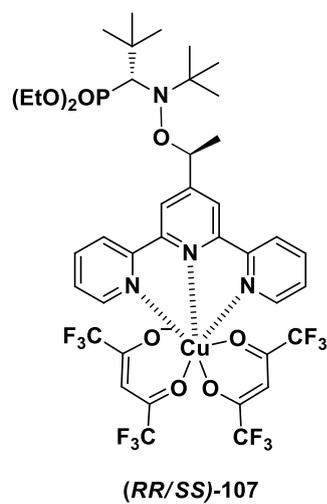
(1:1)-Complex between bis-(hexafluoroacetylacetonate) copper(II) and diethyl(1-((1-(2,2':6',2''ter-pyridin]-4'-yl)ethoxy)(tert-butyl)amino-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :



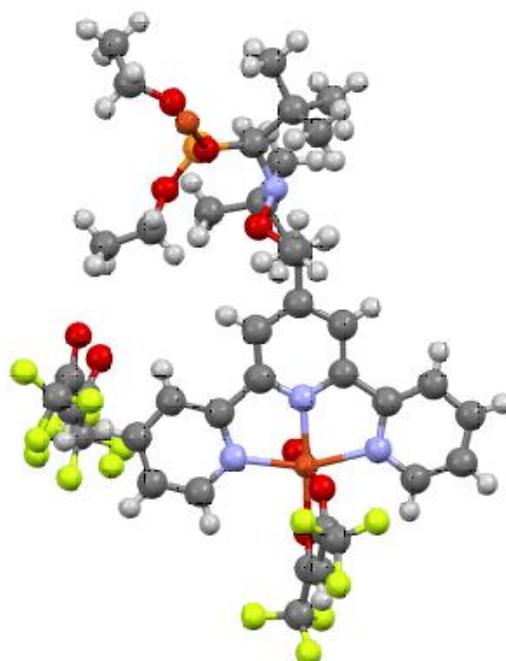
107

To a solution of alkoxyamine **(RS/SR)-105** (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) dissolved in 3 ml of ethanol. The bis-hexafluoroacetylacetonate copper(II) hydrate (86 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) was added to a solution. The resulting greenish mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Upon completion, ethanol was removed *in vacuo* to obtain the desired complex **(RS/SR)-107** as a green solid. The reaction was likewise performed for **(RR/SS)-105** (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) and Bis- hexafluoroacetylacetonate copper(II) hydrate (86 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), to obtain the desired product.

(RR/SS)-107

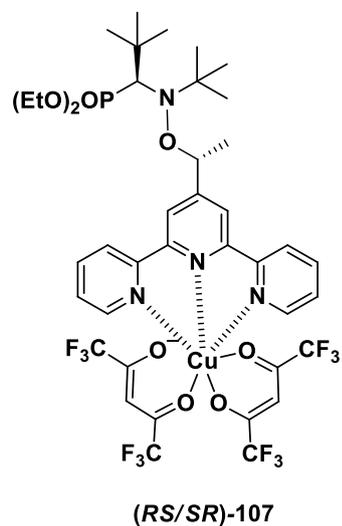


=

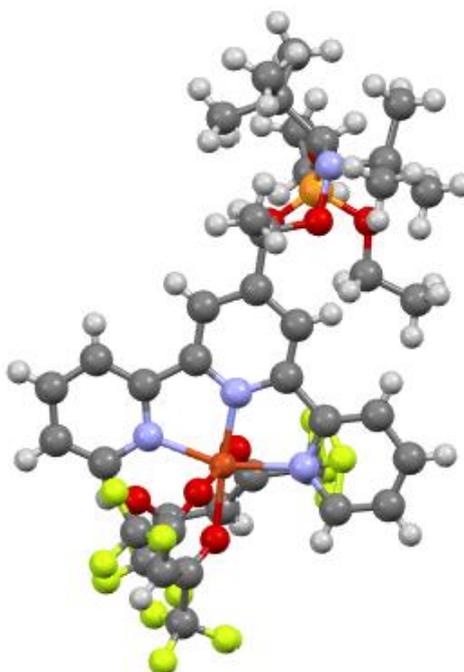


(RR/SS)-107 : ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 26.35.

(RS/SR)-107

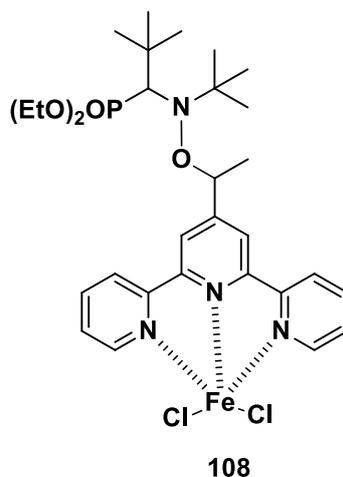


=



(RS/SR)-107 : ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 26.05.

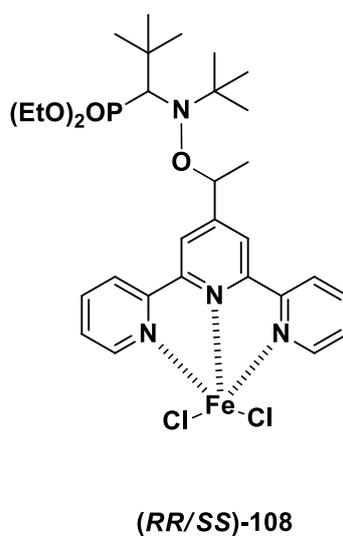
(1:1)-Complex between iron chloride(II) and diethyl(1-((1-([2,2':6',2''-terpyridin]-4'-yl)ethox)(tert-butyl)amino-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :



To a solution of of alkoxyamine **(RS/SR)-105** (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) dissolved in 3 ml of ethanol. Iron(II) chloride (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) was added to a solution. The resulting purple mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Upon completion, ethanol was removed *in vacuo* to obtain the desired complex **(RS/SR)-108** as a purple solid.

The reaction was likewise performed for **(RR/SS)-105** (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) and Iron(II) chloride (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), to obtain the desired product.

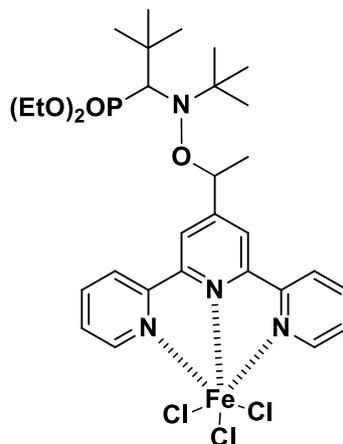
(RR/SS)-108 et (RS/SR)-108



(RR/SS)-108 : ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 26.20.

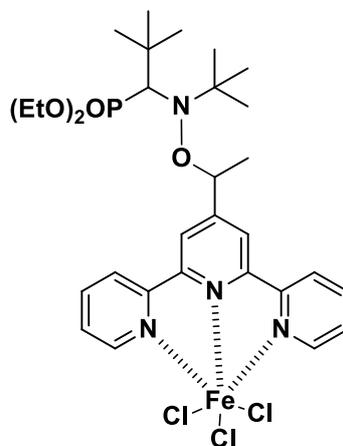
(RS/SR)-108 : ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 26.19.

(1:1)-Complex between iron chloride(III) and diethyl (1-((1-[2,2':6',2''-terpyridin]-4'-yl)ethoxy)(tert-butyl)amino-2,2-dimethylpropyl)phosphonate :



109

To a solution of alkoxyamine **(RS/SR)-105** (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 eq) dissolved in 3 ml of ethanol. Iron(III) chloride (29 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) was added to a solution. The resulting purple mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Upon completion, ethanol was removed *in vacuo* to obtain the desired complex **(RS/SR)-109** as a purple solid.



(RS/SR)-109

(RS/SR)-109 : ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 26.69.

Annexes

SYNTHESE ET ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE NOUVELLES ALCOXYAMINES ACTIVABLES POUR LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Ce travail présente une nouvelle application des alcoxyamines en chimie thérapeutique et notamment pour lutter contre le parasite *plasmodium falciparum*, responsable du paludisme.

Cette idée repose sur l'utilisation de la chimie radicalaire. A ce jour un traitement de choix met en œuvre l'artémisinine. Le mode d'action est la destruction du parasite par la formation de radicaux libres. L'artémisinine est activée par le Fe(II) de l'hème libéré lors de la digestion de hémoglobine par le parasite. L'activation conduit à la production de radicaux alkyles qui déclenchent l'apparition d'un stress oxydatif entraînant la mort du parasite.

Dans ce travail, nous avons synthétisé des alcoxyamines inédites possédant des structures chimiques particulières. Ces alcoxyamines sont activables par protonation ou par complexation par des ions métalliques tels que le Fe(II) afin de produire de façon rapide et ciblée des radicaux capable d'induire un stress oxydatif. Des études cinétiques des molécules préparées dans ce manuscrit ont aussi été effectuées. Celles-ci ont montré une réduction drastique des énergies d'activation et des temps de demi-vie des alcoxyamines activées permettant de produire des radicaux rapidement et de manière sélective. Ce travail a permis d'obtenir des alcoxyamines modèles pour valider le concept d'alcoxyamines anti-paludéens.

mots clés : alcoxyamine, chimie radicalaire, études cinétiques, paludisme, artémisinine.

STUDY AND SYNTHESIS OF ACTIVATABLE ALCOXYAMINES TO FIGHT MALARIA

This work presents a new application of alkoxyamines in therapeutics chemistry, in order to fight the parasite *plasmodium falciparum*, a parasite responsible for malaria.

This idea is based on a mechanism similar to that of artemisinin, a standard drug used for malaria. Artemisinin is activated by iron(II) of heme, released during hemoglobin digestion by the parasite. Activation leads to the formation of radicals which trigger oxidative stress leading to the death of the parasite.

In this work, we have synthesized new alkoxyamines with particular chemical structures. These alkoxyamines, upon protonation or metal-complexation, produce radicals able to afford oxidative stress. Moreover kinetic studies showed a drastic reduction of the activation energies and half-lives of activated alkoxyamines in order to produce quickly radicals, which makes it possible to obtain model alkoxyamines with anti-malarial activities.

Key words: alkoxyamine, radical chemistry, kinetic studies, malaria, artemisinin.