HAL
open science

Elaboration de nouveaux inhibiteurs mixtes ECA/ECE pour le traitement de l'hypertension

Catherine Gomez

To cite this version:

Catherine Gomez. Elaboration de nouveaux inhibiteurs mixtes ECA/ECE pour le traitement de l'hypertension. Autre. Université d'Orléans, 2008. Français. NNT : . tel-00465126

HAL Id: tel-00465126

https://theses.hal.science/tel-00465126v1

Submitted on 19 Mar 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE D'ORLEANS

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE D'ORLEANS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS

Chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique

par

Catherine GOMEZ

ELABORATION DE NOUVEAUX INHIBITEURS MIXTES ECA/ ECE POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

Soutenue publiquement
le 08 février 2008
à l'auditorium Charles Sadron

Membres du jury

M. G. LHOMMET	Professeur à l'Université de Paris VI	Rapporteur
M. V. LEVACHER	Directeur de Recherche CNRS (IRCOF)	Rapporteur
M. D. PRIM	Professeur à l'Université de Versailles	Examinateur
M. C. JARRY	Professeur à l'Université de Bordeaux II	Examinateur
M. G. DE NANTEUIL	Chef de Projet Chimie (Laboratoires Servier)	Examinateur
M. G. GUILLAUMET	Professeur à l'Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme BERTEINA-RABOIN	Docteur à l'Université d'Orléans	Co-Directrice

A mes parents
A mon frère Eric
A Niko
A tous ceux qui m'ont soutenue…

Le présent travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique d'Orléans (ICOA, UMR-CNRS 6005), à l'Université d'Orléans, sous la direction du professeur Gérald Guillaumet et du docteur Sabine Berteina-Raboin.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au professeur Gérald Guillaumet pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et avoir accepté la direction de ces travaux. Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance et le soutien dont il a fait preuve à mon égard.

Je souhaite remercier vivement Monsieur Gérard Lhommet, professeur à l'Université de Paris VI, ainsi que Monsieur Vincent Levacher, directeur de recherche à l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine, pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Damien Prim, professeur à l'Université de Versailles, et à Monsieur Christian Jarry, professeur à l'Université de Bordeaux II, qui me font l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Je tiens à remercier Monsieur Daniel-Henri Caignard, qui a suivi pendant ces trois années le projet, ainsi que Monsieur De Nanteuil qui s'est joint à lui et qui a accepté de siéger dans mon jury de thèse. Je leur adresse toute ma gratitude pour l'intérêt qu'ils ont manifesté à l'égard de ce travail.

Je remercie, tout particulièrement, Sabine Berteina-Raboin pour son aide et ses conseils durant ces travaux.

Je remercie les laboratoires Servier pour les tests pharmacologiques effectués au sein de cet institut.

Je souhaite également remercier Caroline et Nathalie qui ont réalisé les analyses HPLC au sein de l'ICOA (Université d'Orléans).

Enfin, mes remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes de l'ICOA qui, au cours de ces années, m'ont encouragée, aidée et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement : le labo 4 : Ahmed, Antoine, Aurélie, Amaury, Jamal, Mélanie, Nicolas, Saïd ; le labo 3 : Béa, Critel, Elodie, Greg, Laeticia, Lolo, Matthieu J., Mathieu P., Xav, Youyou ; le labo 2 : Aurélien, Eddy, Francis, Oana, Safiyat ; ainsi que : Rémi, Franck, Arnaud, Mimi, Ana, Sandrina, Romain, Jérôme, Elise, Matteo, Jean-Marie, Alain-Michel, Sylvestre, Virginie, Stéphane, Nouara, Pascal, Sylvain, Isabelle, Abdel, Mael, Zack, Valérie B., Valérie D., Chrystel, Jean-Claude, Aude.

Abréviations

Ac	acétyle
Ac_2O	anhydride acétique
AcOH	acide acétique
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrilre
APTS	acide *para*-toluènesulfonique
AT	angiotensine
ATP	adénosine triphosphate
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butyloxycarbonyle
Boc_2O	di-*tert*-butyldicarbonate
Bu	butyle
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
CCM	chromatographie sur couche mince
DCM	dichlorométhane
DEAD	diéthylazadicarboxylate
DIEA	*N*,*N*-diisopropyléthylamine
DMAP	*N*,*N*-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ECA	enzyme de conversion de l'angiotensine
ECE	enzyme de conversion de l'endothéline
EDCI	1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide
EEDQ	2-éthoxy-1-(éthoxycarbonyl)-1,2-dihydroquinoline
EPN	endopeptidase neutre
équiv.	équivalent
Et	éthyle
ET	endothéline
h	heure
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie liquide haute performance
IC_{50}	concentration en inhibiteur pour inhiber à 50 % la fixation de l'enzyme
IR	infrarouge
J	constante de couplage (Hertz)
M	masse moléculaire
Me	méthyle
min	minute
Ms	mésyle
NBS	*N*-bromosuccinimide
NMO	*N*-méthylmorpholine
n.t.	non testé
PAN	peptide atrial natriurétique
Ph	phényle
ppm	partie par millions
PyBOP	benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
RMN	résonance Magnétique Nucléaire
SM	spectre de masse
t.a.	température ambiante

TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium tetrafluoroborate
Tf	triflate
TFAA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE 13
I. Les maladies cardiovasculaires 17
I.1. Définitions 17
I.2. Le coût 18
I.3. Les facteurs de risques 18
I.4. La prévention 19
II. L'appareil cardiovasculaire, son fonctionnement 20
II.1. Description 20
II.1.1. Son rôle 20
II.1.2. Sa composition 20
II.1.3. La pompe et ses annexes 21
II.1.4. Le système artériel 21
II.1.5. Le système veineux 22
II.1.6. L'endothélium 22
II.2. Fonctionnement 23
II.3. Régulation 23
III. Hypertension artérielle 25
III.1. Définition 25
III.2. Les complications 26
III.3. Les causes 27
III.3.1. L'hypertension essentielle 27
III.3.2. L'hypertension secondaire 27
III.4. Les traitements 28
III.4.1. Les dérivés nitrés 28
III.4.2. Les antagonistes des récepteurs α, β adrénergiques 30
III.4.3. Les inhibiteurs calciques 32
III.4.4. Les agonistes des canaux potassiques 34
III.4.5. Les diurétiques' 36
III.4.6. L'angiotensine 37
III.4.6.1. Le système rénine-angiotensine 37
III.4.6.2. Récepteurs cellulaires de l'angiotensine 39
III.4.6.3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II 40
III.4.7. Les endothélines 45
III.4.7.1. Généralités et biosynthèse des endothélines 45
III.4.7.2. Récepteurs cellulaires de l'endothéline 46
III.4.7.3. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 47
IV. Les enzymes de conversion et leurs inhibiteurs 52
IV.1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 53
IV.2. L'enzyme de conversion de l'endothéline 54
IV.3. Le mode d'action de ces métalloprotéases 55
IV.4. Les inhibiteurs de l'ECA et de l'ECE 56
IV.4.1. Les inhibiteurs sélectifs de l'ECA 56
IV.4.1.1. Issus du milieu naturel 56
IV.4.1.2. Peptidiques 57
IV.4.1.3. Non-peptidiques 57
IV.4.2. Les inhibiteurs sélectifs de l'ECE 59
IV.4.2.1. Issus du milieu naturel 59

IV.4.2.2 Peptidiques 59
IV.4.2.3. Non-peptidiques 59
IV.4.3. Les inhibiteurs non sélectifs mixtes 60
IV.4.3.1. ECA/ EPN 61
IV.4.3.2. ECE/ EPN 62
IV.4. Les inhibiteurs non sélectifs triples 65
V. Nos objectifs 66
PARTIE 1 67
DERIVES PHOSPHORES : CONCEPTION, SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE 67
INTRODUCTION 69
Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs en série phénylacétylène 70
I.Synthèse du diester phosphoré à partir du *N*-(hydroxyméthyl)-phthalimide 70
I.1. Synthèse du diéthyl(aminométhyl)phosphonate à partir du *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide 71
I.1.1. Description bibliographique 71
I.1.2 Synthèse du diéthyl(aminométhyl)phosphonate 72
I.2. Addition de la L-alanine protégée sur le dérivé triflate **3** 73
I.3. Addition du phénylpropargyle 74
II.Synthèse du diester phosphoré à partir du phénylpropargyle 75
II.1. Synthèse du *p*-Toluènesulfonate de 1-phosphoryl-3-phényl-prop-2-ynyle 75
II.2. Addition d'un acide aminé non activé 76
II.2.1. Sur le p-Toluènesulfonate de 1-phosphoryl-3-phényl-prop-2-ynyle **9** 76
II.2.2. Sur le 1-Hydroxy-3-phényl-prop-2-ynylphosphonate de diéthyle **7** 78
II.3. Addition du dérivé hydroxylé **7** sur un acide aminé activé 78
III. Synthèse du diester phosporé à partir d'un acide aminé protégé 79
III.1. *via* l'addition d'un dialkylphosphite 79
III.1.1. Sur l'imine isolée 79
III.1.2. En une seule étape 81
III.1.3. Sans ajout de solvant 81
III.2. *via* l'addition d'un trialkylphosphite 82
III.2.1. Passage par un benzotriazole 82
III.2.2. Passage par une imine non stabilisée 83
Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs en série phénéthyle 85
I. Construction des α-aminoamides phosphorés selon différentes méthodes 86
I.1. Addition sur un phénéthylphosphonate triflé 86
I.2. Addition du diéthylphosphite 87
I.3. Addition d'un trialkylphosphite 88
I.3.1. Sur un dérivé chloré 89
I.3.2. Sur un dérivé benzotriazole 90
I.3.3. Sur un dérivé imine portant un stéréocentre 92
I.3.3.1. Avec le triéthylphosphite 93
I.3.3.2. Avec le triméthylphosphite et le triphénylphosphite 95
I.3.4. Sur un dérivé imine sans stéréocentre 95
II. Elaboration de la stratégie à adopter 96
II.1. Problématique 96
II.2. Séparation des diastéréoisomères par cristallisation 97
II.2.1. Purification du dérivé benzylique **18** 98

II.2.2. Purification de l'acide **22** ... 98
III. Les études en chromatographie liquide haute pression ... 98
III.1. Séparation des diastéréoisomères benzyliques par HPLC ... 99
III.2. Séparation des diastéréoisomères acides par HPLC ... 99
III.3. Purification du mélange d'acides ... 100
IV. Synthèse d'un acide phosphonique substitué en α par un phénéthyle ... 100
IV.1. Introduction d'un bicycle par couplage peptidique ... 101
IV.1.1. Protection de l'acide de l'hétérocycle ... 101
IV.1.2. Couplage entre l'acide **22** et l'amine **23** ... 101
IV.2. Déprotection des esters benzylique et phosphonique ... 102
IV.2.1. Synthèse des acides carboxylique et phosphonique en une étape ... 102
IV.2.1.1. Avec l'iodure de triméthylsilyle ... 102
IV.2.1.2. Avec l'acide chlorhydrique ... 102
IV.2.1.3. Avec la soude ... 103
IV.2.2. Hydrogénolyse de l'ester benzylique ... 103
IV.2.3. Acidification de l'ester phosphonique ... 104
IV.2.3.1. Avec le bromure de triméthylsilyle ... 104
IV.2.3.2. Avec de l'acide chlorhydrique ... 104
Chapitre 3 : Synthèse d'inhibiteurs en série propyle ... 107
I. Synthèse totale d'un dérivé phosphonique *via* l'alanine ... 107
I.1. Introduction du résidu propyle ... 107
I.2. Hydrogénolyse de l'ester benzylique ... 108
I.3. Couplage peptidique entre l'acide **29** et l'amine **23** ... 108
I.4. Déprotection des acides carboxylique et phosphonique ... 109
II. Etude HPLC ... 110
Chapitre 4 : Résultats pharmacologiques et conclusion ... 111
I. Résultats pharmacologiques ... 111
II. Conclusion et perspectives ... 112
PARTIE 2 ... 113
DERIVES CARBONYLES CYCLIQUES : CONCEPTION, SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE ... 113
INTRODUCTION ... 115
Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs issus de l'acide barbiturique ... 116
I. Les 2,4,6-trioxopyrimidines substituées en α du cycle ... 116
I.1. Synthèse de l'acide 1-phényl-4-(2,4,6-trioxopyrimidin-5-ylidène)-6-méthyl-7-oxo-9-perhydroindol-5,8-diaza-10-oïque au départ de l'acide barbiturique ... 116
I.1.1. Insertion d'un chlorure d'acide ... 117
I.1.2. Addition de l'acide aminé ... 118
I.1.2.1. Via une amination réductrice ... 118
I.1.2.2. Sans réduction ... 120
I.1.3. Hydrogénolyse de l'ester benzylique ... 121
I.1.4. Couplage peptidique entre l'acide 38 et l'amine 23 ... 122
I.1.5. Déprotection de l'ester en acide carboxylique ... 124
I.2. Vers une réduction de la double liaison en α de la dicétone ... 125
I.2.1. A partir de l'ester **37** ou de l'acide **38** ... 125
I.2.2. A partir du malonate de diéthyle ... 126
I.2.3. A partir de l'acide barbiturique ... 128
II. Les 2,4,6-trioxopyrimidines substituées en position 5 du cycle ... 129

II.1. Synthèse de ces dérivés au départ de l'acide barbiturique 129
II.2. Synthèse de l'acide 1-phényl-4-[5-(2,4,6-trioxopyrimidine])-6-méthyl-7-oxo-9-perhydroindol-5,8-diaza-10-oïque au départ du malonate de diéthyle 130
II.2.1. Addition du 2-bromoéthylbenzène puis cyclisation 131
II.2.2. Bromation en position 5 131
II.2.3. Substitution du brome par un acide aminé protégé 132
II.3. Nouvelle stratégie adoptée..... 133
II.3.1. Alkylation puis bromation du malonate de diéthyle..... 133
II.3.2. Substitution du brome avant la cyclisation..... 134
Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs issus de l'hydantoïne 136
I. Les hétérocyclopentanes substitués en α du cycle..... 136
I.1. Au départ de l'hydantoïne..... 136
I.2. A partir du *N*-[(S)-(+)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanine 138
I.2.1. Réduction de l'ester éthylique puis oxydation de l'alcool primaire 139
I.2.2. Couplage peptidique de l'alcool **50** et du bicycle..... 140
I.2.3. Modulation du schéma réactionnel 140
II. Les hétérocyclopentanes substitués en position 5 du cycle..... 142
II.1. A partir de l'hydantoïne..... 142
II.2. A partir du 3-phénylpropionaldéhyde..... 143
Chapitre 3 : Résultats pharmacologiques et conclusion..... 145
I. Résultats pharmacologiques..... 145
II. Conclusion et perspectives 145
CONCLUSION GENERALE 147
PARTIE EXPERIMENTALE 153
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 217

INTRODUCTION GENERALE

Ce projet de recherche, financé par les laboratoires Servier, s'inscrit dans le cadre d'une collaboration en vue de développer de nouveaux traitements contre l'hypertension artérielle. Cette maladie cardiovasculaire qui affecte 7 millions de personnes peut engendrer de lourdes conséquences chez les patients si elle n'est pas correctement prise en charge.
Dans la perspective de trouver des molécules encore plus actives pour minimiser cette pathologie, nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'inhibiteurs mixtes ECA/ ECE. Ces composés sont d'autant plus intéressants qu'aucune structure, n'est à l'heure actuelle connue dans la littérature, ce qui offre de nombreuses perspectives.
Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes centrés sur des composés porteurs d'un bicycle, de l'alanine comme élément central et d'une chaîne latérale aliphatique ou aromatique.

Dans un premier temps, nous présenterons ce qu'est l'hypertension artérielle en la situant parmi les maladies cardiovasculaires. Après avoir évoqué ses causes et ses conséquences, nous allons présenter les traitements préconisés et leur niveau d'action sur l'organisme. Nous développerons plus particulièrement ceux qui ont un effet direct sur les peptides angiotensine II et endothéline-1. Nous évoquerons, par la suite, le rôle des inhibiteurs mixtes dont nous avons tenté de développer les structures.

Une première partie sera consacrée à la synthèse de composés présentant un groupement phosphoré pour assurer la chélation avec le zinc. Différentes stratégies seront envisagées pour tenter d'introduire des groupements phénylacétylène, phénéthyle et propyle.

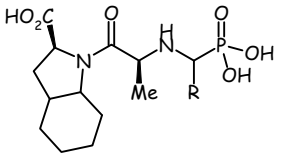


Schéma 1 : inhibiteur mixte potentiel ECA/ ECE

Dans une seconde partie, le site de chélation a été modifié et le groupement phosphoré remplacé par des composés cycliques tels que l'acide barbiturique et l'hydantoïne qui joueront le rôle de chélate. La fonctionnalisation de ces hétérocycles en position 5 fera l'objet de nombreux essais de voies de synthèses pour tenter d'obtenir quatre inhibiteurs mixtes potentiels.

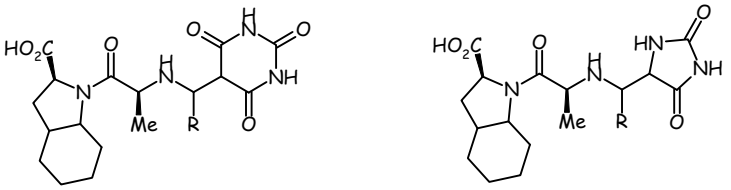


Schéma 2 : inhibiteurs mixtes potentiels ECA/ ECE

Les produits finaux issus de ces différentes stratégies seront ensuite soumis à des tests pharmacologiques afin de révéler leur affinité vis-à-vis des cibles testées.

INTRODUCTION GENERALE

I. Les maladies cardiovasculaires

I.1. Définitions

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Ces affections comprennent principalement :

- les cardiopathies ischémiques (infarctus, thrombose…)
- les accidents vasculaires cérébraux
- l'insuffisance cardiaque

Ces pathologies (Figure 1) non contagieuses sont la première cause de mortalité (32 %, soit 170 000 décès[1] chaque année) et de morbidité en France. Les prévisions de l'OMS estiment qu'en 2010, ces maladies pourraient devenir une cause majeure de détérioration de la santé dans le monde. Pour y remédier, un changement des habitudes de vie et la précocité de leurs dépistages sont nécessaires.

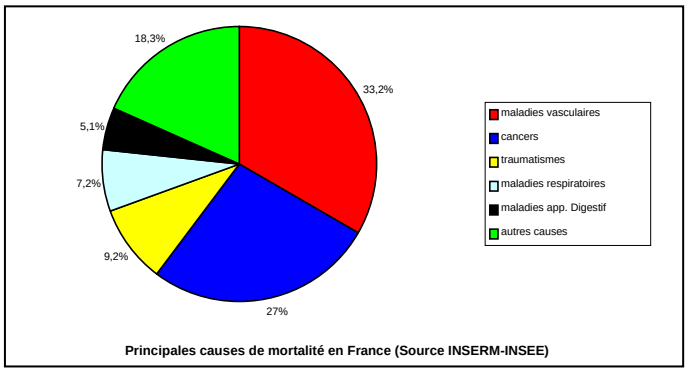


Figure 1 : Organigramme de morbidité

Certaines particularités sont à souligner quant à leur répartition[2] :

- Le risque est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, avant la ménopause.
- D'importantes inégalités existent selon les catégories socioprofessionnelles. En effet, la mortalité des ouvriers et des employés est trois fois supérieure à celle des cadres et des professions libérales. Cette différence est également perceptible à l'échelle mondiale. Dans les pays en voie de développement où les revenus sont peu élevés, 80 % des décès sont dus à des MCV.

Ce bilan tend néanmoins à s'améliorer grâce aux progrès médicaux. Depuis les années 1970, la mortalité a décru de plus de 50 % aux Etats-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande[3] ainsi qu'en Angleterre et au Pays de Galles[1]. Cette baisse est attribuée pour deux tiers aux

[1] Bounhoure, J.-P. ; Brion, R. ; Cambou, J.-P. ; Carpentier, P.-H. ; Chamontin, B. ; Hagège, A.A. ; Helft, G. ; Iung, B. ; Juillière, Y. ; Leclercq, C. ; Mercadier, J.-J. ; Milon, H. ; Mounier-Véhier, C. ; Paganelli, F. ; Pavie, A. ; Rey, C. ; Stephan, D. ; Thomas, D. *Cardiologie et maladies vasculaires*, ed. Masson, Issy-les-Moulineaux, **2007**

[2] Aulegnier, F. ; Aurières, P. ; Aveline, L. ; Beaujard, R. ; Citron, B. ; Cüer, P. ; Dovillez, P. ; Guichon, M. ;Hidden-Lucet, F. ; Joblon-Dovillez, C. ; Legrain, J. ; Legrand, F. ; Mallay, D. ; Manicot, C. ; Moreau, C. ; Ruillon, D. *Cardiologie*, ed. Estem, Paris, **2002**

[3] http://www.who.int site internet de Organisation Mondiale de la Santé

mesures de prévention et pour le tiers restant aux avancées technologiques.

I.2. Le coût

Le coût économique de ces MCV n'est pas à négliger. Elles touchent souvent un grand nombre de personnes d'âge moyen, ce qui entraîne un suivi médical et des frais de prises en charge.
Les dépenses qu'entraînent ces soins ralentissent le développement socio-économique des communautés et des pays.
Ces MCV constituent un lourd fardeau pour les nations. Il est estimé que sur les dix prochaines années, la Chine, entre autre, perdra 558 milliards de dollars de ses rentrées budgétaires[3] pour en assurer la charge.
Le bilan qui est dressé actuellement reflète l'action des principaux moteurs de l'évolution sociale, économique et culturelle, à savoir l'urbanisation et le vieillissement des populations.

I.3. Les facteurs de risques[4, 5]

Hormis l'hérédité, le sexe et l'âge, les principaux facteurs de risques cardiovasculaires se classent en deux catégories. Ceux dit majeurs comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, le tabagisme et le diabète et ceux dit mineurs comme l'excès de poids, la sédentarité et le stress.

Les majeurs :

- L'hypertension artérielle peut être une cause de l'athérosclérose. En effet la surpression provoque des microlésions sur les parois des vaisseaux ce qui favorise l'accumulation des graisses à ce niveau. Lorsqu'une plaque d'athérome est formée, le diamètre des artères diminue ce qui gêne la circulation du sang et qui est particulièrement dommageable au niveau du cœur, du cerveau et des reins.

- L'excès de cholestérol (notamment le LDL-cholestérol) et de certains autres lipides (triglycérides) favorise des dépôts sur les parois des artères.

- Le tabac est responsable d'environ 52000 décès chaque année en France, dont environ 20000 sont d'origine cardiovasculaire[6]. Le monoxyde de carbone, présent dans la fumée de tabac, s'associe dans le sang à l'hémoglobine et diminue d'autant sa fonction de transporteur d'oxygène dans les tissus. L'hypoxie engendrée est à l'origine de lésions de la paroi artérielle.

- Le diabète[7] se caractérise par une augmentation du taux de glucose dans le sang et s'accompagne d'une atteinte progressive des capillaires de différents organes qui accélère le processus d'athérosclérose.

[4] Fédération française de cardiologie (FFC) : http://www.fedecardio.com
[5] Campagne de prévention 2005 Pfizer-FFC-NSFA : http://www.prevention-cardio.com
[6] http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1150_tabagisme.htm
[7] http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/niv2/diabete-definition.htm

Les mineurs :

- L'excès de poids se traduit par une accumulation de graisse dans l'organisme. Il est souvent associé à d'autres facteurs de risque et impose un effort cardiaque important.

- La sédentarité et le manque d'exercice physique régulier sont des facteurs favorisant les maladies cardiovasculaires, notamment coronariennes.

- Le stress peut être défini comme la réponse de l'organisme à une agression. Cette réponse se traduit par une sécrétion d'adrénaline, qui provoque une vasoconstriction, une augmentation de la pression artérielle, et une accélération de la fréquence cardiaque[8].

Les facteurs de risques ne s'additionnent pas, ils se potentialisent, c'est-à-dire qu'ils s'aggravent l'un l'autre. Ainsi, l'association de plusieurs facteurs de risque, même de faible intensité, peut entraîner un risque très élevé de développer une MCV.

I.4. La prévention[2]

Devant ce problème de société, il semble indispensable d'éduquer, d'informer et d'agir.

La prévention primaire consiste à favoriser la pratique d'une activité physique régulière[9] et ce dès le plus jeune âge, à limiter les apports caloriques (graisses, sucres, alcool, sel). Dans ce but, le gouvernement a lancé en 2001, un plan d'information et d'action d'envergure vis-à-vis de la politique nutritionnelle de Santé publique, en France, avec le Programme National Nutrition Santé (PNNS)[10]. La lutte doit également s'orienter vers un arrêt du tabagisme, en interdisant la publicité, en augmentant les prix et en informant sur les dangers. Enfin, une modification des habitudes de vie, en favorisant la détente et la relaxation, devrait être efficace contre le stress.

La prévention secondaire consiste à réduire la durée et la gravité des MCV par un diagnostic et un traitement précoces. L'efficacité de la prise en charge doit permettre de raccourcir la durée de la maladie et, quand elle est déclarée ou installée, d'éviter les rechutes et les complications.

La prévention tertiaire, quant à elle, intervient lorsque la maladie est installée ou quand l'accident s'est produit. Il faut alors tenter d'en limiter les répercussions et éviter qu'il ne se réitère.

Après cette présentation des MCV et des moyens de s'en prémunir, nous allons examiner l'appareil cardiovasculaire et la façon dont il régit nos fonctions vitales.

[8] http://www.pratique.fr/sante/forme/em24a03.htm
[9] Zanesco, A. ; Antunes, E. *Pharmacology and Therapeutics* **2007**, *114*, 307-317.
[10] Programme national nutrition santé (PNNS) http://www.mangerbouger.fr/telechargements/pnns/intro/Pnns.pdf

II. L'appareil cardiovasculaire, son fonctionnement

II.1. Description[11, 12]

II.1.1. Son rôle

Le système cardiovasculaire approvisionne le cerveau et les organes annexes en substrats et en oxygène. Ces derniers assurent ensuite leur mise à disponibilité ainsi que le rejet des déchets dû à leur consommation. Enfin, il permet la viabilité, le déplacement dans l'espace et la reproduction de l'individu.

II.1.2. Sa composition

L'appareil cardiovasculaire est composé de plusieurs éléments en interaction permanente. Le myocarde, muscle strié particulier, est creusé de deux cavités : les oreillettes et les ventricules correspondant à deux pompes disposées en série. Celles-ci sont alimentées par un système vasculaire veineux capacitif. Le système artériel résistif (artères, artérioles pulmonaires et systémiques), assure l'acheminement du sang éjecté (Figure 2).

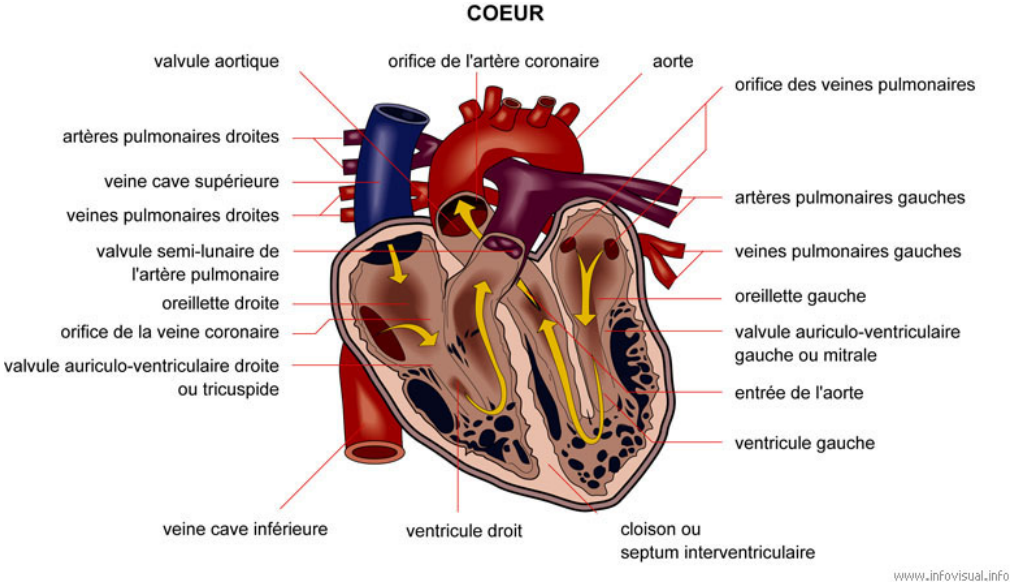


Figure 2 : Circulation sanguine dans l'appareil cardiovasculaire

Cet ensemble, qui fonctionne de manière automatique et autorégulée, est également sous l'influence du système nerveux végétatif et des systèmes endocrines et paracrines. Le sang qui y circule est composé d'hématies, de leucocytes, de plaquettes, d'eau, d'électrolytes et de lipides.

[11] Bassand, J.-P., Introduction à la pathologie cardiaque et vasculaire site internet besancon-cardio.org/cours/01-intro.php

[12] Kocher, L. Cours de physiologie cardiovasculaire site internet : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/P1/Physio_CVF/Physio_Cardio_Vasc.pdf

II.1.3. La pompe et ses annexes

Les éléments constituant la pompe : les protéines contractiles, le réseau coronaire, les systèmes valvulaires peuvent être la source d'anomalies de fonctionnement. Ils présentent une importance majeure en pathologie cardiovasculaire. Nous allons en étudier la spécificité.

◆ Les protéines contractiles, principalement l'actine et la myosine sont les effecteurs, c'est-à-dire qu'elles assurent le raccourcissement systolique et le relâchement diastolique.
L'énergie nécessaire pour produire ce mouvement est fournie par l'hydrolyse d'une substance riche en énergie, l'ATP. Le cœur ne possède aucune réserve d'énergie, ses apports sont exclusivement assurés par le sang.

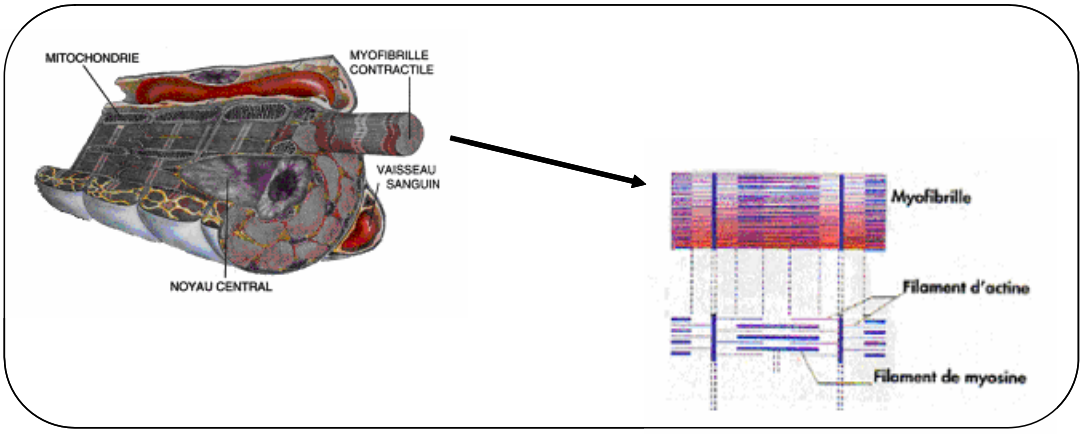


Figure 3 ; Anatomie microscopique d'une fibre musculaire cardiaque[13]

La contraction des fibres musculaires cardiaque (Figure 3) est déclenchée et contrôlée par l'entrée d'ions calcium dans les myofibrilles. Le couplage des ponts des filaments d'actine et de myosine assure la contraction. La sortie des ions calcium détache les ponts, les filaments se relâchent, le processus de raccourcissement actif est alors interrompu[2].

◆ Les artères coronaires entourent le muscle cardiaque comme une couronne et sont au nombre de deux. Elles permettent l'alimentation du cœur en substrats, en acides gras libres, en glucose et en oxygène.

◆ Les systèmes valvulaires, auriculo-ventriculaires et artériels assurent une circulation sanguine à l'intérieur de la pompe à sens unique. Le sang passe, tout d'abord, du côté droit où il sera expulsé vers la circulation pulmonaire. Il revient ensuite, oxygéné, du côté gauche avant de rejoindre la circulation systémique où il alimentera les tissus.

II.1.4. Le système artériel

Les artères sont composées de cellules musculaires lisses, d'éléments de structure, cellulaires et non cellulaires, de fibres élastiques, de fibres de collagène ainsi que de l'endothélium.
Deux composantes le décrivent :

[13] http://www.sportnat.com

◆ Une composante élastique propre aux artères proches du cœur. En effet, elles emmagasinent au cours de la systole, l'énergie développée par le ventricule gauche et la restituent au cours de la diastole en assurant l'écoulement sanguin. Leur compliance[14] (distensibilité) dépend de la qualité intrinsèque de la paroi (élastique et fibreuse) qui varie avec l'âge mais en aucun cas du système nerveux végétatif.

◆ Un système résistif[15] vaso-actif qui est constitué des artérioles périphériques à composante musculaire principalement. Son niveau de résistance est hautement variable. Il est contraint aussi bien par des conditions locales d'auto-régulation que des influences externes imposées par le système neurovégétatif, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et des systèmes endocrines et paracrines (endothélium).

II.1.5. Le système veineux

Le système veineux est capacitif, il emmagasine des quantités importantes de sang sous une faible pression, notamment dans les veines périphériques et splanchniques. Ce volume sanguin est modulable. Il est soumis, comme le système résistif, à l'influence du système nerveux végétatif et au système rénine-angiotensine-aldostérone.

II.1.6. L'endothélium[1, 16]

L'endothélium est formé d'une monocouche cellulaire qui tapisse tout le système vasculaire. Il contribue de façon active à de **nombreuses fonctions physiologiques essentielles**[17] : la régulation du calibre artériel et des résistances vasculaires, la croissance des cellules musculaires lisses et les réponses inflammatoires. Il agit également au niveau de la régulation des relations parois vasculaires/éléments sanguins. En effet, au cours du vieillissement, les artères perdent de leur élasticité et se rigidifient ce qui favorise le développement d'athérome. Il correspond à un remaniement artériel dû à une accumulation de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires.
L'endothélium est la plus importante glande paracrine (elle assure la régulation des cellules voisines) de l'organisme.

L'endothélium sécrète un grand nombre de **produits vaso-actifs**[18, 19], intrinsèques à la paroi vasculaire : la prostacycline (PGI_2), qui assure une thromborésistance[*] à la paroi endothéliale, le monoxyde d'azote NO[20, 21] (EDRF) qui régule le débit cardiaque[22] et des facteurs

---

[14] (a) Laurent, S. ; Boutouyrie, P. ; Lacolley, P. *Hypertension* **2005**, *45*, 1050-1055.
(b) Laurent, S. ; Boutouyrie, P. ; Asmar, R. *et al. Hypertension* **2001**, *37*, 1236-1241.
[15] (a) Henrion, D. *Arch Mal Coeur Vaiss* **2005**, *98* (9), 913-921.
(b) Laher, I. ; Mulvany, M. ; Henrion, D. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2005**, *288*, 1000-1003.
[16] Vanhoutte, P. M. *J. Mol. Cell. Cardio.* **1996**, *28*, 2233-2240.
[17] Aird, W.C. *J. Thromb. Haemost.* **2005**, *3* (7), 1392-1406.
[18] Nonne, C. *Développement et caractérisation d'un modèle de thrombose artérielle mésentérique induite par un rayon laser et évaluation de nouvelles cibles antiplaquettaires*, thèse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg I, **23 avril 2007**, France.
[19] Busse, R. ; Fleming, I. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 24-29.
[*] Thromborésistance : résistance à la thombose (MCV) qui est la formation d'un caillot de sang dans un veine au niveau des membres inférieurs.
[20] Furchgott, R.F. ; Zawadzky, J.V. *Nature* **1980**, *288* (5789), 373-376.
[21] Ignarro, L.J. ; Byrns, R.E. ; Wood, K.S. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **1990**, *30*, 535-560.

hyperpolarisants (EDHF). Les produits sécrétés par l'endothélium ont, de manière générale, un effet myorelaxant, vasodilatateur et antiagrégant. Ces sécrétions mettent ainsi à l'abri des effets vasoconstricteurs[23] extrinsèques. Ils sont exercés par des systèmes hormonaux (vasopressine, catécholamines : adrénaline et noradrénaline), par des peptides issus des plaquettes : sérotonine, adénosine, thromboxane A2 et par l'endothéline, dont le rôle a été identifié plus récemment [24, 25].

L'endothélium est à l'origine de la **sécrétion d'enzymes**, notamment l'activateur tissulaire du plasminogène (synthétisé dans le foie et présent dans le plasma sous une forme inactive). Cet activateur permet la transformation en plasmine (également dénommée fibrinolysine) qui dégrade le réseau de fibrines constitué, suite à une lésion de la paroi vasculaire.

II.2. Fonctionnement

Le cœur a une activité périodique. Chaque cycle cardiaque[2] comporte une systole et une diastole ou compliance.

- La systole débute par la relaxation des ventricules alors que les oreillettes finissent de se remplir. Elle se poursuit par une phase de contraction, qui permet l'éjection ventriculaire vers le système artériel : l'aorte et l'artère pulmonaire. Les valves auriculo-ventriculaires sont fermées et les ventricules contractés. Les deux phénomènes consommant de l'énergie sont dits actifs.

- Au cours de la diastole, les oreillettes se contractent laissant ainsi circuler le sang vers les ventricules. Le sang arrive par le système capacitif. Les veines périphériques alimentent le cœur droit et les veines pulmonaires le cœur gauche. Les oreillettes et les ventricules se relâchent et les valves se ferment, c'est la phase de relâchement, elle est passive et ne consomme pas d'énergie.

II.3. Régulation[26]

Le système cardiaque peut être régulé de plusieurs façons.

L'automatisme cardiaque[1, 2, 27] est assuré par le système de conduction qui est sous l'influence du système neurovégétatif et des hormones (catécholamines…).
Au repos, les cellules cardiaques sont polarisées, elles sont plus négatives à l'intérieur qu'à l'extérieur.

---

[22] Berdeaux, A. ; Ghaleh, B. ; Dubois-Rande, J.L. ; Vigue, B. ; Drieu La Rochelle, C. ; Hittinger, L. ; Giudicelli, J.F. *Circulation* **1994,** *89*, 2799-2808.
[23] Lüscher, T.F. ; Vanhoutte, P.M. *The Endothelium : Modulator of Cardiovascular Function*, ed. CRC Press, Boston, **1990**.
[24] Dussaule, J.-C. ; Boffa, J.-J. ; Tharaux, P.-L. ; Fakhouri, F. ; Ardaillou, R. ; Chatziantoniou, C. *Endothéline, ,néphropathies et hypertension artérielle*, ed. Flammarion Médicine-Sciences, Paris, **2000**, 227-244.
[25] Yanagisawa, M. ; Kurihara, H. ; Kimura, S. ; Tomobe, Y. ; Kobayashi, M. ; Mitsui, Y. ; Yasaki, Y. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Nature* **1988**, *332*, 411-415.
[26] Vermeiren, C. ; Le Vey, G. ; Médigue, C. *Régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome à court terme : une revue des modèles*, Rapport de recherche, INRIA, **1995**.
[27] Perlemuter, L. ; Quevauvilliers, J. ; Perlemuter, G. ; Amar, B. ; Aubert, L. ; Pitard, L. *Cardiologie Soins infirmiers*, ed. Masson, Paris, **2005**.

A intervalle régulier, la membrane devient perméable ce qui entraîne un flux d'ions d'où une dépolarisation (dûe à l'entrée des ions sodium) puis à une repolarisation (dûe à la sortie des ions potassium de la cellule) (Figure 4).

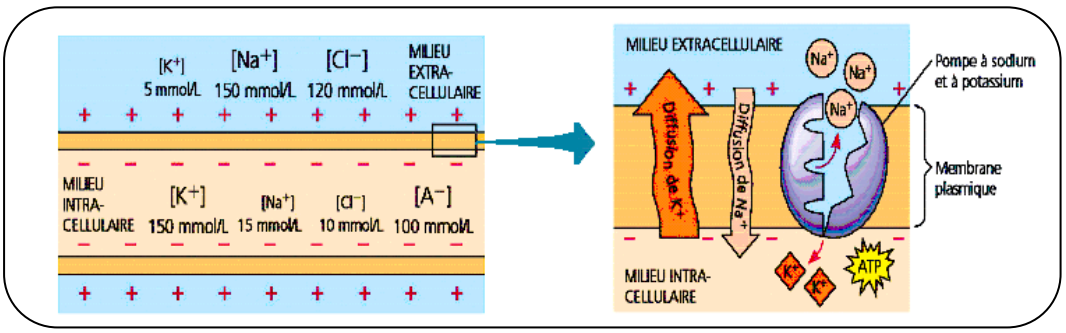


Figure 4 : Répartition des ions et des charges dans les milieux intra et extra-cellulaires

Une hyperpolarisation (Figure 5) achève le cycle de contraction du myocarde. La pompe ATPase Na^+-K^+ [28] expulse les ions sodium et fait entrer les ions potassium ce qui permet un retour au potentiel de repos[29].

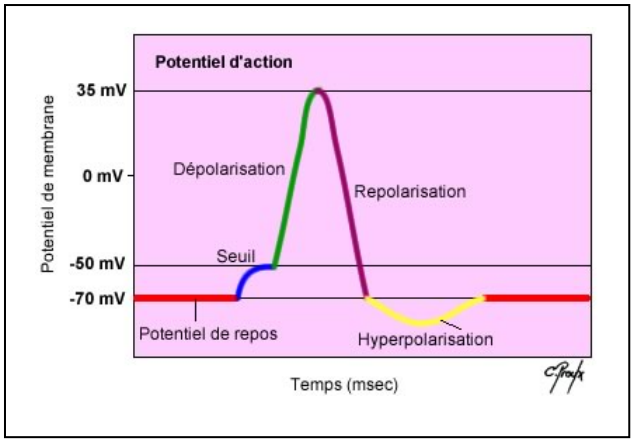


Figure 5 : Le potentiel d'action

Le système nerveux végétatif contrôle ce phénomène de dépolarisation. En effet, le système nerveux sympathique accélère la vitesse de dépolarisation spontanée par la libération de noradrénaline. Quant au système nerveux parasympathique, il la ralentit par l'intervention d'un neurotransmetteur : l'acétylcholine.

Les systèmes artériolaires sont autorégulés, en particulier au niveau des artères coronaires. La régulation locale du débit coronaire s'effectue selon les besoins métaboliques et d'éventuels phénomènes ischémiques.

Les systèmes vasoconstricteurs :

- Système adrénergique ou sympathique
- Système rénine-angiotensine-aldostérone
- Système arginine-vasopressine

[28] Janigro, D. ; West, G.A. ; Gordon, E.L. ; Winn, H.R. *Am. J. Physiol.* **1993**, *265*, 812-821.
[29] Le potentiel d'action site internet : http://www.musibiol.net/biologie/cours/pa/action.htm

- Systèmes vasoconstricteurs d'action locale : les prostaglandines vasoconstrictrices, le thromboxane A2, la sérotonine dans certaines conditions et l'endothéline.

Ils maintiennent les tonus veineux et artériels, agissent sur la volémie (volume sanguin) et les échanges électrolytiques.

Les systèmes vasodilatateurs :

- Système parasympathique
- Peptide natriurétique (NP)[30] auriculaire
- Les glandes paracrines comme l'endothélium qui sécrètent des produits vasodilatateurs, prostacycline, monoxyde d'azote.

La mise en jeu de ces systèmes s'effectue par l'intermédiaire de nombreux récepteurs.

L'expérience de ces vingt dernières années[1], démontre que l'endothélium est une cible privilégiée pour les pathologies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension artérielle. Ceci prouve que l'endothélium joue un rôle majeur dans le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire.
Nous allons donc nous intéresser maintenant à l'hypertension et aux conséquences vasculaires[31] qui en découlent, notamment les accidents cérébraux, les maladies coronariennes, certaines atteintes rénales.

III. Hypertension artérielle

Deux types d'hypertension existent : l'hypertension pulmonaire et l'hypertension artérielle, à laquelle nous allons nous intéresser plus particulièrement. En France, 7 millions de personnes sont concernées par l'hypertension artérielle (HTA) dont 450 000 par une forme sévère. Elle représente le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent. Son origine est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs individuels et environnementaux. Nous allons étudier cette pathologie en établissant les causes et en présentant les traitements contre l'HTA, qui est un véritable problème de santé publique.

III.1. Définition

La tension artérielle mesure la tension exercée par le sang sur les parois des artères. Elle correspond à deux mesures : celle de la tension exercée par le sang sur les artères lors de la phase de contraction des ventricules (pression systolique) et celle exercée lors de la phase de relaxation au cours du remplissage des cavités cardiaques (pression diastolique).

L'hypertension artérielle correspond, alors, à une élévation de la pression sanguine dans les artères, par rapport à une valeur dite « normale ». Le seuil de normalité a été fixé par l'OMS à une pression artérielle inférieure à 140 / 90 mmHg (toléré à 160 / 90 mmHg pour les sujets de plus de 60 ans). Le diagnostic est affirmé après la prise de trois mesures consécutives au cours de trois consultations successives.

[30] Venugopal, J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2003**, *13* (9), 1389-1409.
[31] Stamler, J. ; Stamler, R. ; Neaton, J. *Arch. Intern. Med.* **1993**, *153*, 598-615.

Le tableau ci-dessous mentionne les différents niveaux de pression[32] qui permettent au sujet d'évaluer l'avancement de son hypertension.

Catégorie	Pression systolique (mmHg)	Pression diastolique (mmHg)
Optimale	< 120	80
Normale	< 130	85
Normale Haute	130-139	85-89
Légère	140-159	90-99
Modérée	160-179	100-109
Sévère	**≥ 180**	**≥ 110**

Tableau 1 : Evaluation de l'hypertension selon la pression artérielle

Selon le niveau atteint, des complications cardiaques, cérébrales, rénales et vasculaires peuvent survenir et accentuer le traumatisme lié à l'HTA.

III.2. Les complications

L'hypertension traduit une exagération de l'état de tension de la paroi artérielle dûe à une augmentation de la pression sanguine. Le flux dans les artères étant plus important, le cœur est soumis à une contrainte supplémentaire qui le fatigue prématurément. Plusieurs conséquences sont à déplorer à différents niveaux de l'organisme.

- Au niveau du système cardiovasculaire : une hyperpression impose un surcroît de travail au ventricule gauche pour expulser le sang dans l'aorte. Cette contrainte chronique peut entraîner une hypertrophie[33] de ce ventricule qui pourra évoluer vers une insuffisance cardiaque.

- Au niveau du cerveau : cet organe est celui qui souffre le plus de l'hypertension. Sous son effet, des plaques d'athérome se forment sur les artères, celles-ci se sclérosent et perdent leur souplesse. L'artère peut alors se rompre conduisant à une hémorragie cérébrale ou s'obstruer provoquant une ischémie[*].

- Au niveau du rein : les artérioles rénales sont atteintes. Ceci provoque une détérioration de la filtration au niveau des glomérules, et donc, l'apparition de protéines dans les urines (protéinurie). La pathologie associée est l'insuffisance rénale.

- Au niveau des yeux : des lésions de la rétine peuvent apparaître conduisant à la cécité.

Nous allons aborder les causes de l'hypertension en évoquant les deux dénominations qui lui sont attribuées.

[32] National Institutes of Health *Arch. Intern. Med.* **1997**, *157*, 2413-2445.
[33] Devereux, R. B. ; Roman, M. J. *Hypertension Res.* **1999**, *22*, 1-9.
[*] ischémie : diminution de l'apport sanguin à un organe qui entraîne une baisse de l'oxygénation de ses tissus

III.3. Les causes

Nous pouvons distinguer deux classes d'hypertension. Dans 95 % des cas, nous parlons d'hypertension « essentielle », c'est-à-dire qu'elle n'a pas de cause décelable. Les 5 % restants correspondent à l'hypertension « secondaire » qui est liée à une cause spécifique.

III.3.1. L'hypertension essentielle

Cette hypertension est la plus fréquemment rencontrée dans les cas d'hypertension artérielle. Son dépistage est d'autant plus difficile qu'il ne s'accompagne d'aucun symptôme. Quelques signes, néanmoins, comme des maux de tête, des bourdonnements à l'oreille, une sensation de mouches volantes devant les yeux, des saignements du nez peuvent alerter. Dans ces cas-là, des examens complémentaires sont réalisés rapidement.
Seule une interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques[34] influencent la survenue de cette hypertension. Elle dépend de l'hygiène de vie quotidienne, évoquée précédemment (régime alimentaire, apports sodés, stress psychologique)[9, 10, 11], ainsi que de nombreux gènes, qui au cours des siècles n'ont pas subi de grandes mutations alors que notre mode de vie a particulièrement évolué.

III.3.2. L'hypertension secondaire

Dans cette classe, l'hypertension apparaît suite à une autre affection. Elle peut provenir :

Des médicaments

Les traitements contre la migraine, la prise de cortisone, certains anti-inflammatoires, la pilule contraceptive, le réglisse (la glycyrrhizine) peuvent en être la cause.

D'un trouble hormonal

Le phéochromocytome provient d'une augmentation de la sécrétion d'adrénaline par les glandes surrénales. Il se manifeste souvent par des bouffées de chaleur, des rougeurs et des périodes d'hypotension.

Le syndrome de Cushing entraîne une sécrétion importante de cortisol s'accompagnant d'une obésité, d'anomalies au niveau de la peau et d'une grande fatigue.

Le syndrome de Conn (hyperaldostéronisme primaire) se manifeste par une sécrétion d'aldostérone en excès, engendrée par une tumeur bénigne de la cortico-surrénale. Elle provoque une rétention d'eau suite à la majoration de la natrémie* et de la kaliurèse*. L'origine de ce diagnostic provient d'une hypokaliémie*.

---

[34] Eaton, S. B. ; Eaton, S. B. 3rd *Eur. J. Nutr.* **2000**, *39*, 67-70.

* natrémie : taux de sodium dans le sang.

* kaliurèse : élimination de potassium dans les urines.

* hypokaliémie : baisse du taux de potassium dans le sang.

D'un trouble rénal

Dans l'hyperaldostéronisme secondaire, la sécrétion d'aldostérone ne provient pas de la glande surrénale. Une obstruction ou un rétrécissement de l'artère qui irrigue le rein, principalement à cause d'une plaque d'athérome ou d'athérosclérose, sont observés et entraînent un mécanisme secondaire. En effet, le sang arrivant difficilement au rein, le système rénine-angiotensine-aldostérone est sollicité et provoque une vasoconstriction des artères, d'où une élévation de la pression artérielle.

La polykystose rénale est caractérisée par de multiples lésions kystiques situées dans les deux reins. Elle correspond à la plus fréquente des maladies héréditaires rénales et peut toucher beaucoup d'autres organes (foie, pancréas, intestin), les vaisseaux cérébraux et les valves cardiaques.

D'un obstacle sur l'aorte

La coarctation de l'aorte est un rétrécissement de l'aorte responsable d'une hypertension dans les membres supérieurs et d'une hypotension dans les membres inférieurs.

III.4. Les traitements

Les médicaments, utilisés pour le traitement de l'hypertension, luttent conte la vasoconstriction. Leur prise doit être régulière et permanente. En effet, leur action permet de s'opposer aux anomalies mais ne parvient pas à les guérir.
Ils favorisent la vasodilatation qui agit simultanément sur la pression artérielle et le débit cardiaque. Des résistances périphériques, naissant d'un phénomène vasomoteur et de mécanismes compensateurs, sont alors engendrées.

Actuellement, sept familles d'anti-hypertenseurs existent. Elles ont toutes un mode d'action différent qui parfois pourra être complémentaire.

III.4.1. Les dérivés nitrés

• Rôle du monoxyde d'azote[35]

Ces dérivés ont pour propriété de libérer du monoxyde d'azote (NO) dans la paroi cellulaire. Le NO est produit par l'endothélium (Schéma 3) et contribue à l'adaptation du diamètre des artères lors de l'augmentation du flux sanguin. La L-Arginine est transformée intermédiairement en hydroxyarginine qui, après avoir subi une réduction, donne le NO[36] et la citrulline[37, 38]. Ces transformations sont assurées grâce à la NO-synthase[39], activée par la fixation de différents neuromédiateurs sur les récepteurs de l'endothélium. La L-Arginine

[35] Veyssier-Belot, C. ; Cacoub, P. *Cardiovascular Research* **1999**, *44*, 274-282.
[36] Pfeiffer, S. ; Mayer, B. ; Hemmens, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1714-1731.
[37] Bedt, D.S. ; Hwang, P.M. ; Synder, S.H. *Nature*, **1990**, *347*, 768-770.
[38] Bhardwaj, A. ; Northington, F.C. ; Koehler, R.C. ; Stiefel, T. ; Hanley, D.F. ; Traystman, R.J. *Stroke*, **1995**, *26*, 1627-1633.
[39] Bendall, J.K. ; Alp, N.J. ; Warrick, N. ; Cai, S. ; Adlam, D. ; Rockett, K. ; Yokoyama, M. ; Kawashima, S. ; Channon, K.M. *Circulation Research*, **2005**, *97*, 864-871.

provient d'un renouvellement endogène et d'un apport exogène, l'aspartate[40]. Le NO, libéré par exocytose, stimule la guanylate cyclase qui transforme le GTP en GMPc dans les cellules musculaires lisses. Les kinases, stimulées par le GMPc, provoquent un flux d'ions[41] entraînant une hyperpolarisation, d'où le phénomène de **vasodilatation**.

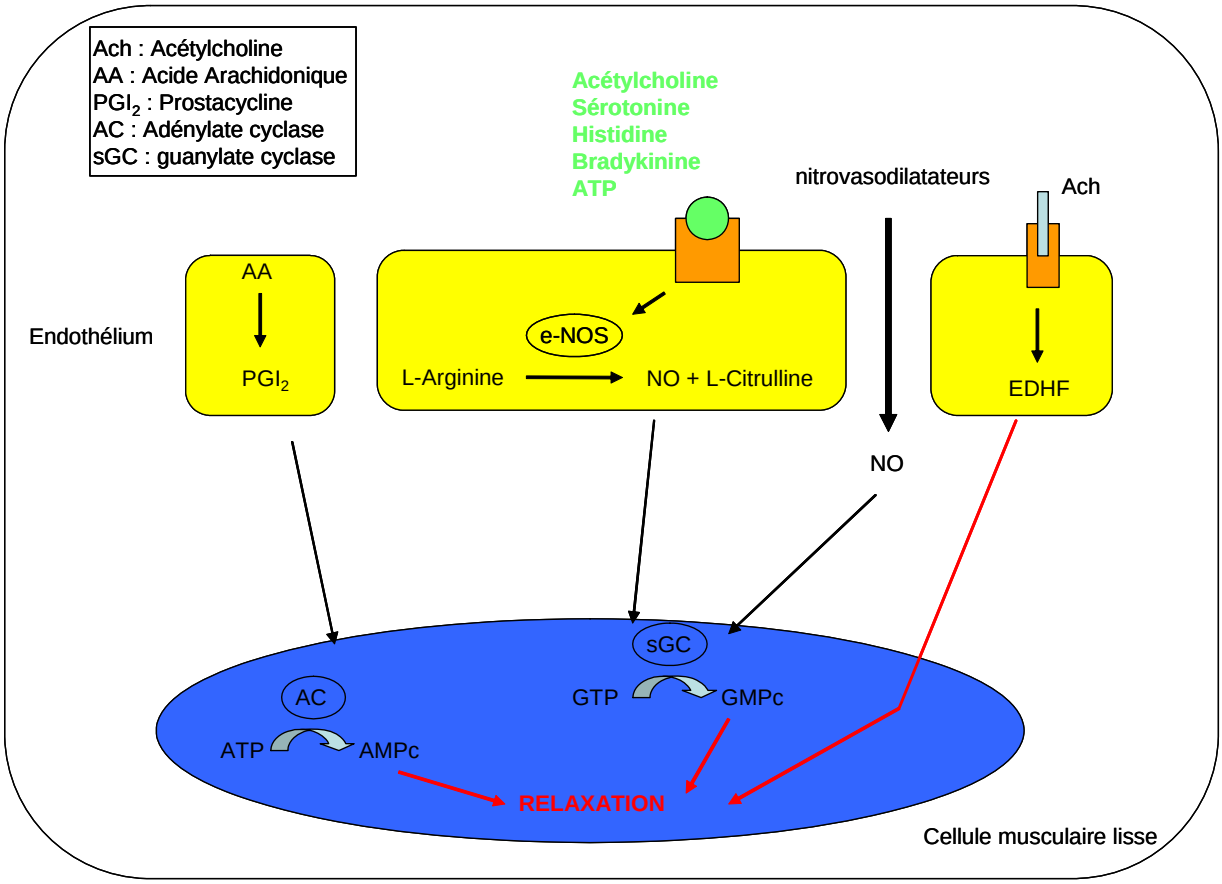


Schéma 3 : mode d'action du monoxyde d'azote

- **Les médicaments associés[1]**

Le NO, qui est une molécule gazeuse, est transformé rapidement par l'oxygène présent dans l'organisme. Les dérivés nitrés (Figure 6) vont permettre de pallier à cette insuffisance. Le mode d'administration devra lui aussi être bien adapté puisque une dénitratation s'opère lors du passage hépatique[42].
Ces dérivés comportent un ou plusieurs groupes NO susceptibles d'être libérés dans l'organisme.

[40] Guilhermet, R.G. *INRA Prod. Anim.* **1996**, *9(4)*, 265-272.
[41] Webb, R. C. *Advan. Physiol. Educ.* **2003**, *27*, 201-206.
[42] Fung, H.L. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2004**, *44*, 67-85.

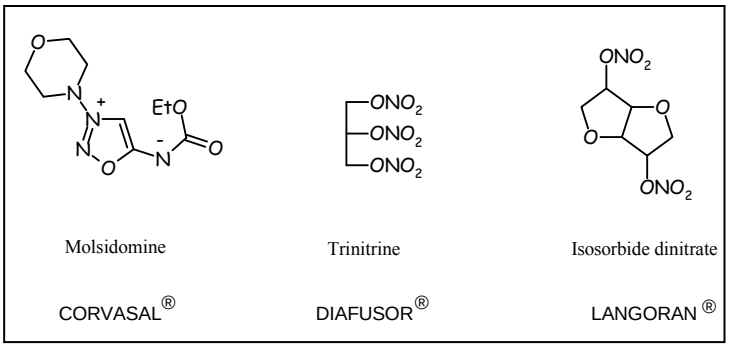


Figure 6 : Les dérivés nitrés

Ils sont prescrits dans le cas d'insuffisance cardiaque et coronaire (angine de poitrine) notamment. Ce sont les plus anciens produits (plus de cent ans) prescrits par les médecins. Néanmoins, il existe des limites à leur usage, puisque le NO quand il est en excès peut avoir des effets toxiques sur l'organisme.

III.4.2. Les antagonistes des récepteurs α, β adrénergiques[43]

Nous pouvons distinguer les récepteurs α[44, 45] subdivisés en deux catégories : α_1 localisés au niveau du système sympathique en position post-synaptique[46] et α_2 majoritairement présynaptiques. Ces derniers sont également présents dans le système nerveux central.
Les récepteurs β[44], quant à eux, se situent au niveau cardiaque pour les β_1 et au niveau vasculaire et bronchique[47] pour les β_2.
Les diverses localisations des récepteurs laissent entrevoir la diversité des effets qui seront produits lors de la fixation des différentes substances

- **Le mode d'action des récepteurs α, β adrénergiques**

Les récepteurs adrénergiques sont localisés dans la membrane plasmique, ils possèdent sept domaines transmembranaires, une partie NH_2 terminale extracellulaire et une partie CO_2H intracellulaire. Leur activation débute par la fixation d'un médiateur extracellulaire sur les récepteurs α ou β selon son origine (Schéma 4). Les protéines G[48], qui sont couplées au système récepteur-enzyme effecteur, vont assurer le transfert de l'information en hydrolysant une molécule de GTP en GDP. La protéine Gs (liée aux récepteurs β)[49] active l'adénylate cyclase (AC) alors que la protéine Gi (liée aux récepteurs α_2) inhibe cet effecteur. Dès que le message est transmis, au cours de l'hydrolyse du GTP, les protéines G deviennent inactives et ainsi l'action du système de transduction est limitée. Suite à la stimulation de l'AC, un second messager, l'AMPc est libéré et active la protéine kinase A (PKA)[50].
Une autre protéine G : la Gq[51], liée aux récepteurs α_1, active la phospholipase C (PLC). Elle

[43] Guimaraes, S. ; Moura, D. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 319-356.
[44] Ahlquist, R.F. *Am. J. Physiol.* **1948**, *153*, 586-600.
[45] Tuck, M.L. *American Journal of Hypertension* **1995**, *8(4)*, 8A.
[46] De Mey, J. ; Vanhoutte, P.M *Circ. Res.* **1981**, *48*, 875-884.
[47] Furchgott, R.F. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1967**, *139*, 553-570.
[48] Li, P. ; Zou, A.P. ; al-Kayed, N.J. ; Rusch, N.J. Harder, D.R. *Hypertension* **1994**, *23*, 914-918.
[49] Gilman, A.G. *Annu. Rev. Biol.* **1987**, *56*, 615-649.
[50] Mattera, R. ; Graziano, M.P. ; Yatani, A. ; Zhou, Z. ; Graf, R. ; Codina, J. ; Birnbaumer, L. ; Gilman, A.G. ; Brown, A.M. *Science* **1989**, *243(4892)*, 804-807.
[51] Taylor, S.J. ; Chae, H.Z. ; Rhee, S.G. ; Exton, J.H. *Nature* **1991**, *350(6318)*, 516-518.

dégrade des phospholipides de la membrane plasmique pour synthétiser deux seconds messagers l'inositol triphosphate (IP_3) et le diacylglycérol (DAG). Ceux-ci vont activer respectivement, des kinases calcium dépendant et la protéine kinase C (PKC)[52].
Chaque type de kinase phosphoryle des protéines cibles entraînant différentes réponses cellulaires.

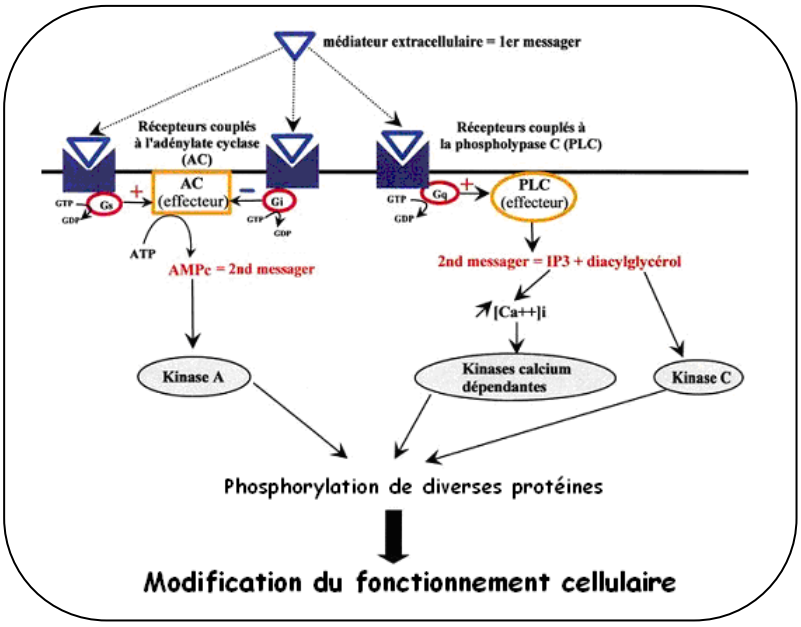


Schéma 4 : Récepteurs métabotropiques* couplés aux protéines G

La stimulation des récepteurs α_1 intervient dans la contraction[53] des fibres vasculaires lisses et entraîne une augmentation de la pression artérielle et des résistances périphériques.
Au niveau des récepteurs α_2, la contraction de certaines fibres vasculaires lisses et la diminution de la sécrétion de rénine sont notamment observées.

Un certain nombre d'effets physiologiques sont générés sur le myocarde lors de la stimulation des récepteurs β_1. Un effet inotrope positif (augmentation de la force de contraction), chronotrope positif (augmentation de la fréquence cardiaque), dromotrope positif (accélération de la conduction auriculo-ventriculaire) et bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité) sont obtenus.
Les récepteurs β_2 favorisent la relaxation[54] des fibres lisses : vasorelaxation, bronchorelaxation.

- **Les α et β bloquants**[55]

Le blocage des récepteurs α adrénergiques par un **α-bloquant** entraîne une vasodilatation ce qui abaisse la pression artérielle. La prazosine (Figure 7) est administrée dans le cas d'hypertension artérielle.

[52] Zhong, H. ; Minneman, K.P. *European Journal of Pharmacology* **1999**, *375*, 261-276.
* métabotropique : réception de signaux véhiculés par des ligands de l'organisme.
[53] Guimaraes, S. ; Paiva, M.Q. ; Moura, D. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1987**, *335*, 397-402.
[54] Pegram, B.L. ; Bevan, R.D. ; Bevan, J.A. *Circ.Res.* **1976**, *39*, 854-860.
[55] The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure *Arch. Intern. Med.* **1997**, *157*, 2413-2446.

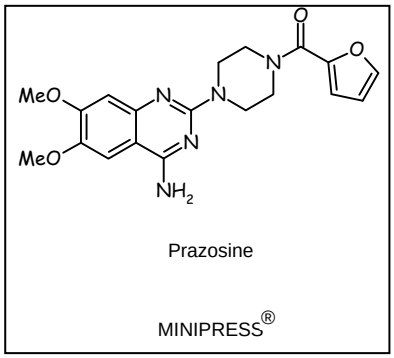


Figure 7 : Les α-bloquants

La survenue d'hypotension orthostatique (lors du passage en position debout) n'est pas néanmoins à négliger[56]. Cet effet indésirable peut être diminué en faisant varier la posologie et le mode d'administration.

Une diminution du débit cardiaque et une inhibition de la sécrétion de rénine sont obtenues par l'action des **β-bloquants**. Leur particularité est de diminuer l'hypertension pathologique sans abaisser la pression artérielle normale (cas des hypotenseurs). La figure 8 ci-dessous présente quelques médicaments appartenant à cette classe pharmaceutique.

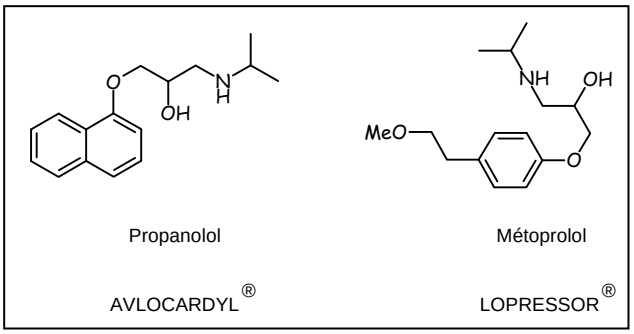


Figure 8 : Les β-bloquants

Ces substances sont prescrites dans le cas de l'hypertension, de l'angine de poitrine (depuis 1965) et de l'infarctus du myocarde, principalement. Les effets secondaires, en début de traitement, peuvent être de la fatigue, des troubles du sommeil et des troubles digestifs.

Plus largement, ces antagonistes adrénergiques sont très fréquemment utilisés en réanimation au cours des états de chocs.

III.4.3. Les inhibiteurs calciques

Les canaux calciques (Schéma 5) du système cardiovasculaire sont des complexes protéiques qui peuvent être classés en deux grands types.

- Les canaux « récepteurs-dépendants » qui s'ouvrent suite à la liaison entre le médiateur chimique (catécholamines) et le récepteur couplé au canal ionique.

[56] Rieckert, H. *American Journal of Hypertension* **1996**, *9(11)*, S155-159.

• Les canaux « voltage-dépendants[57] », qui sont activés lors de la dépolarisation cellulaire, constituent une cible privilégiée des inhibiteurs calciques. Ceux de type L sont les plus importants, ils sont localisés au niveau du cœur, des muscles squelettiques et des muscles vasculaires lisses.
Leur ouverture lors de la dépolarisation est régulée par de nombreux seconds messagers, notamment les protéines kinases activées par l'AMPc et le GMPc, qui assurent la phosphorylation du canal. Le calcium pénètre alors dans la cellule et l'élévation de sa concentration déclenche la fermeture des canaux. La quantité de Ca^{2+} dans le cytoplasme est régulée par les canaux calciques (entrée de Ca^{2+}) et par le réticulum sarcoplasmique qui assure le relargage de l'excédent.

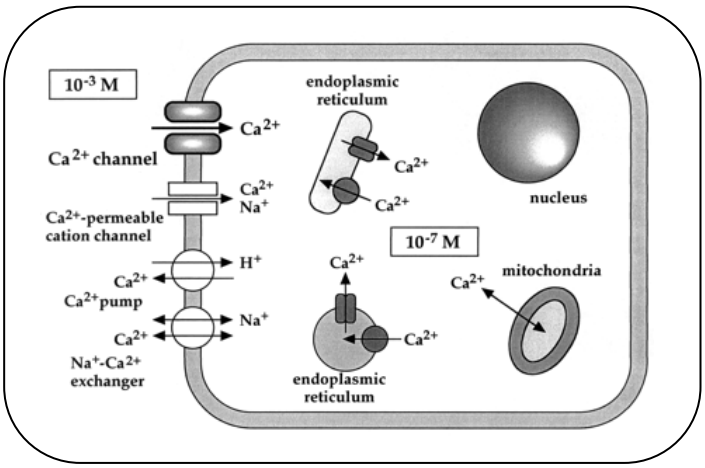


Schéma 5 : Régulation et distribution du calcium intra et extracellulaire

Les inhibiteurs calciques, en se fixant sur les sites spécifiques des canaux, vont s'opposer aux mouvements transmembranaires des ions calcium et empêcher le mécanisme d'excitation-contraction. Ils exercent des effets inotropes, chronotropes et dromotropes négatifs ce qui provoque une vasodilatation des artères, une diminution des résistances périphériques et un abaissement de la pression artérielle.

Trois classes d'anti-calciques ont été mises en évidence : les inhibiteurs à effet vasculaire prédominant (nifédipine)[58], coronaire et cérébral (Figure 9). Tous trois sont préconisés dans le traitement de l'hypertension en tenant compte de leur mode d'administration.

[57] Yamakage, M. ; Namiki, A. *Can. J. Anesth.* **2002**, *49(2)*, 151-164.
[58] Aouam K. ; Berdeaux, A. *Thérapie* **2003**, *58*, 333-339.

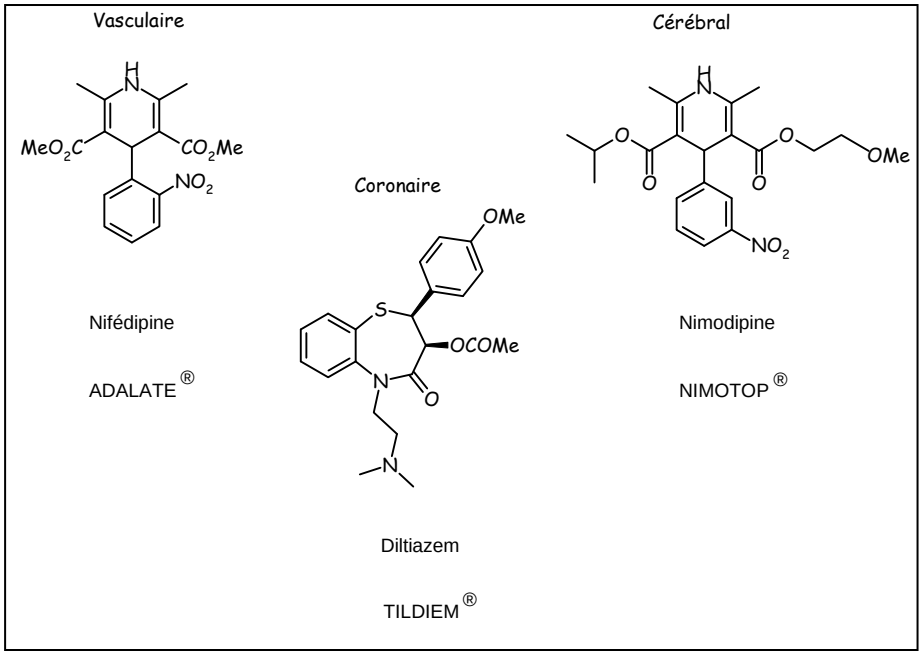


Figure 9 : Les inhibiteurs calciques

Les effets secondaires de ces traitements peuvent être des rougeurs du visage, des vertiges et des oedèmes des membres inférieurs.

III.4.4. Les agonistes des canaux potassiques

Le potassium est principalement présent à l'intérieur des cellules. Les échanges entre le milieu intra et extracellulaire sont limités mais jouent un rôle essentiel dans la repolarisation cellulaire. Différentes structures assurent le flux des ions potassium.

Les canaux

Les canaux potassiques[59] (Schéma 6) sont des protéines transmembranaires situées à la surface des cellules excitables (systèmes nerveux, cardiovasculaires et hormonaux). Nous pouvons les classer en deux catégories :

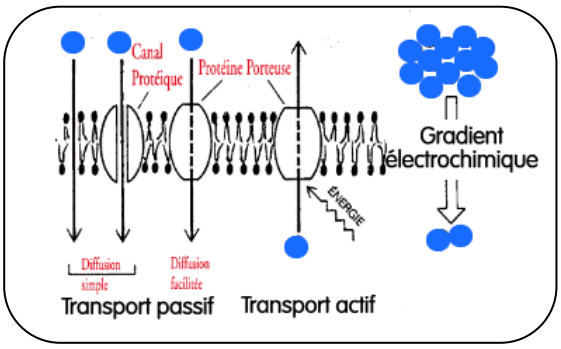


Schéma 6 : Transport passif dans le sens du gradient électrochimique et transport actif dans le sens contraire nécessitant de l'énergie

[59] Lawson, K. *Pharmacol. Ther.* **1996**, *70(1)*, 39-63.

Le transfert passif est assuré par **les canaux potassium « voltage-dépendant ».** Ils s'ouvrent consécutivement à l'entrée de sodium dans la cellule. La dépolarisation alors engendrée est contrecarrée par la sortie de K^+.
Les canaux couplés aux ions calcium **K^+/ Ca^{2+}** s'ouvrent lorsque la concentration en calcium augmente[60]. Leur activation provoque une libération de K^+ qui induit une hyperpolarisation de la membrane d'où une diminution du tonus vasculaire.
Un neuromédiateur se fixe sur le récepteur membranaire qui change alors de conformation et entraîne l'activation de la protéine G. Elle se détache du récepteur pour phosphoryler le **canal couplé à la protéine G** et ainsi permettre son ouverture : les ions potassium sont libérés à l'extérieur de la cellule.

Le transfert actif, quant à lui, est assuré par **la pompe Na^+/ K^+-ATPase**[61]. Il nécessite de l'énergie, obtenue par l'hydrolyse de l'ATP et la présence de magnésium, afin de rééquilibrer la concentration en ions potassium intracellulaires.

Les agonistes

L'ouverture des canaux potassiques favorise la sortie du potassium qui déclenche l'hyperpolarisation de la membrane. La repolarisation s'effectue très rapidement (la cellule étant déjà polarisée) ce qui réduit le potentiel d'action et limite ainsi l'entrée de calcium par la fermeture des canaux calciques « voltage-dépendants ». De ce fait, les agonistes des canaux potassiques (Figure 10) assurent la vasodilatation des muscles lisses et contribuent à diminuer l'hypertension.

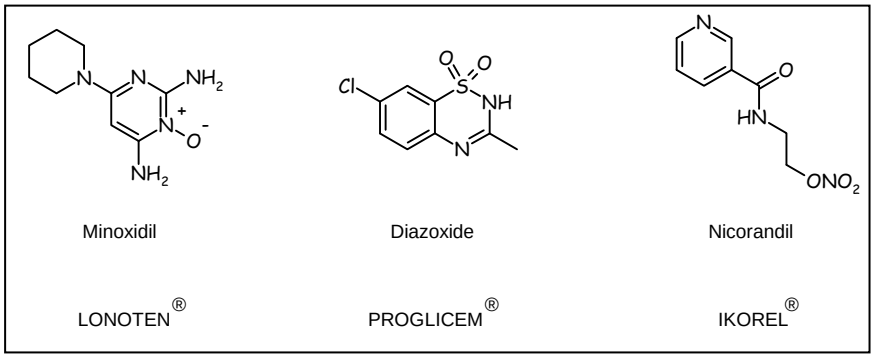


Figure 10 : Les agonistes potassiques

Ces traitements sont indiqués également dans l'angine de poitrine, les vasospasmes cérébraux et les artérites.

De plus, ces « ouvreurs » comme le diazoxide (PROGLICEM®) sont connus pour leur effet hyperglycémiant puisqu'ils diminuent la sécrétion d'insuline.

[60] Vergara, C. ; Latorre, R. ; Marrion, N.V. ; Adelman, J.P. *Current Opinion in Neurobilogy* **1998**, *8(3)*, 321-329.
[61] Quast, U. La structure des canaux potassiques ATP-dépendants : complexe moléculaire SUR/Kir6.

III.4.5. Les diurétiques[62, 63]

• Quelques considérations physiologiques

Le néphron remplit trois fonctions. Il filtre tous les constituants du plasma ayant un certain poids moléculaire pour recueillir le filtrat glomérulaire. Des mécanismes de réabsorption puis de sécrétion se produisent ensuite le long du tube urinaire (Schéma 7).

Au niveau du tube proximal, 65 % du sodium est réabsorbé. Un co-transport est assuré entre les ions Na^+ et divers substrats (bicarbonate, acides aminés, glucose), l'échangeur Na^+/ H^+ permet une sécrétion de protons qui est contrecarrée par la sortie d'ions chlore et enfin la sortie de potassium, qui permettra le fonctionnement de la pompe Na^+ / K^+-ATPase afin de réguler la concentration de sodium.

Dans la branche descendante de l'anse de Henlé, l'eau est réabsorbée passivement et est imperméable aux autres solutés, rendant ainsi son contenu hypertonique.
Dans la branche ascendante, le co-transporteur Na^+/ K^+-$2Cl^-$ utilise le gradient de sodium et permet le passage de 25 % de sodium dans la circulation sanguine. Le contenu tubulaire devient hypotonique.

Dans le tube distal, l'acheminement des 10 % de sodium restant se fait via un co-transport Na^+/ Cl^- et dans le même temps s'opère une compétition entre la sécrétion de K^+ et de H^+.

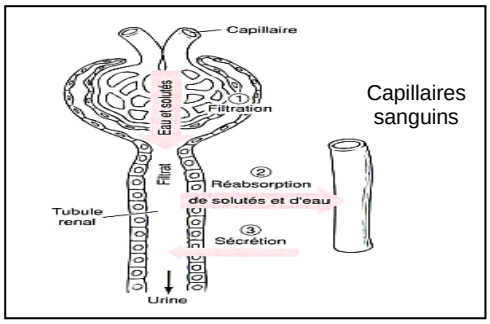


Schéma 7 : Mécanismes d'échanges au niveau du néphron

• Mode d'action des diurétiques

Les diurétiques[64, 65] augmentent l'élimination urinaire d'électrolytes, notamment le sodium. Une diminution des résistances vasculaires périphériques est attribuée à cette déplétion hydro-sodée et leur confère un effet antihypertenseur. Certains d'entre eux réduisent directement la concentration de sodium intracellulaire des muscles lisses vasculaires, en modifiant les échanges ioniques au niveau des membranes plasmiques. Ceci tend à réduire la quantité de calcium intracellulaire. En effet, l'échangeur Na^+/ Ca^{2+} s'active pour combler le déficit en sodium et un effet vasodilatateur est alors engendré.
Les diurétiques représentent une des classes de médicaments les plus prescrits. Nous pouvons en distinguer trois types[2] qui agissent au niveau du néphron : les diurétiques de l'anse de

[62] Psaty, B.M. ; Lumley, T. ; Furberg, C.D. ; Schellenbaum, G. ; Pahor, M. ; Alderman, M.H. ; Weiss, N.S. *JAMA* **2003**, *289(19)*, 2534-2544.
[63] Landry, Y. ; Gies, J.P. *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique*, ed.Dunod, Paris, **2003**.
[64] Beck, F.X. ; Sone, M. ; Dorge, A. ; Thurau, K. *Kidney International* **1992**, *42*, 843-850.
[65] ALLHAT Collaborative Research Group *JAMA* **2000**, *283*, 1967-1975.

Henlé[66], les diurétiques thiazidiques, les antialdostérones (Figure 11).

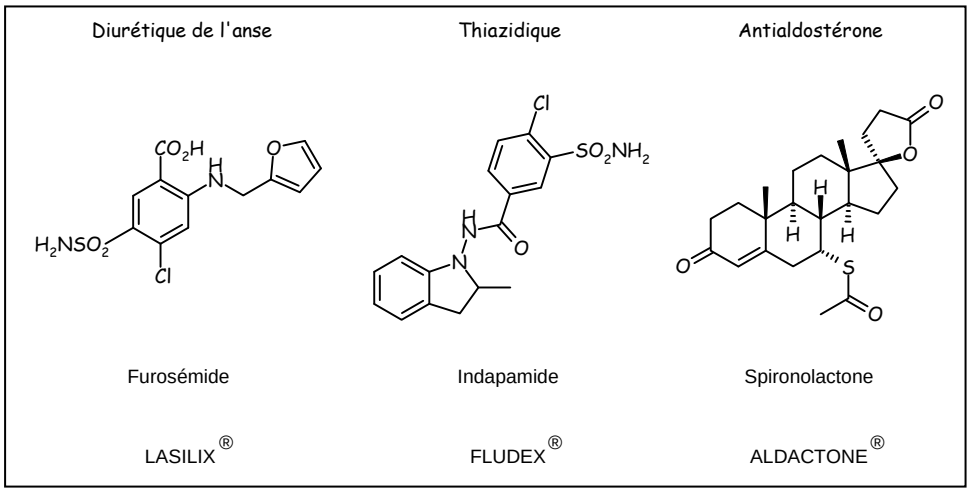


Figure 11 : Les diurétiques

Les diurétiques ont été les premiers médicaments prescrits dans le traitement de l'hypertension (depuis 1955). Ils sont aussi préconisés dans les cas d'insuffisance cardiaque. Des problèmes de déshydratation, d'hypokaliémie ou encore d'hyponatrémie peuvent survenir secondairement.

III.4.6. L'angiotensine

III.4.6.1. Le système rénine-angiotensine[67]

- **Généralités**

Le système rénine-angiotensine (SRA) est l'un des principaux complexes qui régule la pression sanguine, l'équilibre hydrosodé et qui potentialise l'activité de nombreux systèmes hormonaux. Il intervient également dans le contrôle de la vasomotricité et a pour cibles les cellules endothéliales et les leucocytes circulants (SRA plasmatique). D'autre part, il participe au remodelage tissulaire dans le système cardiovasculaire en agissant sur les cellules musculaires vasculaires lisses et les fibroblastes (SRA tissulaire)[68].
Ce système est décrit en 1934 par H. Goldblatt[69] comme un système endocrine. En effet, le SRA consiste en une suite complexe de réactions enzymatiques, conduisant à la formation de l'angiotensine II qui sera délivrée à ses récepteurs par la circulation sanguine. Son activation est déclenchée lorsque les cellules juxtaglomérulaires* libèrent la rénine en réaction à divers

[66] Alastair, J.J. ; Wood, M.D. *N. England J. Med.* **1998**, *339(6)*, 387-395.
[67] Faure, S. *Angiotensine-IV et cérébroprotection*, thèse de l'Université de Limoges, Limoges, **12 octobre 2005**, France.
[68] Dzau, V.J. ; Bernstein, K. ; Celermajer, D. ; Cohen, J. ; Dahlof, B. ; Deanfield, J. ; Diez, J. ; Drexler, H. ; Ferrari, R. ; Van Gilst, W. ; Hansson, L. ; Hornig, B. ; Husain, A. ; Johnston, C. ; Lazar, H. ; Lonn, E. ; Luscher, T. ; Mancini, J. ; Mimran, A. ; Pepine, C. ; Rabelink, T. ; Remme, W. ; Ruilope, L. ; Ruzicka, M. ; Schunkert, H. ; Swedberg, K. ; Unger, T. ; Vaughan, D. ; Weber, M. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2002**, *16(2)*, 149-160.
[69] Goldblatt, H. *Physiol. Rev.* **1947**, *27*, 120-165.
* cellule juxtaglomérulaire : cellule près du glomérule (peloton de capillaires) du rein

stimuli associés à une baisse de la pression artérielle.

- **Biosynthèse de l'angiotensine II**

La rénine (Schéma 8), découverte par R. Tigerstedt et P. Bergman[70] à la fin du 19ème siècle, est synthétisée au niveau de l'appareil rénal juxtaglomérulaire, sous forme de prorénine. Elle est libérée dans le flux sanguin par les myocytes de l'artériole afférente. Sa sécrétion est contrôlée par la concentration de sodium dans l'anse de Henlé, par la pression sanguine dans les vaisseaux préglomérulaires et par la noradrénaline (neuromédiateur des récepteurs β_1 adrénergiques). Cette protéase hydrolyse spécifiquement l'angiotensinogène entre la liaison Leu-Val, située entre les acides aminés 10 et 11.
L'angiotensinogène est une protéine glycosylée (452 résidus amino-acyls) synthétisée et sécrétée au niveau du foie. D'autres tissus peuvent en produire mais en quantité moindre : le cœur, les vaisseaux, les reins, le cerveau et les glandes surrénales. La régulation de son expression est principalement hormonale et peut être modifiée en activant les récepteurs des oestrogènes, des glucocorticoïdes et des hormones thyroïdiennes. Son clivage du côté *N*-terminal libère l'angiotensine I, décapeptide inactif.
L'enzyme de conversion (kininase II, dipeptidylcarboxypeptidase (ECA)) est une ectopeptidase membranaire glycoprotéique, ubiquitaire, composée d'une chaîne polypeptidique contenant un ou deux sites actifs N- et C-terminaux associés à un atome de zinc. Elle permet de cliver différents substrats comme **l'angiotensine I** en angiotensine II (octapeptide biologiquement actif), au niveau de l'endothélium pulmonaire et la bradykinine, agent vasodilatateur, en métabolites inactifs.
L'angiotensine II[71], puissant vasoconstricteur, produit ses effets en stimulant des récepteurs spécifiques AT_1 et AT_2. Son clivage (départ d'acide aspartique) est à l'origine de la formation de **l'angiotensine III** grâce à l'aminopeptidase de type A. Celle-ci a la même affinité pour les récepteurs de l'AT II et conduit aux mêmes réponses.

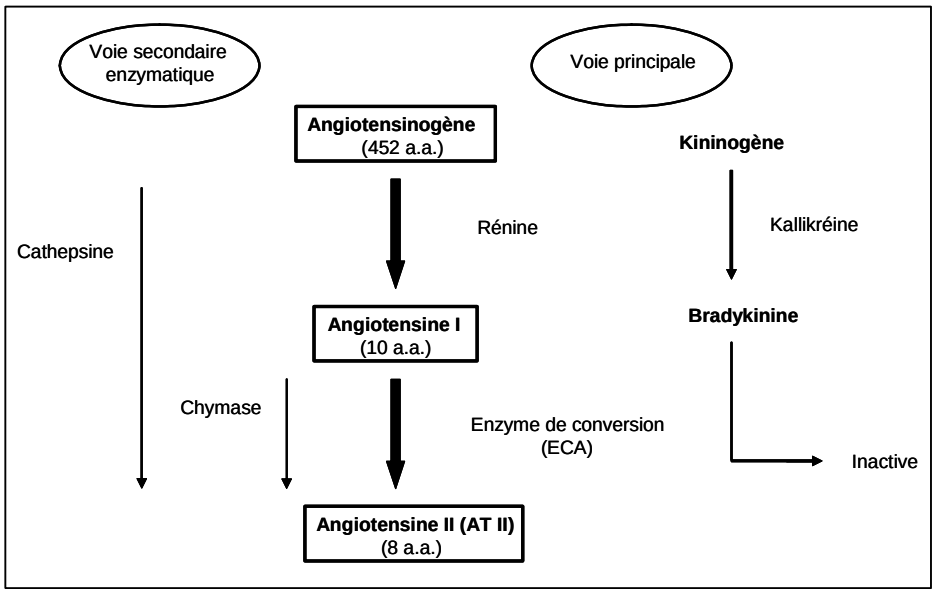


Schéma 8 : Biosynthèse de l'angiotensine II

[70] Tigerstedt, R. ; Bergman, P.G. *Skand. Arch. Physiol.* **1898**, *8*, 223-271.
[71] Fasciolo, J.C. *Hypertension* **1990**, *16*, 194-198.

Une autre voie biosynthétique est connue faisant intervenir des enzymes comme la cathepsine permettant la formation de l'AT II directement à partir de l'angiotensinogène. Des chymases[72] également, produites dans le foie et le cœur, agissent au même niveau que l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Une spécificité est à souligner, ces enzymes ne subissent pas l'action des inhibiteurs de l'ECA. Cette seconde voie joue un rôle dans la synthèse de l'angiotensine II mais peu de données sont disponibles quant à son mode de régulation.

III.4.6.2. Récepteurs cellulaires de l'angiotensine[73]

L'angiotensine II agit sur ses cellules cibles en activant deux types de récepteurs AT_1 (359 résidus) et AT_2 (363 résidus). Le premier a été cloné en 1988[74] et l'autre l'année suivante. Tous deux comportent sept domaines transmembranaires, avec une homologie de séquence faible, et sont activés par couplage aux protéines G.

La plupart des effets cardiovasculaires de l'angiotensine II sont attribués au **récepteur AT_1** (Schéma 9). Il est localisé au niveau des vaisseaux, du cœur, du cerveau et des reins.
Les différents mécanismes de transduction[75] font intervenir différentes isoformes de protéines G ($Gq_{/11}$, Gi, Ga12 et Ga13), activées par la liaison de l'angiotensine II sur son récepteur. Une série de réactions cellulaires, spécifiques à l'isoforme couplé au récepteur AT_1, est consécutivement déclenchée. La phospholipase C (PLC), faisant intervenir l'unité Gq, libère des inositolphosphates (IP3) conduisant successivement à l'augmentation du flux calcique intracellulaire. Cette voie aboutit à la vasoconstriction des cellules musculaires lisses.
La phospholipase D produit l'acide phosphatidique qui, après déphosphorylation par la PLC, donne le diacylglycérol (DAG). Celui-ci active la protéine kinase C qui est impliquée dans la régulation de l'expression génique *via* des MAP-kinases (mitogen-activated protein-kinases). La prolifération des cellules musculaires lisses et l'hypertrophie cardiaque résultent de cette seconde cascade enzymatique.
La troisième met en jeu la phospholipase A_2, activée suite à l'augmentation d'un stress oxydatif. Elle est associée à la NADPH-oxydase membranaire, productrice d'anions superoxydes. Ils activent le système NF-κ-B, effecteur de transcriptions, conduisant à des réponses pro-inflammatoires et à des pertes d'élasticité des artères et des tissus[76].

D'autres conséquences peuvent être attribuées à l'activation des récepteurs AT_1. L'angiotensine II génère une augmentation des résistances périphériques et la réabsorption du sodium directement (*via* l'activation de l'échangeur Na^+ / H^+ rénal) et par l'intermédiaire de l'aldostérone (pompe Na^+ / K^+-ATPase), sécrétée après sa stimulation dans le cortex surrénal. Elle provoque également la libération de noradrénaline, qui agit sur les récepteurs β_1 adrénergiques, provenant du système nerveux sympathique. Ces effets ont pour conséquence l'élévation de la pression artérielle.

Le **récepteur AT_2** est exprimé essentiellement pendant la vie fœtale mais il est encore détecté chez l'adulte au niveau des glandes surrénales, du myomètre, des ovaires et du cerveau. Ils sont liés à des protéines G (Gi) pour certains[77] et à des sous-unités différentes des protéines G

[72] Kanfer, A. ; Nguyen, G. *Nephrologie* **2001**, *22(7)*, 359-360.
[73] Ardaillou, R. ; Michel, J.B. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1999**, *14*, 283-286.
[74] Jackson, T.R. ; Blair, L.A.C. ; Marshall, J. ; Goedert, M. ; Hanley, M.R. *Nature* **1988**, *335*, 437-440.
[75] Michel, J.B. *Medecine/Sciences* **2004**, *20*, 409-413.
[76] Favier, A. *L'actualité chimique* **2003**, 108-115.
[77] Hansen, J.L. ; Servant, G. ; Baranski, T.J. ; Fujita, T. ; Iri, T. ; Sheikh, S.P. *Circ. Res.* **2000**, *87*, 753-759.

pour d'autres ce qui leur confère des modes d'action opposés à ceux des récepteurs AT_1. Leur rôle est assez peu connu mais leur stimulation provoque une vasodilatation, l'inhibition de la croissance cellulaire, l'induction de l'apoptose et la synthèse de NO. Ces récepteurs pourraient être également impliqués dans les processus de remodelage cardiovasculaire[78, 79, 80].

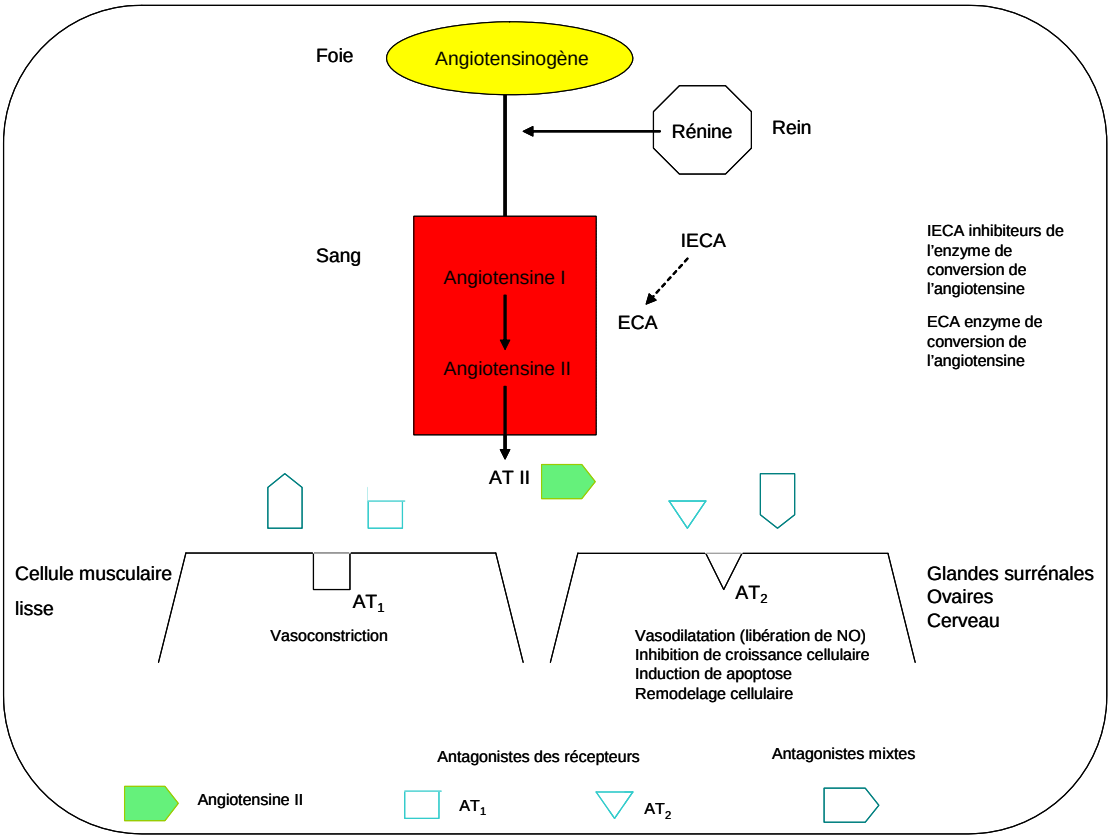


Schéma 9 : Effets de l'angiotensine sur les récepteurs AT_1 et AT_2

L'activation des récepteurs AT_1 favorise un phénomène de vasoconstriction quant aux récepteurs AT_2 une vasodilatation. Dans le cadre d'une réduction de l'hypertension, le second effet doit être majoré et pourra être amplifié par l'intervention d'un agoniste des AT_2. Les antagonistes des récepteurs AT_1, eux, ont pour rôle d'empêcher la liaison de l'angiotensine II. Elle pourra alors se fixer aux récepteurs AT_2 et provoquer une diminution de la pression.

III.4.6.3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Plusieurs types d'antagonistes ont été synthétisés. Ils présentent la particularité d'être spécifiques du système rénine angiotensine, sélectifs pour le récepteur AT_1 ou AT_2, de ne pas agir sur les voies de synthèse de l'angiotensine II et ainsi, de bloquer efficacement la fixation de l'enzyme sur ses récepteurs[81]. Deux classes d'antagonistes peuvent être distinguées : les peptidiques, dont la structure est assez proche de l'angiotensine II, et les non peptidiques.

[78] Carey, R. M. ; Jin, X.H. ; Siragy, H.M. *American Journal of Hypertension* **2001**, *14*, 98S-102S.
[79] Carey, R.M. ; Wang, Z.Q. ; Siragy, H.M. *Hypertension* **2000**, *35*, 155-163.
[80] Matrougui, K. ; Loufrani, L. ; Heymes, C. ; Lévy, B.I. ; Henrion, D. *Hypertension* **1999**, *34*, 659-665.
[81] Kaschina, E. ; Unger, T. *Actualités Néphrologiques*, ed.Flammarion Médecine-Sciences, **2002**.

• Les antagonistes peptidiques

Connus depuis les années 1970, de nombreux analogues de l'angiotensine II ont vu le jour. Les résidus amino-acides biologiquement actifs ont pu être déterminés et deux structures ont été retenues. L'antagoniste **B** (Figure 12) qui a une IC_{50} de 0,45 nM et le saralarin de 0,07 nM (iléum du cochon d'inde), diffèrent de l'angiotensine uniquement par trois acides aminés et la présence d'une chaîne aliphatique du côté C-terminal[82].

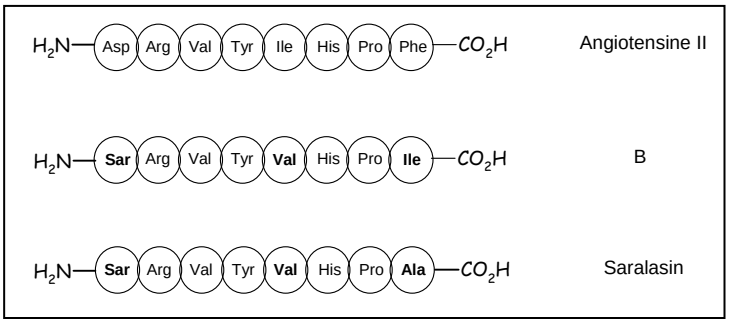


Figure 12 : Les antagonistes peptidiques

Malgré leur très bon pouvoir inhibiteur, ces antagonistes ont été rapidement mis de côté. En effet, plusieurs désagréments leur sont associés comme une faible absorption orale, une administration parentérale, une élimination rapide (hydrolysable facilement) et une activité agoniste partielle[83].

Dans les années 1980, de nouveaux composés non peptidiques sont alors développés.

• Les antagonistes non peptidiques

Après diverses modifications étudiées *via* des techniques de modélisation, de nouvelles molécules actives par voie orale, puissantes et sélectives, ont été conçues. Nous pouvons dénombrer actuellement environ une vingtaine d'antagonistes non peptidiques[84] en développement clinique. Comme nous allons le voir maintenant, ceux-ci sont répartis en fonction de leur sélectivité pour les récepteurs AT_1 ou AT_2.

Le losartan (DuP753) (Figure 13), découvert par DuPont-Merck[85], est le premier antagoniste sélectif du récepteur AT_1. Son activité inhibitrice est assez faible (IC_{50} = 50 nM dans l'aorte de lapin) alors qu'après son administration orale, il est métabolisé sous une forme plus active EXP 3174 et son IC_{50} atteint 6 nM[86].

---

[82] Mohan, R. ; Chou, Y.L. ; Bihovsky, R. ; Lumma, W.C. ; Erhardt, P.W. ; Shaw, K.J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2402-2410.
[83] (a) Ondetti, M.A. ; Cushman, D.W. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 355-361.
(b) Smits, G.J. ; Koepke, J.P. ; Blaine, E.H. *Hypertension* **1991**, *18*, 17-21.
[84] Berellini, G. ; Cruciani, G. ; Mannhold, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4389-4399.
[85] Greenlee, W.J. *Renin Inhibitors* **1990**, *10*, 173-236.
[86] Mantlo, N.B. ; Chakravarty, P.K. ; Ondeyka, D.L. ; Siegl, P.K.S. ; Chang, R.S. ; Lotti, V.J. ; Faust, K.A. ; Chen, T.B. ; Schorn, T.W. ; Sweet, C.S. ; Emmert, S.E. ; Patchett, A.A. ; Greenlee, W.J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2919-2922.

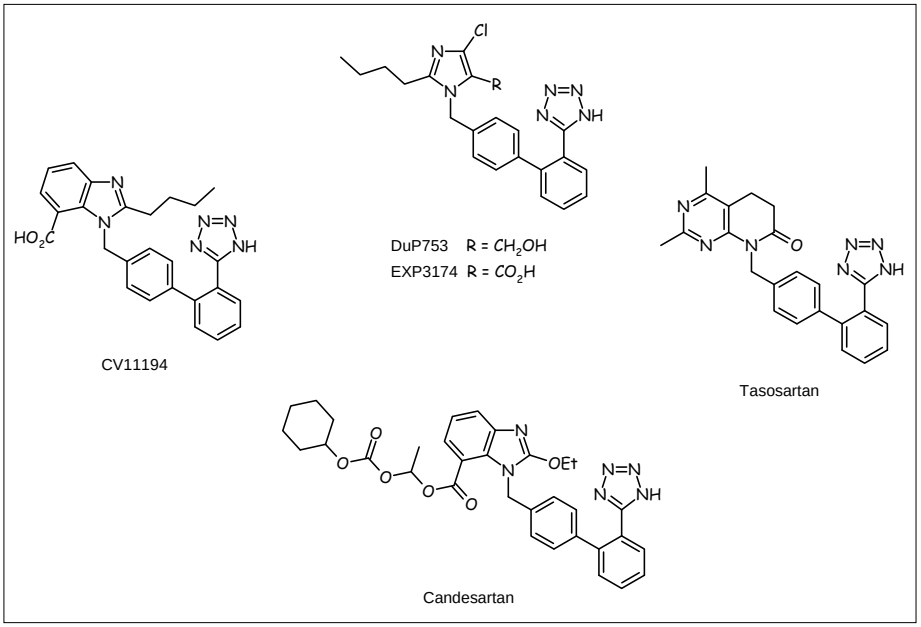


Figure 13 : Les sartans, antagonistes sélectifs des récepteurs AT_1

Un analogue du candesartan, le CV1194[87], où la fonction butyle remplace l'éther éthylique a une IC_{50} de 30 nM (aorte de lapin). Le tasosartan[88], par contre, qui n'a plus de noyau imidazole, présente une meilleure inhibition (IC_{50} = 1,2 nM).

Après la série des « sartans », nous allons étudier l'influence des variations structurales sur le pouvoir antagoniste.

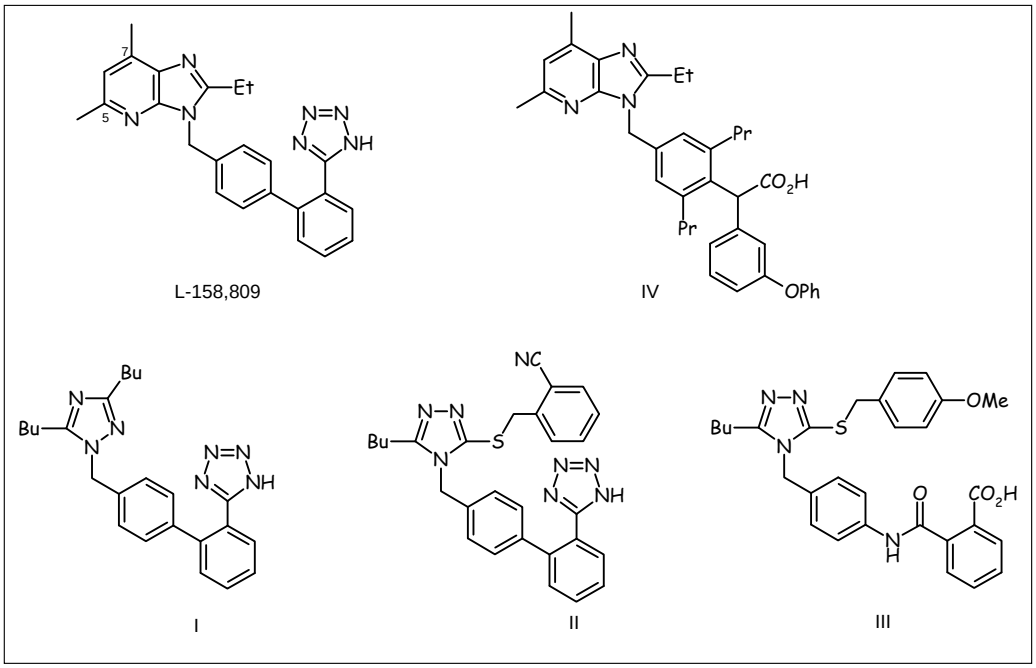


Figure 14 : Antagonistes sélectifs des récepteurs AT_1

[87] Kubo, K. ; Kohara, Y. ; Imamiya, E. ; Sugiura, Y. ; Inada, Y. ; Furukawa, Y. Nishikawa, K. ; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2182-2195.
[88] Schmidt, B. ; Schieffer, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2261-2270.

Tout d'abord, le groupement imidazole est remplacé par une imidazopyridine, ce qui conduit à une IC_{50} de 8 nM. Cette inhibition (IC_{50} = 0,3 nM) est encore améliorée en introduisant deux méthyles en positions 5 et 7, aboutissant ainsi au composé L-158,809[86]
Figure 14).
L'hétérocycle est ensuite remplacé par un triazole. Le premier composé **I,** fonctionnalisé par deux butyles, a une IC_{50} de 6,5 nM[89]. Le second **II**, portant une chaîne soufrée et un groupement butyle, est un meilleur antagoniste avec une IC_{50} de 1,4 nM. D'autres structures sont testées, en ajoutant un espaceur amide entre les deux cycles aromatiques et en supprimant le tétrazole. Ces variations n'améliorent rien, au contraire puisque l'IC_{50} passe à 3 nM pour le composé **III**[90].
La structure L-158,809 est reprise et des modifications sont apportées au biphényltétrazole[91]. Cet antagoniste **IV** se révèle sélectif du récepteur AT_1 avec une IC_{50} de 0,47 nM contre 1,6 μM pour AT_2.

L'angiotensine II en se fixant sur les récepteurs AT_2 provoque une vasodilatation[1, 92]. Nous avons, néanmoins, choisi d'étudier ces inhibiteurs afin de comparer leur affinité par rapport aux autres agents. Leur structure est initiée à partir d'un produit naturel, la spinacine. Un premier composé **V** (Figure 15) est décrit avec une IC_{50} de 2 μM (glande surrénale).

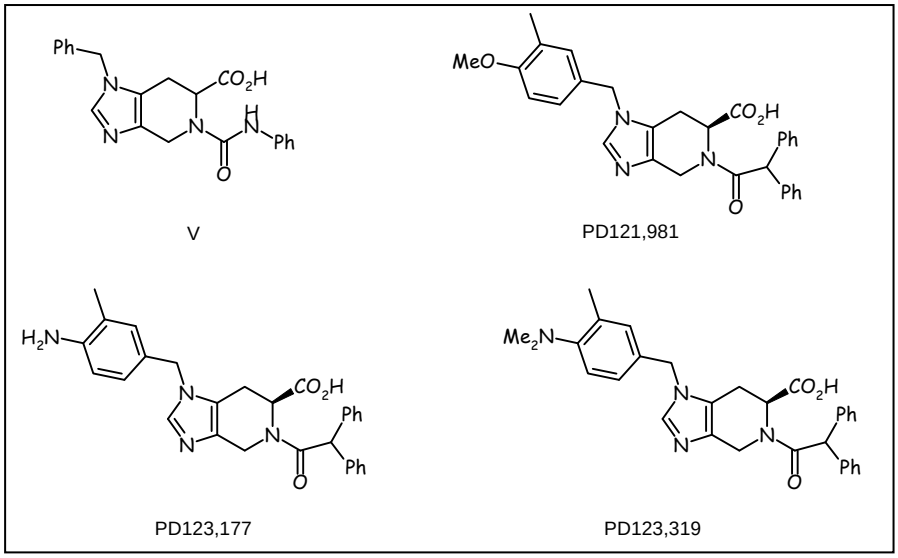


Figure 15 : Les antagonistes des récepteurs AT_2

Les meilleurs inhibiteurs obtenus sont le PD121,981 actif dans le cerveau, le PD123,177 dans le tissu surrénal et le PD123,319 au niveau de l'utérus qui ont des IC_{50} respectivement de 70 nM, 66 nM et 34 nM. Ces résultats sont atteints grâce à la présence d'un aromatique espacé de l'hétérocycle, d'un groupe électrodonneur en position 4 et d'une stéréochimie définie *S* pour

[89] Bovy, P.R. ; Reitz, D.B. ; Collins, J.T. ; Chamberlain, T.S. ; Olins, G.M. ; Corpus, V.M. ; McMahon, E.G. ; Palomo, M.A. ; Koepke, J.P. ; Smits, G.J. ; McGraw, D.E. ; Gaw, J.F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 101-110.
[90] Ashton, W.T. ; Cantone, C.L. ; Chang, L.L. ; Hutchins, S.M. ; Strelitz, R.A. ; MacCoss, M. ; Chang, R.S.L. ; Lotti, V.J. ; Faust, K.A. ; Chen, T.B. ; Bunting, P. ; Schorn, T.W. ; Kivlighn, S.D. ; Siegl, P.K.S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 591-609.
[91] Dhanoa, D.S. ; Bagley, S.W. ; Chang, R.S.L. ; Lotti, V.J. ; Chen, T.B. ; Kivlighn, S.D. ; Zingaro, G.J. ; Siegl, P.K.S. ; Chakravarty, P.K. ; Patchett, A.A. ; Greenles, W.J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3738-3742.
[92] Levy, B.I. *Am. J. Hyp.* **2005**, *18*, 134S-141S.

la fonction acide[93].

D'autres composés agissent comme des antagonistes mixtes, ils inhibent à la fois les récepteurs AT_1 et AT_2. Leurs structures ont conservé la partie biphényle mais diffèrent, notamment, au niveau de la partie hétérocyclique.

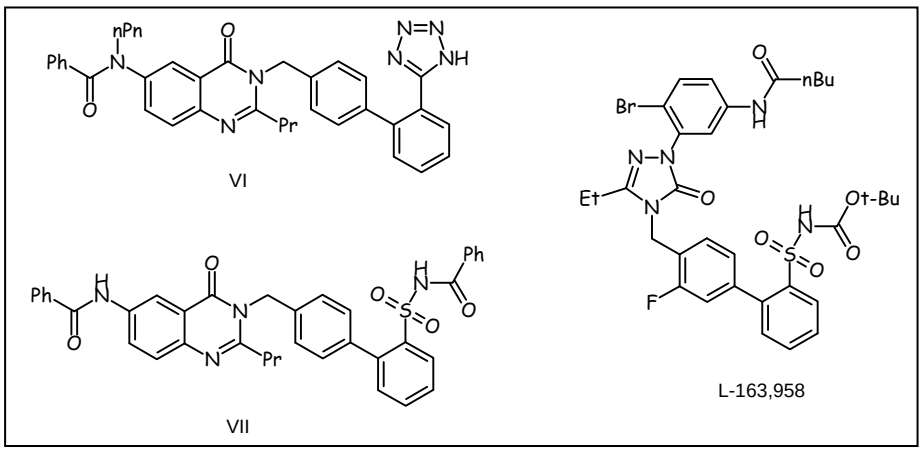


Figure 16 : Les antagonistes mixtes

Les premiers (Figure 16) portent un noyau quinazoline substitués de façon analogue, seuls des changements s'opèrent au niveau des chaînes alkyles. Les groupements pentyle, porté par l'azote, et tétrazole de **VI**[94, 95] induisent une IC_{50} de 1,5 nM pour le récepteur AT_1 et une IC_{50} de 0,7 nM pour l'AT_2. Le composé **VII**[95], par contre, perd une certaine affinité pour le récepteur AT_2. En effet, la perte du substituant de l'azote et l'introduction d'un sulfonamide confèrent une IC_{50} de 1,0 nM pour l'AT_1 et 16,0 nM pour l'AT_2.
Un autre noyau la triazolinone, de l'antagoniste L-163,958[96], interagit avec le récepteur AT_1 par des liaisons hydrogène. Les groupements éthyle et brome sont logés dans la poche hydrophobe de l'AT_1 et la chaîne butyle dans celle de l'AT_2. D'autres liaisons hydrogène entre l'amide et l'AT_2 ainsi que la présence d'un fluor, qui favorise l'absorption orale, contribuent à une bonne inhibition. Enfin, le sulfonamide crée des interactions ioniques avec l'AT_1. La stabilité induite par cette molécule L-163,958 conduit ainsi à des IC_{50} de 0,16 nM pour l'AT_1 et 0,12 nM pour l'AT_2.

La mixité permet d'obtenir de très bons antagonistes des récepteurs AT_1 et AT_2. La cascade enzymatique, déclenchée par l'angiotensine II, est alors bloquée permettant une diminution de la pression artérielle et donc de l'hypertension. Nous verrons par la suite, un autre processus d'inhibition de l'angiotensine, qui interviendra en amont de sa synthèse. Intéressons-nous maintenant à de très puissants vasoconstricteurs, les endothélines.

---

[93] Bankley, C.J. ; Hodges, J.C. ; Klutchko, S.R. ; Himmelsbach, R.J. ; Chucholowski, A. ; Connolly, C.J. ; Neergaard, S.J. , Van Nieuwenhze, M.S. ; Sebastian, A. ; Quin, J. III ; Essenburg, A.D. ; Cohen, D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3248-3260.
[94] Laszlo, S.E. ; Quagliato, C.S. ; Greenlee, W.J. ; Patchett, A.A. ; Chang, R.S.L. ; Lotti, V.J. ; Chen, T.B. ; Scheck, S.A. ; Faust, K.A. ; Kivlinghn, S.S. ; Schorn, T.S. , Zingaro, G.J. ; Siegl, P.K.S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3207-3210.
[95] Laszlo, S.E. ; Glinka, T.W. ; Greenlee, W.J. ; Ball, R. ; Nachbar, R.B. ; Prendergast, K. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6(8)*, 923-928.
[96] Chang, L.L. ; Ashton, W.T. ; Flanagan, K.L. ; Chen, T.B. ; O'Malley, S.S. ; Zingaro, G.J. ; Kivlighn, S.D. ; Siegl, P.K.S. ; Lotti, V.J. ; Chang, R.S.L. ; Greenlee, W.J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3741-3758.

III.4.7. Les endothélines

III.4.7.1. Généralités et biosynthèse des endothélines

Au début des années 1980, Furchgott et Zawadzki[20] découvrent une substance dérivée de l'endothélium, l'oxyde nitrique (EDRF) qui provoque une relaxation des cellules du muscle lisse sous-jacent. Plus tard, en 1985, Hickey et ses collaborateurs[97] reportent l'existence du précurseur de NO comme un agent vasoconstricteur issu de cellules endothéliales bovines, l'endothéline[98]. Sa purification et son identification[99], en 1987, caractérisent ce peptide de 21 acides aminés comme le plus puissant vasoconstricteur de l'organisme. Il existe sous trois isoformes ET-1 la plus étudiée et la plus connue, ET-2 et ET-3. Chacune est caractérisée par la présence de deux ponts disulfures intramoléculaires reliant quatre cystéines et diffère de l'ET-1 respectivement par deux et six acides aminés.

Les trois endothélines sont produites à partir de trois gènes distincts[100] situés sur le chromosome 6 pour l'ET-1, le 1 pour l'ET-2 et le 20 pour l'ET-3. Ceux-ci codent pour les précurseurs prépro-endothélines (prépro-ETs) qui sont soumis à un processus enzymatique commun, que nous allons détailler dans la suite (Schéma 10).
Ce précurseur inactif, la **prépro-endothéline**, constituée de plus de 200 acides aminés est clivée par une endopeptidase afin d'en soustraire la séquence signal.
La **pro-endothéline** (196 acides aminés) ainsi formée subit l'action d'une endopeptidase spécifique, la furine[101], pour conduire à la **big-endothéline**.
Ce peptide intermédiaire de 37 à 41 acides aminés s'hydrolyse en **endothéline** active. Cette étape prépondérante est catalysée par une famille de métallo-peptidases, les enzymes de conversion de l'endothéline (ECEs). Les clivages entre le tryptophane (W) et la valine (V) amènent à l'ET-1 et l'ET-2 et entre le tryptophane (W) et l'isoleucine (I) à l'ET-3.

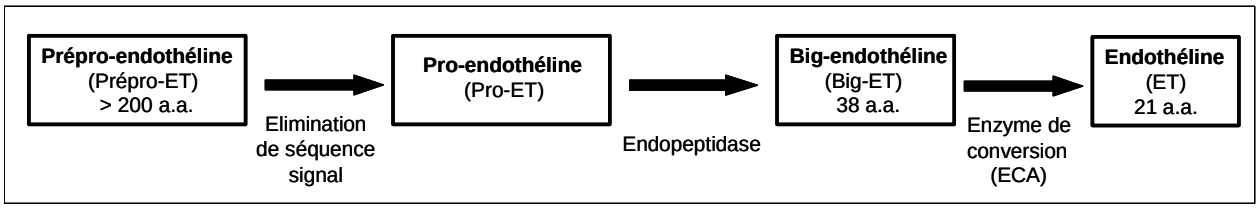


Schéma 10 : Biosynthèse de l'endothéline

Les endothélines sont présentes dans de nombreux tissus et cellules et leur expression varie selon leur localisation. L'ET-1 est situé dans les cellules endothéliales, les myocytes cardiaques et les cellules vasculaires des muscles lisses. L'ET-2 est présente au niveau du tissu intestinal et l'ET-3, quant à elle, dans le cerveau. Cette diversité assure au système ET de nombreuses fonctions qui s'expriment par l'interaction entre le peptide et ses récepteurs ET_A,

[97] Hickey, K.A. ; Rubanyi, G. ; Paul, R.J. ; Highemith, R.F. *Am. J. Physiol.* **1985**, *248*, C550-C556.
[98] Kavanagh, M. *Implication potentielle du système endothéline dans la physiopathologie de la hernie diaphragmatique congénitale*, thèse de l'Université de Laval, Laval, **janvier 2004**, France.
[99] Yanagisawa, M. ; Kurihara, H. ; Kimura, S. ; Tomobe, Y. ; Kobayashi, M. ; Mitsui, Y. ; Yazaki, Y. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Nature* **1988**, *332*, 411-415.
[100] Inoue, A. ; Yanagisawa, M. ; Kimura, S. ; Kasuya, Y. ; Miyauchi, T. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 2863-2867.
[101] Denault, J.B. ; Claing, A. ; D'Orléans-Juste, P. ; Sawamura, T. ; Kido, T. ; Masaki, T. ; Leduc, R. *FEBS Lett.* **1995**, *362*, 276-280.

ET_B.

III.4.7.2. Récepteurs cellulaires de l'endothéline

Deux types de récepteurs humains[102] ET_A (427 résidus) et ET_B (442 résidus) ont été séquencés et clonés. Ils diffèrent l'un de l'autre par leur affinité aux différentes endothélines. La stimulation de l'ET_A est plus intense par l'ET-1 et l'ET-2 que par l'ET-3[103]. Le récepteur ET_A est localisé dans les cellules musculaires lisses et provoque divers effets comme la vasoconstriction, la bronchoconstriction et la prolifération du muscle lisse.
Le second récepteur ET_B se lie de manière équipotente avec chaque isoforme et se retrouve dans les cellules endothéliales principalement mais aussi dans les muscles lisses. Il génère une vasodilatation ainsi qu'une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'ET_A et l'ET_B appartiennent à la famille des récepteurs heptahélicaux couplés à une protéine G, ici $Gq_{/11}$. La cascade enzymatique[75], déclenchée après la fixation de $Gq_{/11}$ sur le récepteur, a été décrite précédemment pour l'angiotensine. Brièvement, dès que le récepteur est activé, trois phospholipases A_2, C et D entrent en jeu. La C produit l'IP3, déphosphoryle l'acide phosphatidique, issu de la phospholipase D, et donne le DAG. L'IP3, en mobilisant le calcium cytoplasmique, entraîne des effets inotropes positifs cardiaques de longue durée. Le DAG active la protéine kinase C qui agit sur l'augmentation de la pression et le remodelage vasculaire (croissance cellulaire cardiaque et musculaire). La phospholipase A_2 produit l'acide arachidonique, précurseur de la prostacycline (PGI_2).

De part sa localisation dans l'endothélium, un second rôle est attribué au récepteur ET_B. Il stimule la libération de facteurs vaso-relaxants comme le monoxyde d'azote et la prostacycline (PGI_2) qui induisent une vasodilatation dans les cellules musculaires lisses.

Un troisième élément, correspondant à la stimulation de l'endothélium par des forces de cisaillement, intervient dans la régulation de l'ET. L'augmentation du débit sanguin entraîne une diminution de sa production et inversement[1].

Le schéma ci-dessous illustre les effets vasculaires de l'endothéline.

[102] (a) Arai, H. ; Hori, S. ; Aramori, I. ; Ohkubo, H. ; Nakanishi, S. *Nature* **1990**, *348*, 730-732.
(b) Sakurai, T. Yanagisawa, M. ; Takuma, Y. ; Miyazaki, H. ; Kimura, S. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Nature* **1990**, *348*, 732-735.
[103] Dussaule, J.C. ; Boffa, J.J. ; Tharaux, P.L. ; Fakhouri, F. ; Ardaillou, R. ; Chatziantoniou, C. *Actualités Néphrologiques*, ed.Flammarion Médecine-Sciences, **2000**.

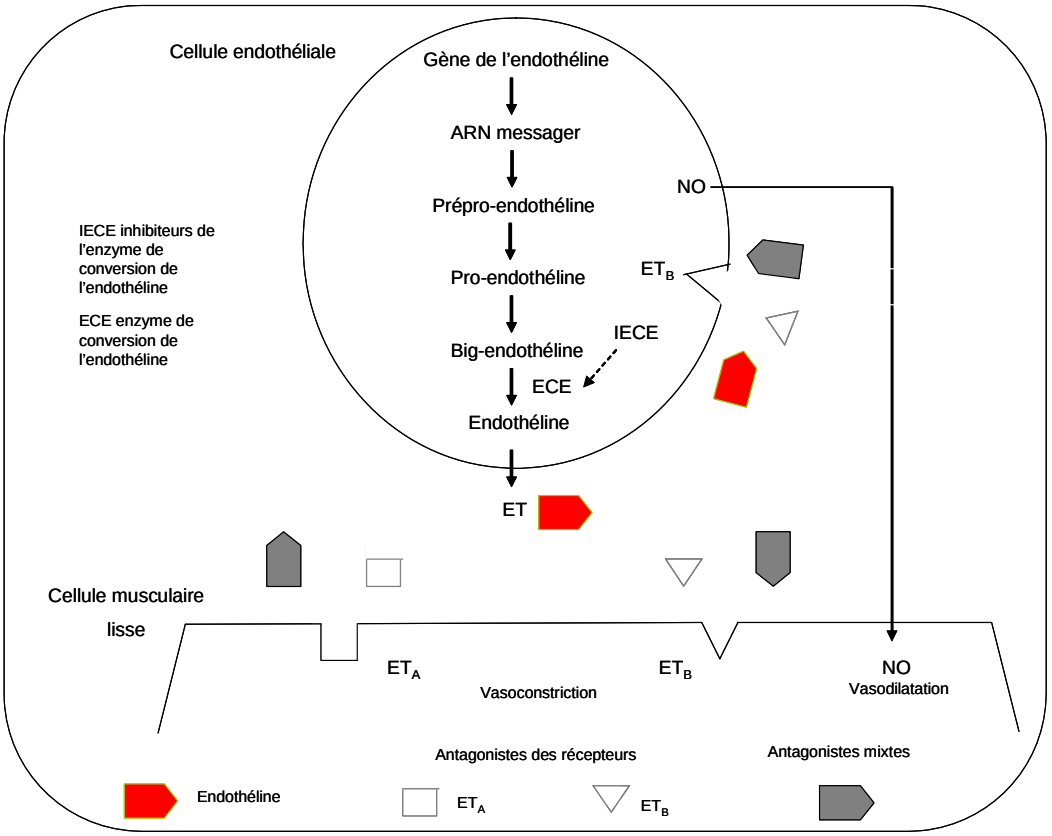


Schéma 11 : Effets de l'endothéline lors de la liaison à ses récepteurs

L'activité résultante de cette activation est globalement une vasoconstriction. Afin de réduire l'hypertension occasionnée, l'usage d'antagonistes des récepteurs ET_A, ET_B s'avère indispensable pour remédier à la fixation de l'ET-1 (la plus représentée dans les cellules endothéliales).

III.4.7.3. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1

Les antagonistes[104] empêchent la fixation du ligand spécifique sur leur récepteur. Certains sont sélectifs de l'ET_A ou de l'ET_B et d'autres se lient aux deux, ce sont les antagonistes mixtes. Parmi les différents types existant nous distinguons les peptidiques dont la structure est proche de la molécule d'endothéline ET-1 et les non peptidiques.

- **Les antagonistes peptidiques**

Les antagonistes sélectifs du récepteur ET_A peuvent avoir une structure cyclique, comme le BQ-123[105] (Figure 17) décrit par le groupe Banyu. Il inhibe l'ET-1 avec une IC_{50} de 6,7 nM (ovaire d'hamster) pour l'ET_A et une bonne sélectivité (IC_{50} = 16 µM pour l'ET_B). Le second, le BQ518[106], est également un cycle à cinq chaînons et diffère au niveau d'un seul acide aminé. La D-valine est remplacée par une D-2-(2-thiényl)glycine ce qui permet d'atteindre

[104] Blakeney, J.S. ; Reid, R.C. ; Le, G.T. ; Fairlie, D.P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2960-3041.
[105] Tayag, E.C. ; Jeng, A.Y. ; Savage, P. ; Lehmann, J.C. *Eur. J. Phatrmacol.* **1996**, *300*, 261-265.
[106] Fukami, T. ; Nagase, T. ; Fujita, K. ; Hayama, T. ; Niiyama, K. ; Mase, T. ; Nakajima, S. ; Fukuroda, T. ; Saeki, T. , Nishikibe, M. , Ihara, M. ; Yano, M. ; Ishikawa, K. *J. Med Chem.* **1995**, *38*, 4309-4324.

une IC_{50} de 3,0 nM.

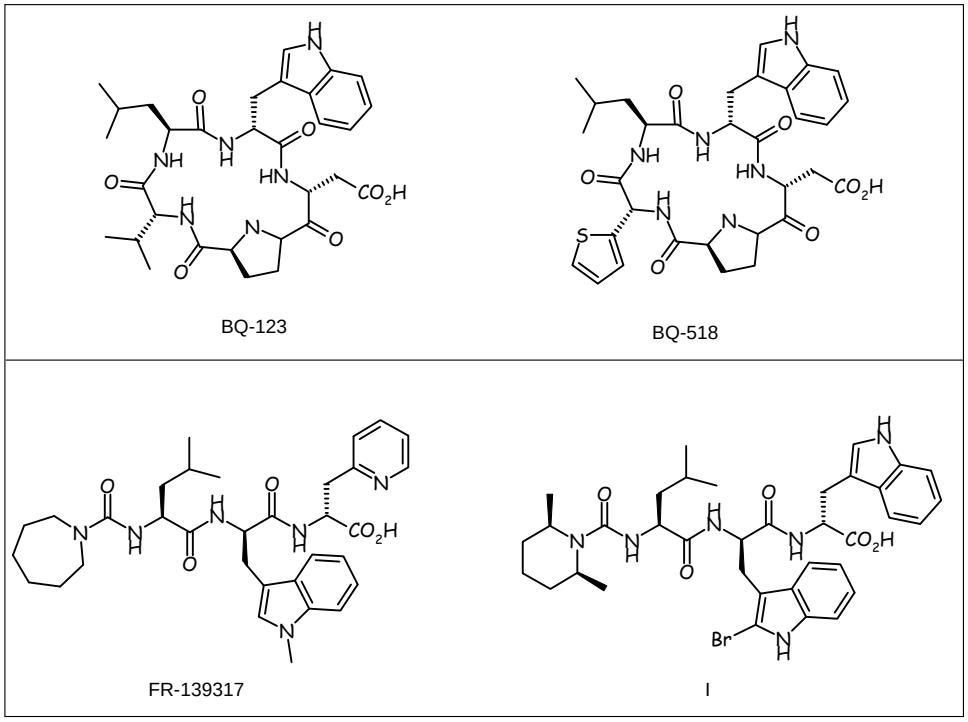


Figure 17 : Les antagonistes sélectifs du récepteur ET_A

D'autres, acycliques, ont dans le cas du composé I[107] et du FR-139317[108] deux acides aminés communs la leucine et le tryptophane. Le N-terminal est inclut dans un cycle à 6 pour l'un et à 7 pour l'autre respectivement. Une autre différence est observée dans la troisième chaîne du tripeptide où le tryptophane est remplacé par une pyridine substituée en position 2 (FR-139317). Ces divergences confèrent une meilleure inhibition au FR-139317 puisque son IC_{50} est de 1,0 nM pour l'ET_A (7,0 μM pour l'ET_B) contre 6,7 nM (1,1 μM pour l'ET_B) pour le composé **I**.

Les antagonistes des récepteurs ET_B ont une très bonne affinité pour leur récepteur et sont très sélectifs.

[107] Fukami, T. ; Yamakawa, T. ; Niiyama, K. ; Kojima, H. ; Amano, Y. ; Kanda, F. ; Ozaki, S. ; Fukuroda, T. ; Ihara, M. ; Yano, M. ; Ishikawa, K. *J. Med Chem.* **1996**, *39*, 2313-2330..
[108] Aramori, I. ; Nirei, H. ; Shoubo, M. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 127-131.

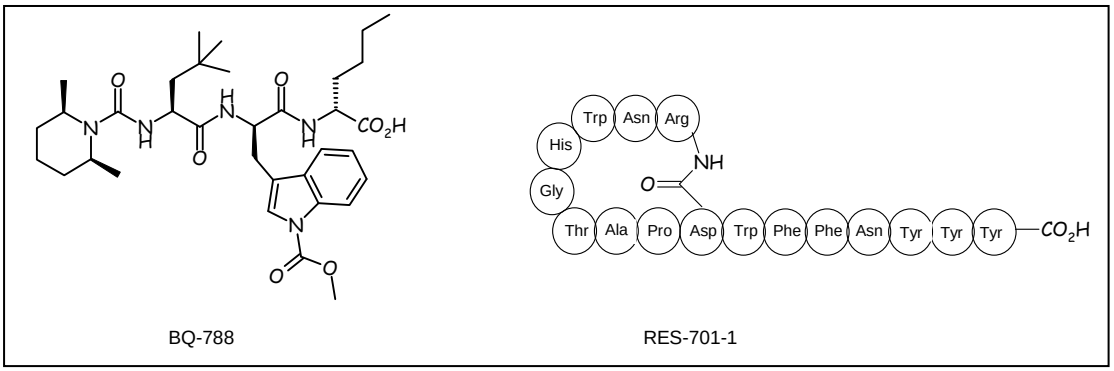


Figure 18 : Les antagonistes sélectifs du récepteur ET_B

Le tripeptide BQ-788[109] (Figure 18) a une IC_{50} de 0,9 nM pour l'ET_B et 18 µM (membrane de porc) pour l'ET_A. Il provient de quelques modifications réalisées sur un antagoniste de l'ET_A. L'une d'elle correspond au remplacement du troisième acide aminé Trp du composé **I** par une chaîne butyle[110].
Le RES-701-1[111], quant à lui, inhibe l'ET_B avec une IC_{50} de 10 nM et n'a pas d'effet sur l'ET_A. Ce peptide naturel est issu de la fermentation d'un *Streptomyces*.

Les antagonistes mixtes se lient à la fois aux récepteurs ET_A et ET_B. Les trois hexapeptides[112] PD 142893, PD 145065 et PD 156252 présentent des caractéristiques communes qui ont été développées à partir de la structure de l'endothéline-1 (Figure 19).

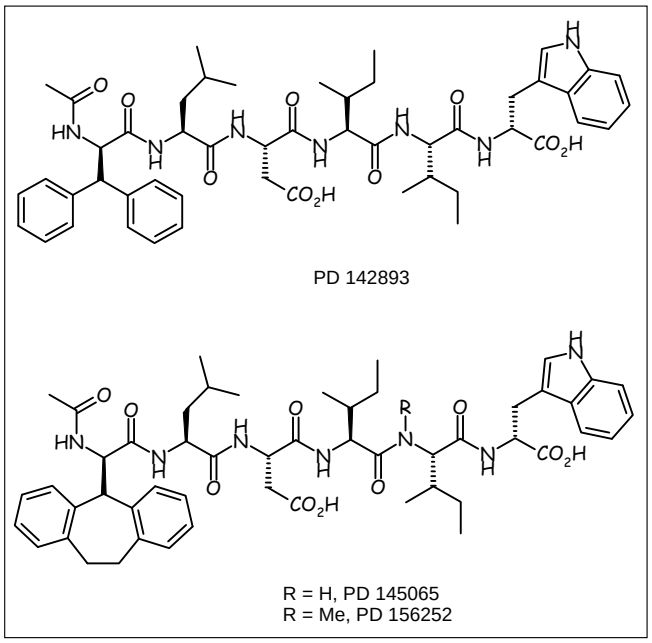


Figure 19 ; Les antagonistes peptidiques mixtes

[109] Okada, M. ; Nishikibe, M. *Cardiovascular Drug Rev.* **2002**, *20(1)*, 53-66.
[110] Ishikawa, K. ; Ihara, M. ; Noguchi, K. ; Mase, T. ; Mino, N. ; Saeki, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 4892-4896.
[111] Morishita, Y. ; Chiba, S. ; Tsukuda, E. *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 269-275.
[112] Cody, W.L. ; He, J. X. ; Reily, M.D. ; Haleen, S. J. ; Walker, D. M. ; Reyner, E.L. ; Stewart, B.H. ; Doherty, A.M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2228-2240.

L'acétylation de l'amine terminal, la présence d'amino-acides D-aromatiques, la stéréochimie L du tryptophane en position 21 et le carboxylate du C terminal améliorent par dix l'affinité de l'antagoniste. Ceci amène a des IC_{50} de 58 nM pour l'ET_A, 130 nM pour l'ET_B et 4,0 nM pour l'ET_A, 15 nM pour l'ET_B respectivement pour les deux premiers composés. Le troisième est *N*-méthylé en position 20 ce qui impose une configuration cis entre les deux isoleucines et qui contribue à augmenter son pouvoir inhibiteur. Des IC_{50} de 1,0 nM pour l'ET_A et 40 nM pour l'ET_B sont atteintes.

Ces antagonistes peptidiques ont de bonnes affinités pour leurs récepteurs mais subissent des protéolyses enzymatiques. Ainsi, des antagonistes non peptidiques sont alors synthétisés afin de contrer la fixation de l'ET-1 et éviter leur détérioration biologique.

- **Les antagonistes non peptidiques**

Les antagonistes spécifiques de l'ET_A peuvent avoir des structures très différentes.

Le composé tricyclique[113] **II** (Figure 20) est substitué de telle façon qu'il présente une IC_{50} de 0,19 nM pour l'ET_A (récepteur de rat) et 120 nM pour l'ET_B (récepteur de cochon). Le groupe *p*,*m*-méthylènedioxy en position 2 de configuration *R*, le proton de l'acide carboxylique, la double liaison et l'isoproxy en position 6 contribue à une bonne affinité pour l'ET_A. Le *p*-anisyle en position 4 joue un rôle central puisqu'il oriente l'antagoniste dans le site actif du récepteur.

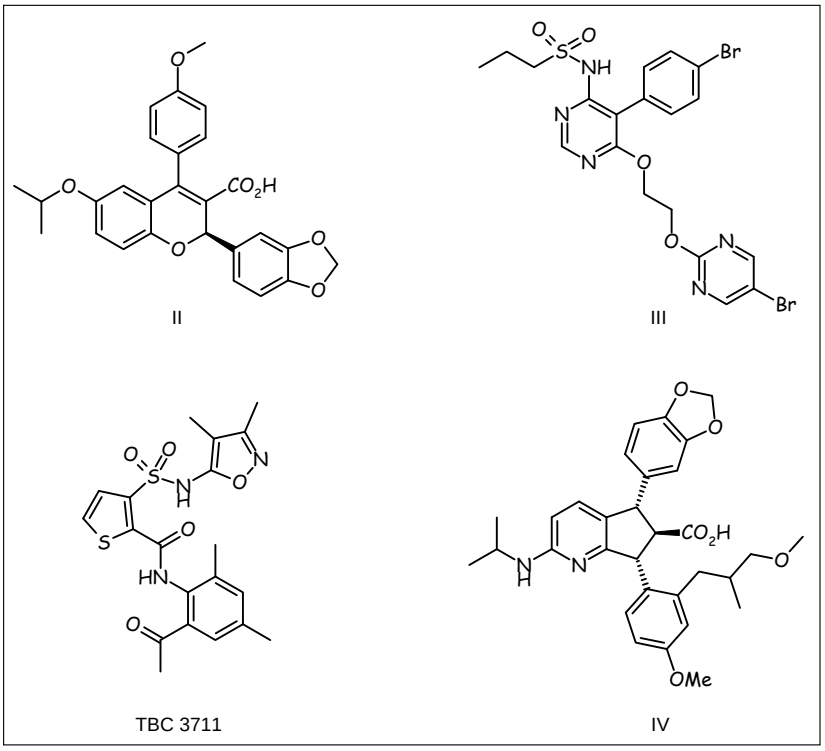


Figure 20 : Les antagonistes sélectifs du récepteur ET_A

[113] Ishizuka, N. ; Matsumura, K. ; Sakai, K. ; Fujimoto, M. ; Mihara, S. ; Yamamori, T. *J.Med. Chem.* **2005**, *45*, 2041-2055.

Dans les sulfonamides, le composé **III**[114]**,** caractérisé par un noyau pyrimidine, a une IC_{50} de 0,46 nM pour l'ET_A (humain) et > 1,0 µM pour l'ET_B (ovaire de hamster). Dans cette famille, le TBC3711[115] est très sélectif de l'ET_A avec une IC_{50} de 0,08 nM et présente une bonne biodisponibilité orale. Trois cycles le caractérisent, l'anilide, substitué en position 2, 4 et 6 par un acétyle et deux méthyles respectivement, le thiophène et le 3,4-diméthylisoxazole. Ce composé a été développé en phase clinique I (2004).
Le composé **IV** est un dérivé cyclopenteno[1,2-*b*]pyridine[116] et inhibe l'ET_A avec une IC_{50} de 0,01 nM contre 25 nM pour l'ET_B. Une telle affinité est générée grâce au groupement 3-méthoxy-2-méthylpropyl en position 6 du cycle aromatique.

Deux structures vont être présentées dans le cas des antagonistes de l'ET_B (Figure 21).

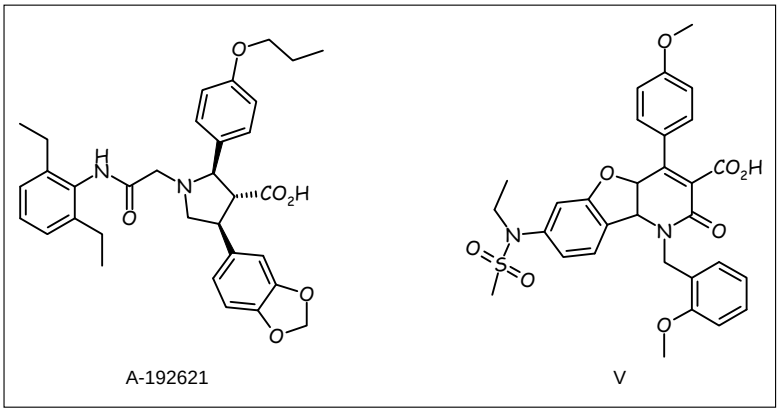


Figure 21 : Les antagonistes du récepteur ET_B

Le dérivé pyrrolidine A-192621[117] possède un carbonyle sur la chaîne amide qui intervient dans une liaison hydrogène. Ceci permet alors d'orienter le 2,6-diéthylacétanilide dans la poche hydrophobe. Le 2-propoxyphényle contribue également à la sélectivité et à l'affinité de l'ET_B qui sont confirmées par une IC_{50} de 6,4 nM (humain, 8,2 µM pour l'ET_A).
Le composé **V**[118] bloque le récepteur ET_B avec une IC_{50} de 3,6 nM et n'a pas d'effet sur l'ET_A. Le noyau benzofuro[3,2-*b*]pyridine porte en position 1 un phényle, en 2 un benzyle tous deux substitués par un méthoxy et en 7 un *N*-éthylsulfonamide. Ces substituants assurent une bonne affinité avec l'ET_B.

Le premier médicament antagoniste mixte non peptidique est le bosentan[119] (Tacleer®), développé par Hoffmann-La-Roche (Figure 22). Il est caractérisé par un noyau bipyrimidinique et un groupe sulfonamide. Son IC_{50} atteint 6,6 nM pour l'ET_A et 250 nM

[114] Wu, C. *Expert Opin. Ther. Patents* **2006**, *16(10)*, 1337-1345.
[115] Wu, C. ; Decker, E.R. ; Blok, N. ; Bui, H. ; You, T.J. ; Wang, J. ; Bourgoyne, A.R. ; Knowles, V. ; Berens, K.L. ; Holland, G.W. ; Brock, T.A. ; Dixon, R.A.F *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1969-1986.
[116] Takahashi, H. ; Ohtake, N. ; Sakamoto, T. ; Iino, T. ; Kawanishi, N. ; Nakamura, M. ; Yoshizumi, T. ; Niiyama, K. ; Ozaki, S. ; Okada, H. ; Kano, A. ; Takahashi, H. ; Ishii, Y. ; Okada, M. ; Saito, M. ; Sawazaki, Y. ; Hayama, T. ; Nishikibe, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1503-1507.
[117] Geldern, T.W. ; Tasker, A.S. ; Sorensen, B.K. ; Winn, M. ; Szczepankiewicz, B.G. ; Dixon, D.B. ; Chiou, W.J. ; Wang, L. ; Wessale, J.L. ; Adler, A. ; Marsh, K.C. ; Nguyen, B. ; Opgenorth, T.J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3668-3678.
[118] Mederski, W.W.K.R. ; Osswald, M. ; Dorsch, D. ; Christadler, M. ; Schmitges, C.J. ; Wilm, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 619-622.
[119] Harada, H. ; Kazami, J. ; Watanuki, S. ; Tsuzuki, R. ; Sudoh, K. ; Fujimori, A. ; Tanaka, A. ; Tsukamoto, S. ; Yanagisawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49(5)*, 606-612.

pour l'ET_B (humain).

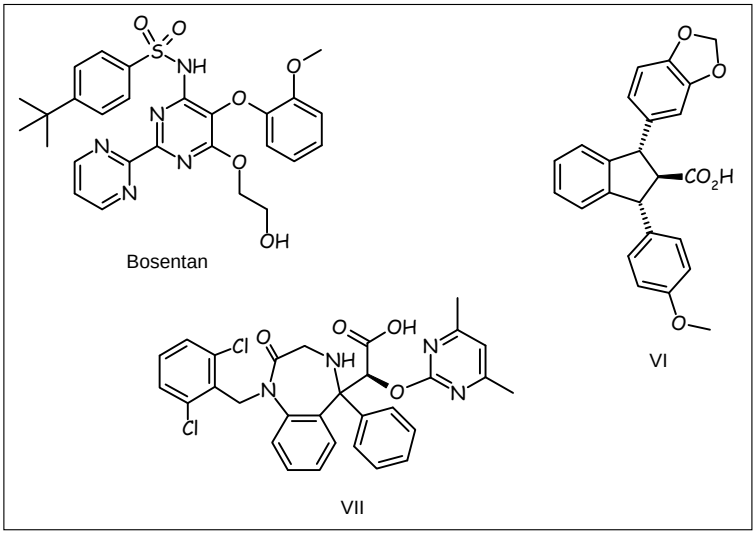


Figure 22 : Les antagonistes mixtes

Le noyau indan du composé **VI**[120] est substitué par le 5,7-diaryl et un acide carboxylique en 6. La structure du cycle principal le rend peu hydrophyle et contribue à sa force d'inhibition de 3,3 nM et 56 nM pour l'ET_A et l'ET_B (artères de lapin).
Le composé **VII**[114], dont la partie centrale est une benzodiazépine, inhibe efficacement les récepteurs ET_A et ET_B avec une IC_{50} de 1,0 nM et 3,0 nM (ovaire de hamster).

Nous avons vu à travers la description d'une vingtaine d'antagonistes plus ou moins actifs et sélectifs comment la fixation de l'endothéline sur ces récepteurs était bloquée.

Une autre stratégie consiste à agir en amont de la biosynthèse et ainsi d'empêcher la formation aussi bien de l'angiotensine que de l'endothéline. Les enzymes de conversion de ces deux peptides sont inhibés et l'angiotensine I comme la big-endothéline ne sont alors plus hydrolysées.

IV. Les enzymes de conversion et leurs inhibiteurs

Les métallopeptidases, constituées en général d'enzymes contenant un atome de zinc catalytique, sont des protéases capables d'hydrolyser une liaison peptidique. Parmi elles, les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA) et de l'endothéline (ECE) sont plus spécifiquement des endoprotéases, c'est-à-dire qu'elles clivent le substrat au sein de sa séquence peptidique. Nous allons, dans cette partie, décrire les deux enzymes de conversion et étudier leur mode d'action.

[120] Niiyama, K. ; Mase, T. ; Takahashi, H. ; Naya, A. ; Katsuki, K. ; Nagase, T. ; Ito, S. ; Hayama, T. ; Hisaka, A. ; Ozaki, S. ; Ihara, M. ; Yano, M. ; Fukuroda, T. ; Noguchi, K. ; Nishikibe, M. ; Ishikawa, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2461-2470.

IV.1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (EC 3.4.15.1, kininase II, dipeptidyl carboxypeptidase) est une exopeptidase membranaire glycoprotéique. Elle possède une seule chaîne polypeptidique avec un ou deux sites actifs N- et C- terminaux qui sont associés à un atome de zinc.
Elle assure d'une part le clivage de l'angiotensine I en angiotensine II, puissant vasoconstricteur octapeptidique, qui stimule l'aldostérone (
Figure 23). Cette libération déclenche la pompe Na^+/ K^+-ATPase entraînant une réabsorption de sodium, d'eau et une sécrétion de potassium. Il en résulte l'augmentation du volume sanguin et donc de la pression artérielle. D'autre part, l'ECA dégrade séquentiellement la bradykinine qui est un agent vasodilatateur et pro-inflammatoire[121].

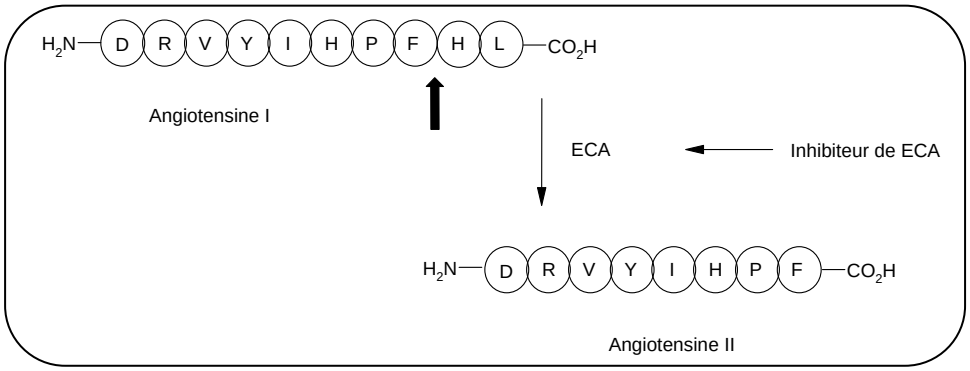


Figure 23 : Clivage de l'angiotensine I par l'ECA

L'ECA existe sous deux formes issues d'un même gène : l'ECA somatique (ECA_P 1309 résidus chez le lapin) et l'ECA germinale testiculaire (ECA_T 737 résidus). L'ECA_P a deux domaines actifs homologues tandis que l'ECA_T un seul. Le C- terminal est identique à 60 % avec celui de l'ECA_T. Le domaine N-terminal, par contre est unique et résiste aux protéolyses et dégradations thermiques[122]. Une certaine stabilité est apportée à ces deux espèces par des N-glycosylations et en plus des O-glycosylations[123] pour l'ECA_T.
L'ECA_P existe sous forme membranaire et soluble ce qui explique sa localisation dans plusieurs tissus. Elle est présente dans la paroi vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses), l'épithélium rénal, intestinal et en grande partie au niveau de l'endothélium pulmonaire où elle exerce sa fonction.
Un second gène codant pour l'ECA 2 a été identifié en 2000[124]. Cette enzyme est une carboxypeptidase (exopeptidase) qui possède un seul site catalytique et une séquence identique à 42 % avec celle de l'ECA. Elle est localisée dans l'épithélium rénal et l'endothélium des vaisseaux coronaires et rénaux. Ces différences donnent une spécificité différente à l'ECA 2 par rapport à l'ECA[125].

---

[121] Ramchandran, R. ; Sen, I. *Biochemistry* **1995**, *34*, 12645-12652.
[122] Corradi, H.R. ; Schwager, S.L.U. ; Nchinda, A.T. ; Sturrock, E.D. ; Acharya, K.R. *J. Mol. Biol.* **2006**, *357*, 964-974.
[123] Kasturi, S. ; Jabbar, A. ; Sen, G.C. ; Sen, I. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6228-6234.
[124] Donoghue, M. ; Hsieh, F. ; Baronas, E. ; Godbout, K. ; Gosselin, M. ; Stagliano, N. ; Donovan, M. ; Woolf, B. ; Robison, K. ; Jeyaseelan, R. ; Breitbart, R.E. ; Acton, S. *Circ. Res.* **2000**, *87(5)*, E1-9.
[125] Guy, J.L. ; Jackson, R.M. ; Acharya, K.R. ; Sturrock, E.D. ; Hooper, N.M. ; Turner, A.J. *Biochemistry* **2003**, *42*, 13185-13192.

IV.2. L'enzyme de conversion de l'endothéline

L'enzyme de conversion de l'endothéline (EC 3.4.24.71) est une endopeptidase qui est liée à la membrane cellulaire et qui ne présente qu'un seul domaine transmembranaire. L'ECE existe sous trois formes l'ECE-1, l'ECE-2 et l'ECE-3.
Le gène[126] codant pour l'ECE-1 donne naissance à quatre isoformes après son épissage[127]. Elles ont le même domaine catalytique, présent sous forme d'un dimère relié par un pont disulfure[128], du côté C-terminal. Leurs régions *N*-terminales cytosoliques diffèrent et en affecte leur répartition subcellulaire. En effet, les ECE-1a, ECE-1c et l'ECE-1d, localisés sur la surface des cellules, ont une activité extracellulaire. Quant à l'ECE-1b, il est près du réseau Golgien dans le milieu intracellulaire. L'ECE-1 a été isolé pour la première fois au niveau des poumons de rat[128]. Son domaine de distribution est très large, les cellules endothéliales, épithéliales, les muscles lisses[129] et il s'exprime davantage que l'ECE-2.
Le gène de l'ECE-2[130] est cloné à partir du cortex de bovin et présente 59 % d'homologie avec l'ECE-1. Son activité est optimum à pH acide (pH = 5,5) et justifie sa localisation dans les compartiments acides comme le réseau Golgien. Le clivage de la big-ET en endothéline est assuré par les deux enzymes intracellulaires l'ECE-1b et l'ECE-2 dans les voies sécrétrices (Figure 24).

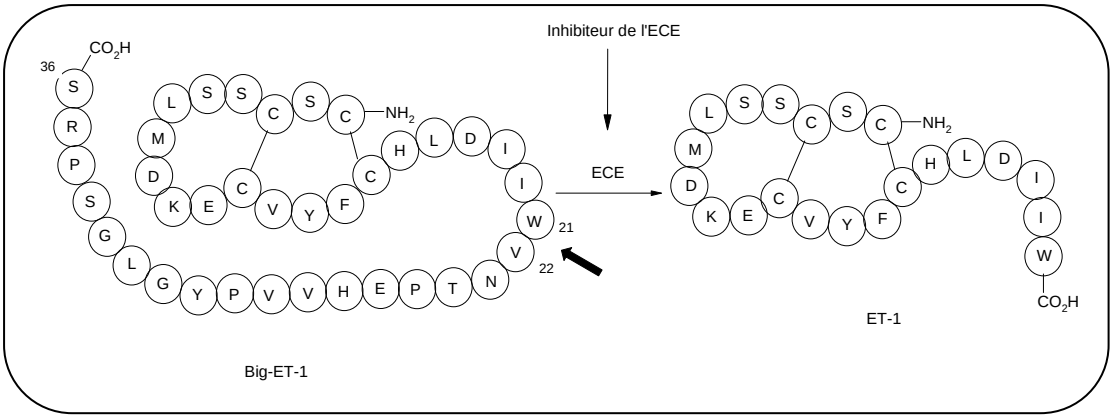


Figure 24 : Clivage de la big-ET-1 par l'ECE

L'ECE-3[131], purifiée à partir d'iris bovin[132], est spécifique de la big-ET-3. L'ECE-3 est active à pH = 6,6 mais ne semble pas localisée au niveau des cellules endothéliales.

L'ECA et l'ECE ont chacune leur spécificité mais agissent comme les enzymes appartenant à la famille des métalloprotéases. Nous allons voir comment leur site catalytique est coordiné à l'atome de zinc et la façon dont il clive les précurseurs angiotensine I et big-endothéline.

[126] Xu, D. ; Emoto, N. ; Giaid, A. ; Slaughter, C. ; Kaw, S. ; deWit, D. ; Yanagisawa, M. *Cell*. **1994**, *78*, 473-485.
[127] Muller, L. ; Barret, A. ; Etienne, E. ; Meidan, R. ; Valdenaire, O. ; Corvol, P. ; Tongard, C. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278(1)*, 545-555.
[128] Barnes, K. ; Brown, C. ; Turner, A.J. *Hyperyension* **1998**, *31*, 3-9.
[129] Korth, P. ; Bohle, R.M. ; Corvol, P. ; Pinet, F. *J. Histochem. Cytochem.* **1999**, *47(4)*, 447-461.
[130] Emoto, N. ; Yanagisawa, M. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270(25)*, 15262-15268.
[131] Russell, F.D. ; Davenport, A.P. *Circ. Res.* **1999**, *84*, 891-896.
[132] Hasegawa, H. ; Hiki, K. ; Sawamura, T. , Aoyama, T. , Okamoto, Y. ; Miwa, S. ; Shimohama, S. ; Kimura, J. Masaki, T. *FEBS Lett.* **1998**, *428*, 304-308.

IV.3. Le mode d'action de ces métalloprotéases

A partir de la cristallisation de la carboxypeptidase A et de la thermolysine (TLN), Mattews B. a proposé un mécanisme d'action pour ces métalloenzymes[133] (Figure 25). L'EPN (endopeptidase neutre) a permis, de son côté, d'établir la séquence du site catalytique HExxH où H est une histidine, E l'acide glutamique et x les acides aminés du ligand. Le schéma ci-dessous présente le fonctionnement d'une métalloprotéase à zinc. Nous considérons ici l'ECA désignant l'ECA_P et l'ECE-1.

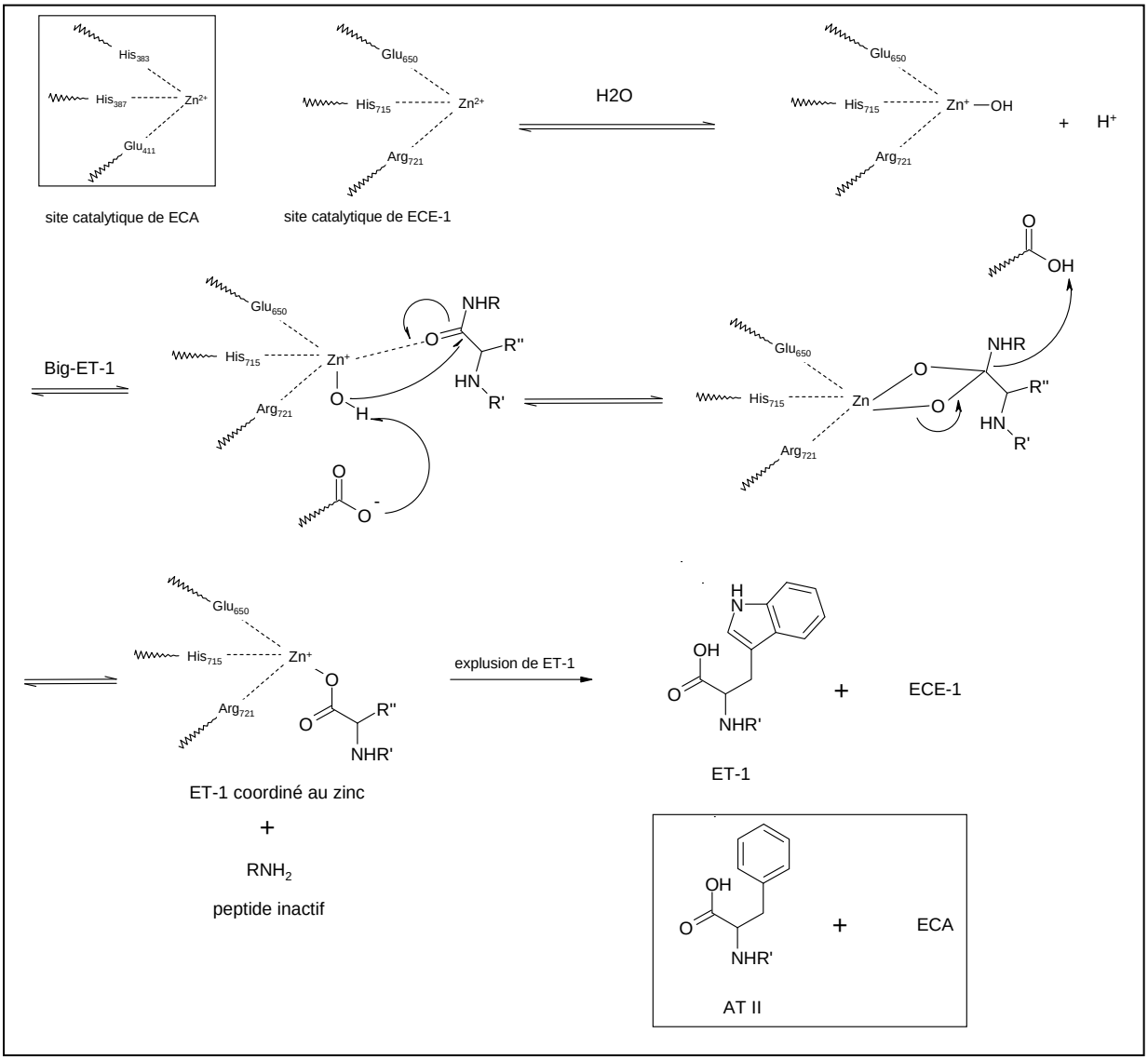


Figure 25 : Mode d'action d'une métalloprotéase à zinc

Le zinc est lié à trois acides aminés Glu^{650}, His^{715}, Arg^{721} pour l'ECE-1 et His^{383}, His^{387}, Glu^{411} pour l'ECA[134]. Il active une molécule d'eau par sa quatrième liaison et sa cinquième permet d'affaiblir la liaison peptidique en chélatant le carbonyle. Toutes ces étapes sont équilibrées sauf la dernière qui libère deux métabolites l'AT II ou l'ET-1 et un peptide inactif.

[133] Roques, B.P. *L'actualité chimique* **2003**, 85-90.
[134] Ramanathan, N. ; Schwager, S.L.U. ; Sturrock, E.D. ; Acharya, K.R. *Nature* **2003**, *421*, 551-554.

Précédemment, l'étude des antagonistes des récepteurs AT II et ET-1 avait conduit à une inhibition de l'angiotensine II et de l'endothéline-1 après leur formation. D'autres inhibiteurs existent et agissent directement sur les enzymes de conversion. Cette stratégie évite, notamment, une accumulation des produits issus de la biosynthèse.
Nos travaux de recherches se sont portés sur la synthèse de ces inhibiteurs IECA et IECE. Le paragraphe suivant en détaille quelques-uns décrits dans la littérature.

IV.4. Les inhibiteurs de l'ECA et de l'ECE

Les inhibiteurs de l'ECE et de l'ECA constituent une classe thérapeutique originale qui agit dans la régulation de l'hémodynamique. Des variations de la concentration extracellulaire et/ ou circulante des peptides endogènes sont observées. Ces agents thérapeutiques récents (1970) prennent une part importante dans le traitement de l'hypertension, principalement. En effet, les contraintes structurales, imposées par le site catalytique, laissent présager l'obtention de composés spécifiques et donc d'inhibiteurs efficaces contre cette pathologie.
Une démarche rationnelle est nécessaire pour mener à bien le développement de molécules sélectives. Leur recherche présente une première contrainte liée à la présence du zinc. En effet, elles doivent être coordinées au métal par un ou plusieurs atomes pour conduire à des inhibiteurs puissants. Les groupements chélatants du zinc pourront être un thiol, un acide carboxylique, hydroxamique, phosphonique, phosphoramide. Ces composés nécessitent également différentes voies de synthèse stéréospécifiques puisque les produits finaux ne doivent présenter qu'une seule configuration spatiale avec des centres chiraux définis, souvent nombreux.
Les inhibiteurs sélectifs de l'ECA et de l'ECE seront présentés en premier puis les mixtes et enfin les triples. Ceux totalement non sélectifs, comme l'EDTA ou le 2,3-dimercapto-1-propanol, qui inhibent toute métalloprotéase sans distinction, ne seront pas développés.

IV.4.1. Les inhibiteurs sélectifs de l'ECA

IV.4.1.1. Issus du milieu naturel

Parmi ces inhibiteurs, nous pouvons citer le composé A (Figure 26) qui est un flavonoïde[135] extrait du *Sedum sarmentosum*. Cette substance est contenue dans les plantes du genre *Sedum*, localisées dans les régions de l'Est de l'Europe. Les flavonoïdes exercent une action physiologique et sont en parti responsables des bienfaits de l'alimentation sur la santé. Des études épidémiologiques et expérimentales établissent que l'apport d'un complément en flavonoïdes améliore d'autant la protection contre les maladies cardiovasculaires.

[135] (a) Oh, H. ; Kang, D.G. ; Kwon, J.W. , Kwon, T.O. ; Lee, S.Y. ; Lee, D.B. ; Lee, H.S. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27(12)*, 2035-2037.
(b) Loizzo, M.R. ; Said, A. ; Tundis, R. ; Rashed, K. ; Statti, G.A. ; Hufner, A. ; Menichini, F. *Phytother. Res.* **2007**, *21*, 32-36.

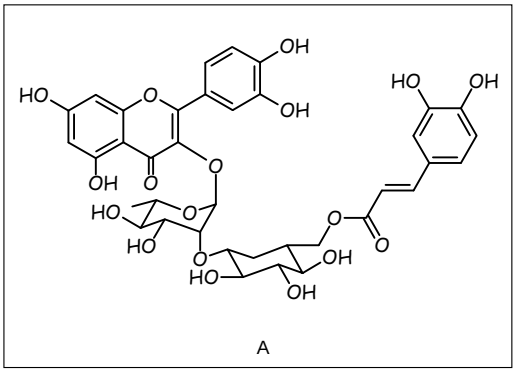


Figure 26 : Inhibiteur naturel de l'ECA

Le polyphénol A présente une IC_{50} de 158 µM qui lui confère une bonne activité inhibitrice. Le groupement carbonyle du substrat est coordiné au zinc, il est alors polarisé et sujet à une attaque nucléophile. Les nombreux hydroxyles aromatiques se chélatent également au métal et forment ainsi des complexes dans le site actif de l'enzyme.
Ces inhibiteurs ont des effets antioxydants et leur mécanisme biologique semble être associé à l'action de l'oxyde nitrique.

IV.4.1.2. Peptidiques

Des inhibiteurs peptidiques, comme les hydrolysates, proviennent de crevettes marines *Acetes chinensis*[136] digérées par une protéase le *Bacillus* sp. SM98011. Le **peptide B** présentant la chaîne suivante [Phe-Cys-Val-Leu-Arg-Pro] possède une IC_{50} de 12,3 µM. Lorsque cet hexapeptide est soumis à la digestion enzymatique *in vivo*, il se clive et conduit au dipeptide RP [Arg-Pro]. Cette lyse est bénéfique puisque le RP descend à une IC_{50} de 0,39 µM, soit 30 fois moins par rapport au peptide d'origine. La présence de la proline favorise la résistance aux protéolyses et évite la dégradation *in vivo*. Ce dipeptide, malgré une inhibition encore assez élevée par rapport aux non peptidiques, a des propriétés intéressantes pour bloquer l'action de l'ECA.

IV.4.1.3. Non-peptidiques

En 1977, le captopril[133] démontre l'inhibition de l'ECA et ainsi la diminution de la pression artérielle par l'arrêt de la biosynthèse de l'angiotensine II. Cette découverte a joué un rôle important en pharmacologie. En effet, ce composé, avec une IC_{50} de 3,0 nM, présente une très bonne activité. Sa structure (Figure 27) est constituée d'une pyrrolidine, d'un groupement thiol et d'un acide carboxylique. L'atome de soufre et le carbonyle contribuent à l'affinité du captopril pour l'enzyme, en se chélatant au zinc.

[136] He, H.L. ; Chen, X.L. ; Sun, C.Y. ; Zhang, Y.Z. ; Zhou, B.C. *J. Pept. Sci.* **2006**, *12*, 726-733.

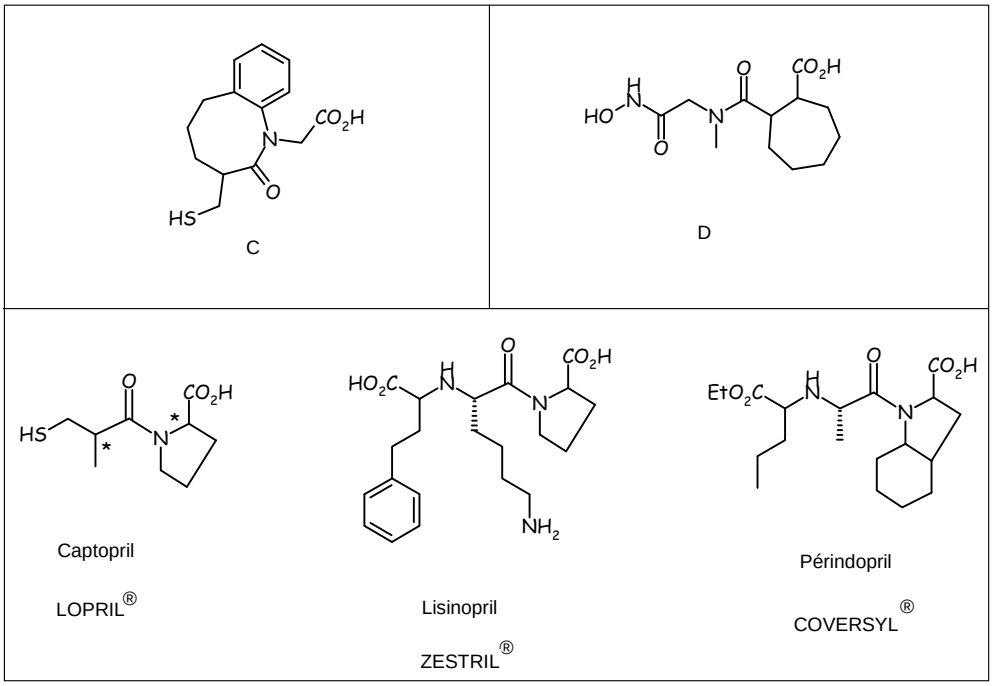


Figure 27 : Les inhibiteurs non peptidiques de l'ECA

Une seconde molécule[137] (composé C) présentant les mêmes caractéristiques que précédemment, à l'exception du cycle azoté, a une IC_{50} de 4,0 nM. L'introduction d'une benzazocine ajoute une contrainte cyclique qui permet d'avoir une inhibition similaire à celle du composé de référence.
D'autres composés, où le thiol terminal est remplacé par un groupe hydroxamique[138] (composé D), présente une meilleure inhibition, une IC_{50} de 10 µM contre 7,0 nM (rat), respectivement. Le résidu acide 2-cyclométhylène, la stéréochimie cis, la configuration *S* pour le centre C1 et *R* pour C2 sont aussi responsables de l'affinité obtenue.
Des structures dérivant du modèle de départ, comme le périndopril[139] et le lisinopril[140], améliorent encore les résultats avec des IC_{50} de 1,5 nM et 0,1 nM. Leurs structures ont en commun un acide carboxylique, un centre asymétrique de configuration *S* mais diffèrent par un bicycle azoté pour le premier et une pyrrolidine pour le second. Ces particularités en font les meilleurs inhibiteurs de cette série.

[137] Fournié-Zaluski, M.C. ; Gonzalez, W. ; Turcaud, S. ; Pham, I. ; Roques, B.P. ; Michel, J.B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 4072-4076.
[138] Turbanti, L. ; Cerbai, G. ; Di Bugno, C. ; Giorgi, R. ; Garzelli, G. ; Criscuoli, M. ; Renzetti, A.R. ; Subissi, A. ; Bramanti, G. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 699-707.
[139] (a) Pascard, C. ; Guilheim, J. ; Vincent, M. ; Rémond, G. ; Portevin, B. ; Laubie, M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34(2)*, 663-669.
(b) Rao, D.R. ; Kankan, R.N. *Brevet GB2395195* **2004**.
[140] Lagunin, A.A. ; Gomazkov, O.A. ; Filimonov, D.A. ; Gureeva, T.A. ; Dilakyan, E.A. ; Kugaevskaya, E.V. ; Elisseeva, Y.E. ; Solovyeva, N.I. ; Poroikov, V.V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3326-3332.

IV.4.2. Les inhibiteurs sélectifs de l'ECE

IV.4.2.1. Issus du milieu naturel

La molécule polyaromatique oxygénée[141] est isolée de la fermentation du *Streptosporangium roseum*, trouvé dans les sols du Tateyama au Japon. Ce composé WS79089B (Figure 28) est commercialisé sous forme de sels par Fujisawa.

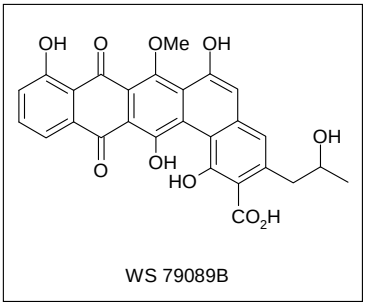


Figure 28 : Inhibiteur naturel de l'ECE

Cet inhibiteur est sélectif vis-à-vis de l'EPN puisque son IC_{50} est de 140 nM contre >100 µM pour l'endopeptidase neutre. Les nombreuses fonctions hydroxyles peuvent servir de pinces pour chélater le zinc et ainsi augmenter la force de liaison de la molécule.

IV.4.2.2 Peptidiques

Les inhibiteurs peptidiques[142] ont une structure proche de celle de la big-ET-1. En effet, le simple changement de configuration de l'acide aminé L en D transforme le substrat en inhibiteur. Ainsi, le peptide [D-Val^{22}]-big-ET-1 (16-38) présente une IC_{50} de 280 µM. Une autre modification, comme le remplacement de la valine par la phénylalanine, conduit au [Phe^{22}]-big-ET-1 (19-37), ce qui améliore l'inhibition avec une IC_{50} de 3,5 µM.

IV.4.2.3. Non-peptidiques

En 1999, le dérivé sulfhydryle E[143] (Figure 29) donne lieu à un brevet déposé par Novartis. Ce composé chélate le zinc au niveau du soufre et de l'acide carboxylique. La chaîne propyle terminale contribue à son activité (IC_{50} = 11 nM) puisque son analogue isopropyle (CGS 30084) a une IC_{50} moins bonne de 77 nM.

[141] Tsurumi, Y. ; Fujie, K. ; Nishikawa, M. ; Kiyoto, S. ; Okuhara, M. *J. Antibiotics* **1994**, *48(2)*, 169-174.
[142] Jeng, A.Y. ; De Lombaert, S. *Current Pharma. Design* **1997**, *3*, 597-614.
[143] (a) Doggrell, S.A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2004**, *14(5)*, 655-665.
(b) Fink, C.A. ; Moskal, M. ; Firooznia, F. ; Hoyer, D. ; Symonsbergen, D. ; Wei, D. ; Qiao, Y. ; Savage, P. ; Beil, M.E. ; Trapani, A.J. ; Jeng, A.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2037-2039.

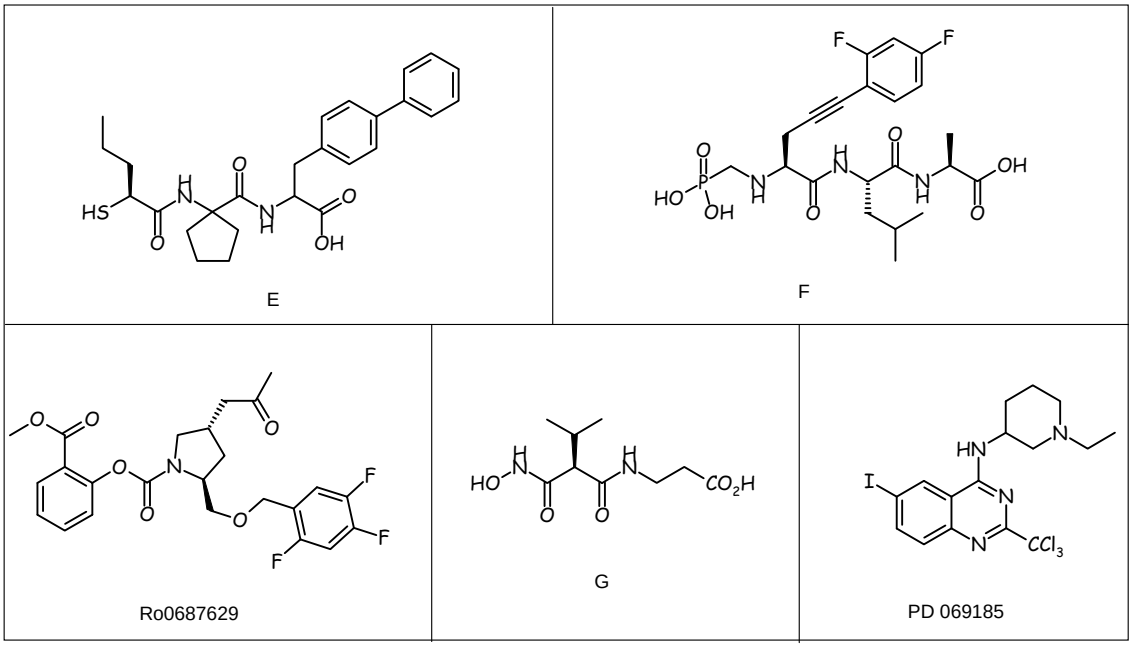


Figure 29 : Les inhibiteurs sélectifs de l'ECE

Le tripeptide aminophosphonate F[144] porte un groupement 2,4-difluoroarylacétylène qui donne une bonne sélectivité, notamment par la présence de fluors, et une leucine qui augmente la puissance de l'inhibiteur. Une IC_{50} de 8,0 nM (humain) est alors obtenue ce qui en fait un bon bloqueur de l'ECE.
Le composé suivant, substitué autour d'une pyrrolidine[143], porte trois atomes de fluor et se chélate au zinc par ses groupements carbonyles. Cette prodrogue Ro0687629 a été brevetée par Hoffmann-La Roche qui évalue son IC_{50} à 1,1 nM.
L'acide hydroxamique G[142] a le meilleur pouvoir inhibiteur de cette série avec une IC_{50} de 0,01 nM.
Enfin une quinazoline[145] est présentée ici car elle possède une structure très différente des molécules décrites précédemment. La PD 069185 inhibe l'ECE avec une IC_{50} de 900 nM et chélate le zinc grâce à ses atomes d'azote. Des modifications sont nécessaires sur ces composés afin de gagner en affinité. Celles-ci ont été étudiées par G. Lavecchia au cours de sa thèse[146].

IV.4.3. Les inhibiteurs non sélectifs mixtes

Plusieurs peptidases peuvent participer au contrôle d'une voie peptidergique, c'est pour cette raison que le concept d'inhibiteurs mixtes a été développé. Dans ce cas, une même molécule est capable d'inhiber deux enzymes, en l'occurrence l'ECA et l'ECE. Nous allons étudier trois types d'inhibiteurs ECA/ EPN, ECE/ EPN et ECA/ ECE que nous détaillerons par la suite.

---

[144] Wallace, E.M. ; Moliterni, J.A. ; Moskal, M.A. ; Neubert, A.D. ; Marcopulos, N. ; Stamford, L.B. ; Trapani, A.J. ; Savage, P. ; Chou, M. ; Jeng, A.Y. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1513-1523
[145] Ahn, K. ; Sisneros, A.M. ; Herman, S.B. ; Pan, S.M. ; Hupe, D. ; Lee, C. ; Nikam, S. ; Cheng, X.M. ; Doherty, A.M. ; Schroeder, R.L. ; Haleen, S.J. ; Kaw, S. ; Emoto, N. ; Yanagisawa, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *243*, 184-190.
[146] Lavecchia, G. *Bicycles hétéro-aromatiques azotés et oxygéno-azotés. Synthèse et évaluation pharmacologique*, thèse de l'Université d'Orléans, **24 octobre 2005**, France.

IV.4.3.1. ECA/ EPN

L'action combinée de ces deux inhibiteurs va permettre de bloquer, d'une part, le vasoconstricteur angiotensine II et de stimuler, d'autre part, l'augmentation du vasodilatateur, le peptide atrial natriurétique (PAN) en diminuant sa dégradation enzymatique.
Afin de mieux comprendre le rôle double des inhibiteurs soufrés, le thiorphan[147] (IC_{50} = 4,8 nM) (Figure 30) est pris comme référence pour la composante EPN.

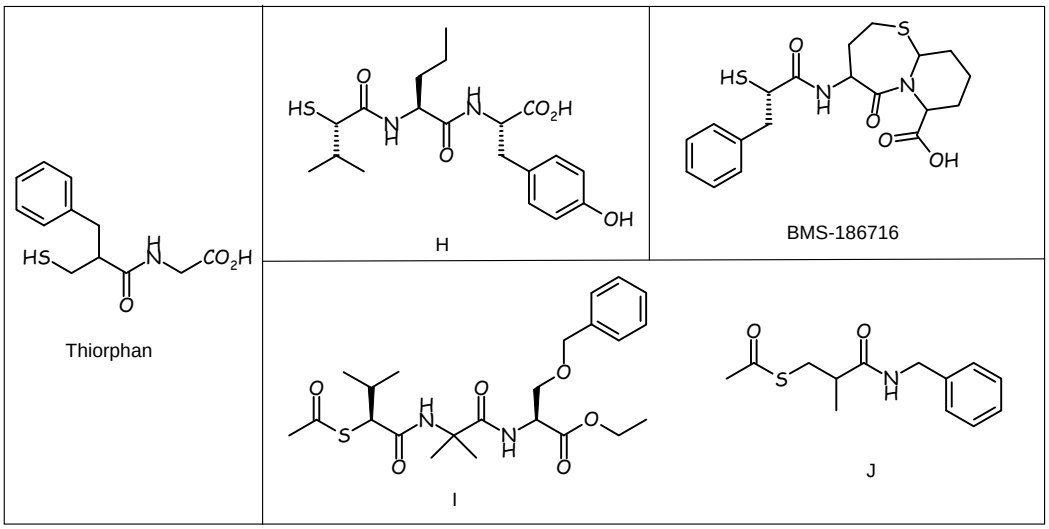


Figure 30 : Les inhibiteurs mixtes ECA/ EPN soufrés

Le premier dérivé H est un mercaptoacyldipeptide[148]. Sa structure contient un groupement sulfhydryle permettant la chélation au métal, une chaîne courte isopropyle de configuration *S* favorable pour le site de l'ECA et un enchaînement d'acides aminés. L'isoleucine et la tyrosine sont contenues dans le domaine hydrophobe, le premier est spécifique de l'ECA et le second de l'ECE. Le résidu cyclique du côté C-terminal réduit le facteur entropique facilitant la fixation de l'inhibiteur. Ces caractéristiques conduisent à des IC_{50} de 0,26 nM pour l'ECA (poumon) et 1,4 nM pour l'EPN (rein).
Les composés thioacétates suivants I[149] et J[140] portent des groupements aromatiques terminaux. Les chaînes alkyles du composé I sont plus nombreuses et ont une stéréochimie définie ce qui tend à une meilleure inhibition. En effet, l'IC_{50} atteint 5,0 nM pour l'ECA et 20 nM pour l'EPN contre 2,0 µM et 20 µM pour la seconde molécule.
L'omapatrilat[150] (BMS-186716) développé par le groupe Bristol-Myers Squibb, est une thiazépinone 7,6-bicyclique. Cet heptacycle se retrouvent dans les inhibiteurs sélectifs de l'ECA, de même pour le groupe benzyle qui est présent sur le thiorphan, sélectif de l'EPN. Ces similitudes laissent présager d'une bonne affinité, confirmée par les IC_{50} de 5,0 nM et 8,0 nM pour l'ECA et l'EPN. Enfin l'acide carboxylique et le sulfhydryle terminaux assurent la chélation au zinc.

[147] De Lombaert, S. ; Erion, M.D. ; Tan, J. ; Blanchard, L. ; El-Chehabi, L. ; Ghai, R.D. ; Sakane, Y. ; Berry, C. ; Trapani, A.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 498-511.
[148] Coric, P. ; Turcaud, S. ; Meudal, H. ; Roques, B.P. ; Fournie-Zaluski, M.C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1210-1219.
[149] Venugopal, J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2003**, *13(9)*, 1389-1409.
[150] Aulakh, G.K. ; Sodhi, R.K. ; Singh, M. *Life Sciences* **2007**, *81*, 615-639.

Le SA 6817[151] (Figure 31) provient du laboratoire Santen. Les deux fonctions acides carboxyliques présentes sur la molécule chélatent le métal et lui assurent une bonne affinité. Cet inhibiteur mixte est également sélectif vis à vis de l'ECE, dont l' IC_{50} est de 0, 91 µM.

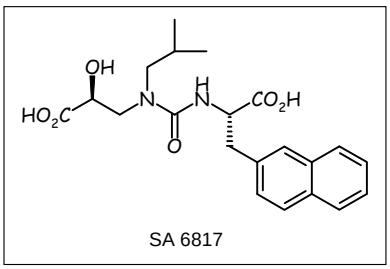


Figure 31 : Un inhibiteur mixte ECA/ EPN

L'acide phosphonique[140] ID 587082 (Figure 32) a une structure différente des précédentes mais qui se rapproche de celle du phosphoramidon, autre inhibiteur de l'EPN, que nous présenterons par la suite. Ce composé est un des rares de cette famille à porter un groupement phosphoré.

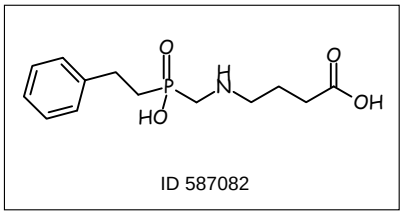


Figure 32 : Un inhibiteur mixte ECA/ EPN phosphoré

Sa très faible inhibition avec une IC_{50} de 2000 µM pour l'ECA et 100 µM pour l'EPN ne le rend pas attractif. Néanmoins, des modulations pourraient être intéressantes à envisager pour améliorer son affinité.

IV.4.3.2. ECE/ EPN

Cet inhibiteur mixte fonctionne de la même façon que précédemment. Il bloque l'action du vasoconstricteur endothéline-1 et stimule le vasodilatateur ANP.

Le composé de référence dans cette famille est le phosphoramidon[152] (Figure 33).

[151] Jeng, A.Y. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, *7(11)*, 1283-1295.
[152] De Lombaert, S. ; Blanchard, L. ; Stamford, L.B. ; Tan, J. ; Wallace, E.M. ; Satoh, Y. ; Fitt, J. ; Hoyer, D. ; Simonsbergen, D. ; Moliterni, J. ; Marcopoulos, N. ; Savage, P. ; Chou, M. ; Trapani, A.J. ; Jeng, A.Y. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 488-504.

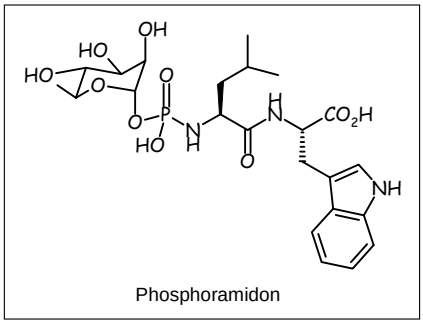


Figure 33 : Composé de référence

Ce phosphoramide inhibe préférentiellement l'EPN avec une IC_{50} de 30 nM et très faiblement l'ECE dont l'IC_{50} est de 1,2 µM. Sa particularité est l'unité rahmnose portée par le phosphore. Un enchaînement des acides aminés leucine et tryptophane, mimes du site de clivage [Trp^{21}-Val^{22}] de la big-ET-1, occupent les domaines hydrophobes de l'enzyme. Cette molécule répond aux mêmes exigences que l'inhibiteur mixte ECA/ EPN, à savoir, une chaîne courte isopropyle et un dérivé cyclique indolique au niveau C-terminal. De nombreuses modifications sont à apporter à cette structure afin d'améliorer l'affinité et la faible durée d'action *in vivo*, en raison de la liaison phosphore-azote facilement hydrolysable.

Le phosphonamide K[142] (Figure 34), développé par le groupe Zambon, subit des changements qui conduisent à une bonne inhibition (IC_{50} = 3,0 nM pour l'ECE et IC_{50} = 6,0 nM pour l'EPN). Le résidu 3,4-dichlorobenzène et le noyau pyrrole remplacent respectivement l'isopropyle et l'indole. Quant au phosphore, il est substitué par une chaîne propyle.

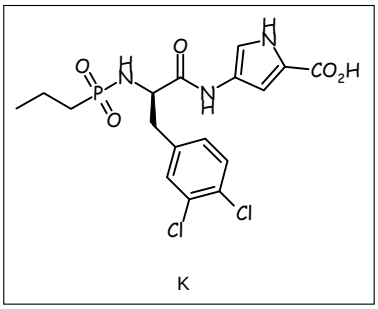


Figure 34 : Un inhibiteur mixte ECE/ EPN phosphoré

Une similitude persiste, cependant, au niveau de la liaison P-N qui diminue l'efficacité de l'inhibiteur.

La stabilité de ces composés peut être améliorée par l'addition d'un pont méthylène, présents dans le CGS 26303[152], le composé L[151] et M[152] (Figure 35).

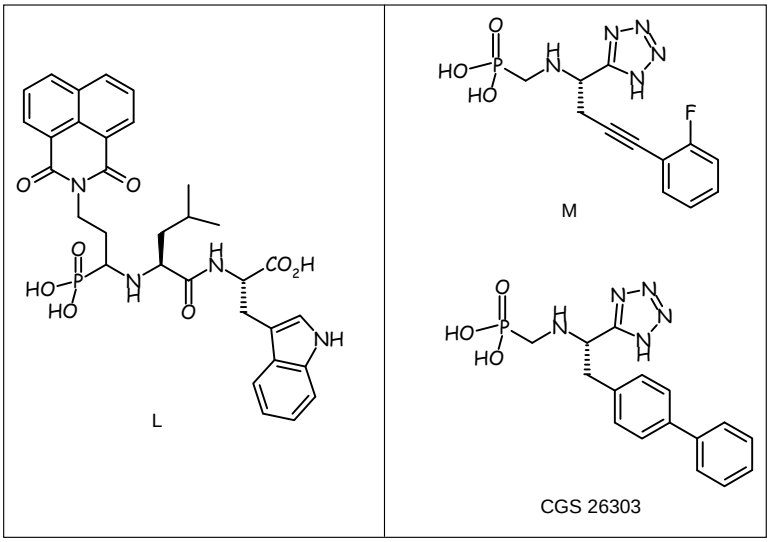


Figure 35 : D'autres inhibiteurs mixtes ECE/ EPN phosphorés

La molécule L, dont la structure est très proche de celle du phosphoramidon, porte un résidu polycyclique en α du phosphore. Son inhibition est faible avec des IC_{50} de 52 nM pour l'ECE et 1,0 μM pour l'EPN.
Le CGS 26303 est constitué d'un groupement biaryle tandis que le composé M présente un 2-fluorophénylacétylène. Cette différence structurale conduit à une IC_{50} de 410 nM pour l'ECE et 0,9 nM pour l'EPN contre 150 nM et 14 nM pour le second inhibiteur. Ces valeurs dénotent d'une meilleure affinité pour ces dérivés mixtes comparativement au modèle.

D'autres composés qui ne contiennent plus de groupes phosphorés se lient au zinc différemment.

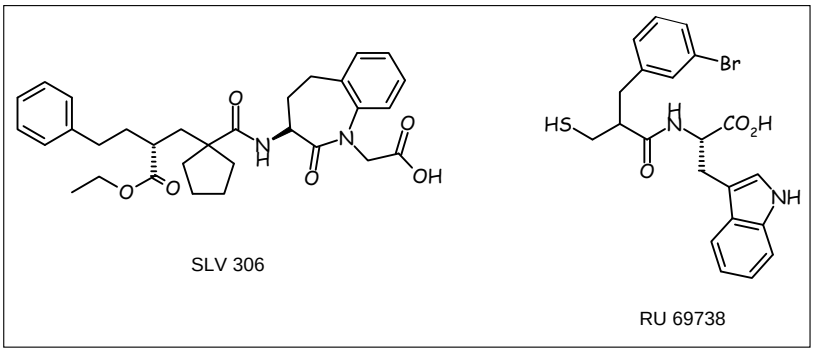


Figure 36 : Les inhibiteurs mixtes carboxyliques et soufrés

Les uns chélatent le métal par l'acide carboxylique et les autres par le groupement sulfhydryle. La structure heptacyclique du SLV-306[153] (Figure 36) est commune à un inhibiteur mixte ECA/ EPN, le BMS-186716 et est spécifique de l'ECE/ EPN grâce à son phénéthyle et son cyclopentane. Le RU 69738[142] est similaire au thiorphan, sélectif de l'EPN, sur lequel un indole C-terminal est greffé. Seule l'IC_{50} de l'ECE est mentionnée et est de 20 nM.

[153] Jeng, A.Y. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4(9)*, 1076-1081.

IV.4. Les inhibiteurs non sélectifs triples

Le contrôle de la pression artérielle est assuré par des peptides antagonistes. L'angiotensine II et l'endothéline-1 sont de puissants vasoconstricteurs tandis que le peptide atrial natriurétique est vasodilatateur. Le développement d'inhibiteurs triples doit contribuer à bloquer le système vasopresseur et à favoriser la durée de vie des vasodilatateurs.

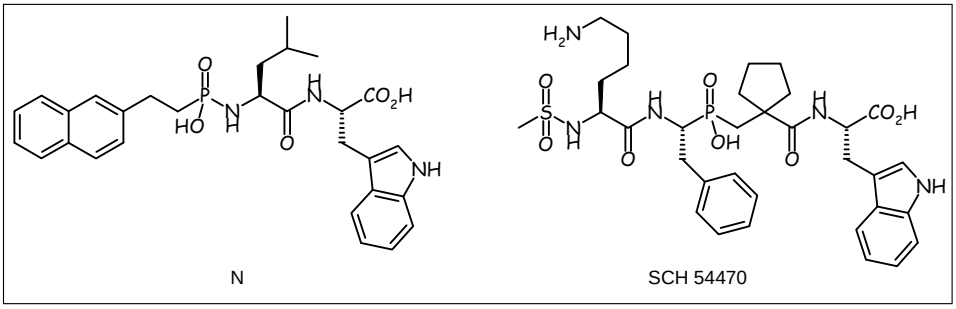


Figure 37 : Les inhibiteurs triples phosphorés

Le phosphonamide N[151] (Figure 37) est caractérisé par une tyrosine C-terminale, une chaîne courte isopropyle et un éthylnaphtalène sur l'atome de phosphore. Ces substituants lui donnent une force d'inhibition assez moyenne (IC_{50} = 380 nM, 100 nM et 20 nM respectivement pour l'ECA, l'ECE et l'EPN).
L'acide phosphonique SCH 54470[154], par contre, présente une très bonne affinité avec des IC_{50} de 2,5 nM, 80 nM et 90 nM pour l'ECA, l'ECE et l'EPN. Ce composé possède plusieurs éléments justifiant son pouvoir inhibiteur triple. La tryptophane est commune à l'ECE/ EPN, le résidu benzyle se retrouve sur le thiorphan et enfin le synthon mercaptoacyle, avec un centre asymétrique de configuration *S*, est caractéristique de l'ECA/ EPN.

Les deux molécules suivantes ont la même propriété, elles chélatent l'atome de zinc par le groupement sulfhydryle et l'acide carboxylique.

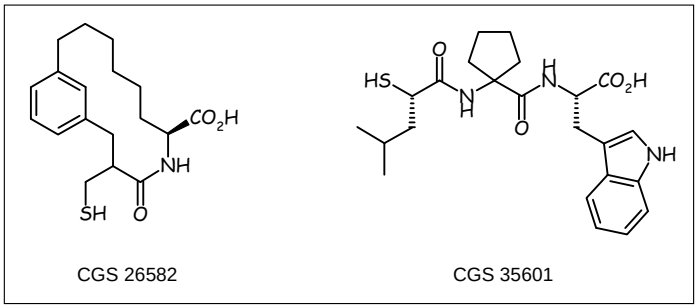


Figure 38 : Les inhibiteurs triples soufrés

Le CGS 26582[154] (Figure 38) macrocyclique a une structure très différente des composés précédents. Ses IC_{50} de 175 nM, 620 nM et 4,0 nM pour l'ECA, l'ECE et l'EPN ont des valeurs moyennes, comparables à celles du phosphoramide N. Le second CGS 35601[155]

[154] Inguimbert, N. ; Coric, P. ; Poras, H. ; Meudal, H. ; Teffot, F. ; Fournié-Zaluski, M.C. ; Roques, B.P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1477-1486.
[155] Daull, P. ; Benrezzak, O. ; Arsenault, D. ; Pheng, L.H. ; Blouin, A. ; Cayer, J. ; Beaudoin, M. ; Belleville, K. ; Sirois, P. ; Nantel, F. ; Jeng, A.Y. ; Battistini, B. *Am. J. Hypertension* **2005**, *18*, 1606-1613.

présente une excellente inhibition dans cette série puisque les IC_{50} sont de 22 nM, 2,0 nM et 55 nM pour l'ECA, l'ECE et l'EPN respectivement.

V. Nos objectifs

La combinaison des inhibiteurs mixtes ECA/ EPN et ECE/ EPN, en vue de synthétiser de nouveaux composés ECA/ ECE, est le but principal de cette thèse. Nous cherchons à bloquer uniquement les peptides vasoconstricteurs, l'angiotensine II et l'endothéline-1, sans provoquer la stimulation du peptide atrial natriurétique. Le développement de ces nouveaux inhibiteurs mixtes s'inscrit dans une démarche de traitements des maladies cardiovasculaires et notamment l'hypertension. Par analogie avec les différents composés décrits ci-dessus, l'élaboration de diverses structures a été envisagée (Figure 39).

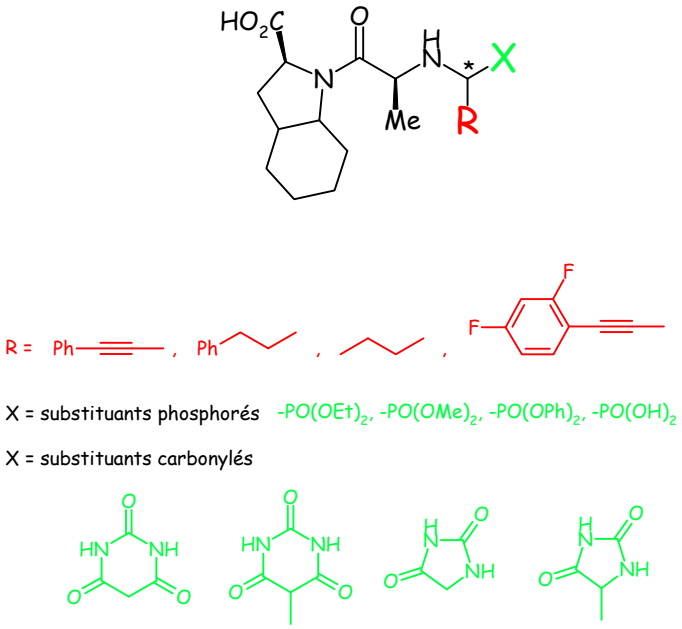


Figure 39 ; Structure des inhibiteurs mixtes potentiels

Tout d'abord, nous allons tenter de synthétiser des dérivés phosphorés du type acide phosphonique. Différentes chaînes, situées en α du phosphore, vont être greffées afin de connaître l'activité et l'affinité de ces composés pour l'ECA et l'ECE.

Dans un second temps, nous nous affranchissons de la composante phosphorée au profit de résidus cycliques. Un acide barbiturique puis une hydantoïne sont proposés comme substituants de la chaîne alkyle qui, elle, reste identique. Les premières molécules obtenues seront testées, afin d'évaluer les effets engendrés de ces modulations.

PARTIE 1

DERIVES PHOSPHORES : CONCEPTION, SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE

INTRODUCTION

Dans l'introduction générale, les inhibiteurs mixtes les plus connus ECA/ EPN et ECE/ EPN sont décrits. Un traitement par ce premier type d'inhibiteur (ECA/ EPN) engendre une augmentation du taux d'endothéline-1 qui peut se révéler néfaste. Quant aux inhibiteurs du second type (ECE/ EPN), ils présentent également une affinité diminuée mais, cette fois-ci, due à la production d'angiotensine II qui n'est pas bloquée. Leur action est combinée à celle de l'EPN qui hydrolyse le peptide natriurétique atrial responsable d'effets vasodilatateurs. En analysant plus précisément chaque inhibiteur, nous nous rendons compte que ces combinaisons ne sont pas les plus appropriées. En effet, afin de réduire la pression artérielle, la formation des peptides vasoconstricteurs endothéline-1 et angiotensine II doit être interrompue. Ainsi, un troisième inhibiteur mixte ECA/ ECE devrait davantage répondre à ces attentes en évitant des contre-régulations. La structure d'un de ces nouveaux inhibiteurs (Figure 40) ainsi que son activité, est présentée dans la littérature[156]. Son pouvoir inhibiteur est très bon puisque les IC_{50} atteignent 1,4 nM à la fois pour l'ECA et l'ECE.

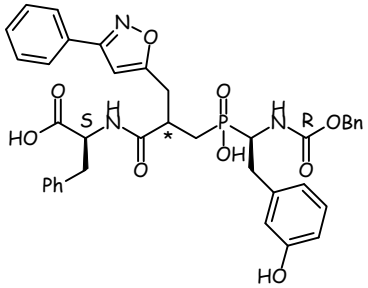


Figure 40 : Inhibiteur mixte ECA/ ECE

Afin de mieux comprendre les exigences conformationnelles, nous allons voir comment l'inhibiteur mixte interagit avec le site actif de l'enzyme[143] (Figure 41).

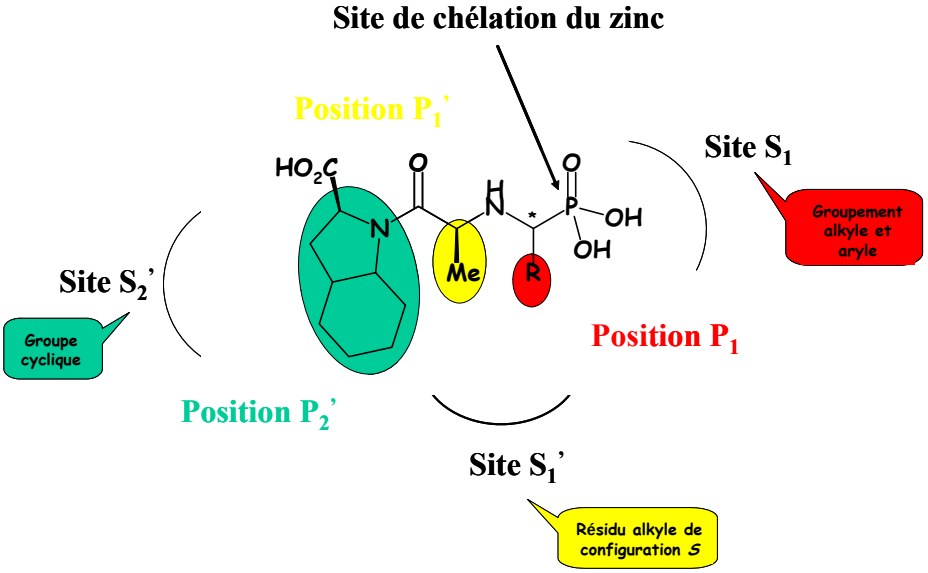


Figure 41 : Inhibiteur mixte potentiel dans le site actif de l'enzyme de conversion

[156] Dive, V. ; Jullien, N. ; Scalbert, E. ; Yiotakis, A. ; Makaritis, A. *Brevet WO2006092495* **2006** ; *Chem. Abstr.* 2006, 145 : 315104.

Des groupements alkyle ou aryle du type phénylacétylène, phénéthyle, propyle occupent la position P_1 situé dans le site S_1. Celui-ci renferme également le dihydroxyphosphoryl qui assure la chélation au zinc. Cet atome de phosphore (V) confère une bonne stabilité aux composés en adoptant une géométrie tétraédrique à l'état de transition[157]. Ce rôle, comme nous le verrons dans la partie suivante, peut être rempli par d'autres fonctions chimiques. En position P_1', un résidu de configuration *S* est nécessaire[158]. Il correspond souvent à un acide aminé comme ici l'alanine qui est située dans le site S_1'. La dernière position P_2' se dote d'un amide dont la chaîne bicyclique est propre au site S_2'.

La structure des inhibiteurs cibles ayant maintenant été définie, nous allons procéder à leur synthèse. Cette partie s'articulera en trois chapitres consacrés tout d'abord à la série phénylacétylène puis à l'addition d'une chaîne phénéthyle et enfin aux dérivés propyles.

Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs en série phénylacétylène

L'objectif de ce chapitre est de rapporter la conception et la synthèse d'inhibiteurs phosphorés contenant le motif phénylacétylène. De nombreuses méthodes sont envisagées pour introduire ce groupement.

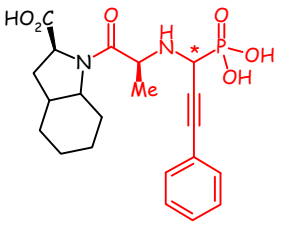


Figure 42 : Structure de référence

La structure proposée (Figure 42), du type aminophosphonate, contient un enchaînement de deux acides aminés : l'alanine et un dérivé de la proline. Le résidu phénylacétylène est positionné en α du phosphore. Nous nous intéresserons dans un premier temps à la synthèse du squelette représenté en rouge ci-dessus.

I. Synthèse du diester phosphoré à partir du *N*-(hydroxyméthyl)-phthalimide

La construction du squelette insaturé, en rouge sur la molécule de référence, peut être envisagée selon trois voies différentes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La première (en vert) débute avec le *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide puis se poursuit sur l'amine libre. La seconde (en rouge) est directement accessible au départ de la L-alanine benzylée. La troisième (en bleu), quant à elle, consiste à additionner le groupement phénylpropargyle avant de déprotéger l'amine.

[157] Hirschmann, R. ; Yager, K.M. ; Taylor, C.M. ; Witherington, J. ; Sprengeler, P.A. ; Phillips, B.W. ; Moore, W. ; Smith, A.B. III *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8177-8190.
[158] Smith, A. B. ; Yager, K. M. ; Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10879-10888.

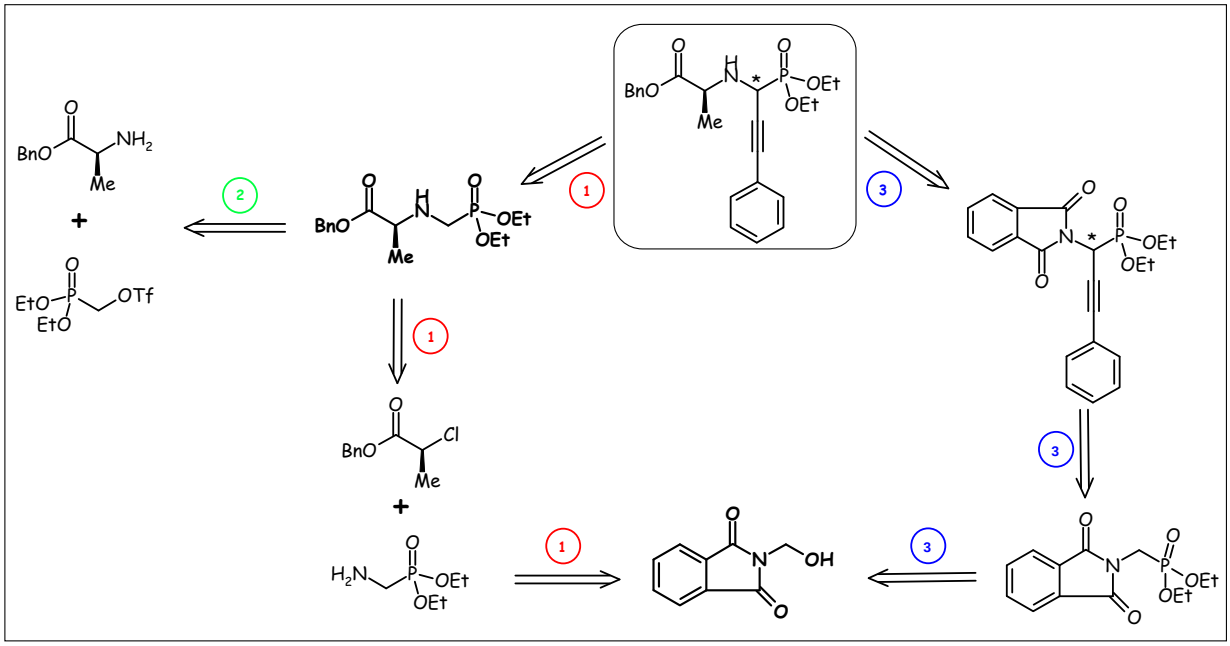


Schéma 12 : Rétrosynthèse

I.1. Synthèse du diéthyl(aminométhyl)phosphonate à partir du *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide

I.1.1. Description bibliographique

D'après les travaux de Hirschmann[157], une première voie de synthèse est proposée en partant du *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide (Schéma 13). Ce composé est activé par du tribromure de phosphore puis le composé attendu est obtenu avec un rendement de 80 %. Le dérivé bromé est ensuite substitué, par voie thermique, avec le triéthylphosphite selon la réaction d'Arbuzov. Le (phthalimidométhyl)phosphonate intermédiaire, obtenu avec un rendement de 81 %, est déprotégé par l'hydrate d'hydrazine, libérant ainsi le diéthyl(aminométhyl)phosphonate qui est un composé peu stable.

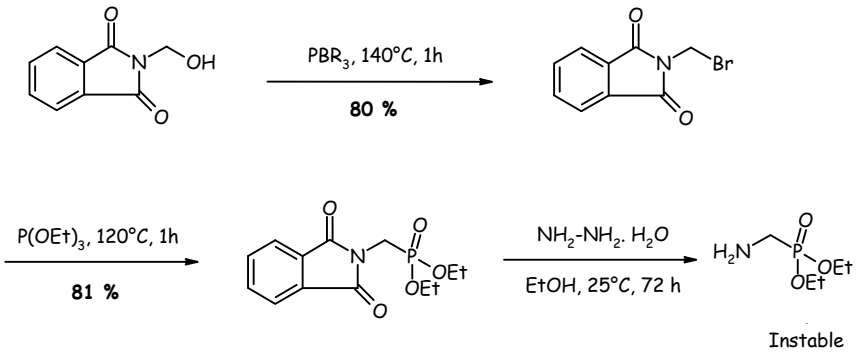


Schéma 13

Dans un premier temps, nous avons tenté de reproduire ces réactions dans les mêmes conditions.

I.1.2 Synthèse du diéthyl(aminométhyl)phosphonate

La première étape a été reproduite à l'identique mais le composé attendu n'est obtenu qu'avec un rendement de 12 %. Tout en conservant le tribromure de phosphore comme agent de bromation, nous avons tenté d'optimiser cette réaction, notamment en réadaptant les quantités compte tenu de la mauvaise solubilité du dérivé hydroxylé.

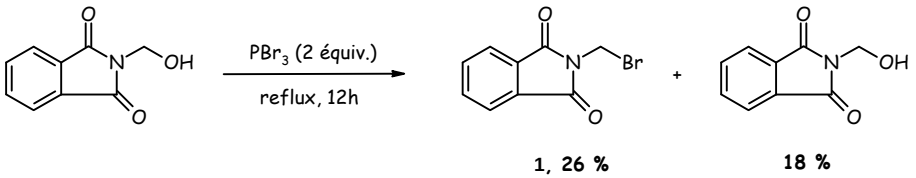


Schéma 14

Le dérivé bromé **1** a été isolé avec un rendement de 26 % et 18 % de *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide sont récupérés (Schéma 14). Malgré les nombreux essais réalisés, les résultats publiés n'ont pas pu être reproduits.
Slagle[159] a également décrit une méthode pour parvenir à ce dérivé. La triphénylphosphine est introduite dans cette réaction pour former un intermédiaire chloré ou bromé, selon le cas, en réagissant avec le tétrachlorure ou le tétrabromure de carbone. L'oxygène de l'hydroxyle se lie au phosphore activant ainsi le *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide. Les ions chlorures libres réagissent ensuite sur ce composé et libèrent l'oxyde de triphénylphosphine. Cette réaction se fait d'autant plus facilement dans des solvants polaires comme l'acétonitrile qui favorise la dissociation de l'intermédiaire phosphoré.

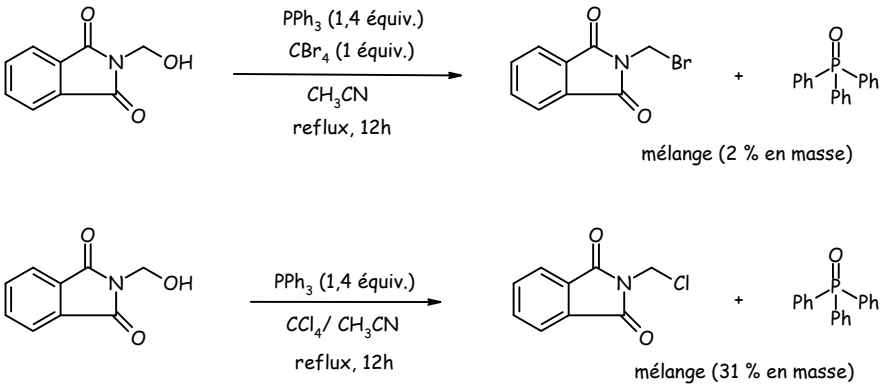


Schéma 15

La dissolution dans l'acétonitrile améliore la solubilité de l'hydroxyle mais l'effet de cette modification sur la substitution est peu probant (Schéma 15). En effet, le dérivé bromé, en mélange avec l'oxyde de triphénylphosphine, est isolé avec seulement 2 % en masse. Il croît dans le cas du dérivé chloré mais ne dépasse pas 31 % de la masse attendue.
La synthèse est alors poursuivie avec le *N*-(bromométhyl)phthalimide afin de conserver la ligne directrice établie précédemment.

Une réaction de substitution du brome sur le composé **1** conduit à l'introduction du phosphonate de diéthyle. Le diéthyl(phthalimidomethyl)phosphonate est isolé rapidement

[159] Slagle, J.D. ; Huang, T.T.S. ; Franzus, B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3526-3530.

avec un très bon rendement de 96 % (Schéma 16).

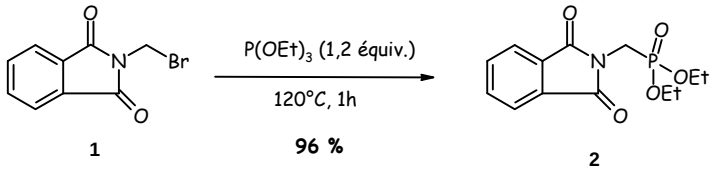


Schéma 16

Une dernière étape est nécessaire afin d'arriver à l'amine libre. L'hydrate d'hydrazine assure la déprotection du composé **2** libérant le bicycle. La réaction conduit au diéthyl(aminomethyl)phosphonate, avec 14 % de la masse attendue, mélangé à un sous-produit : l'hydrazide de phtalyle (Schéma 17).

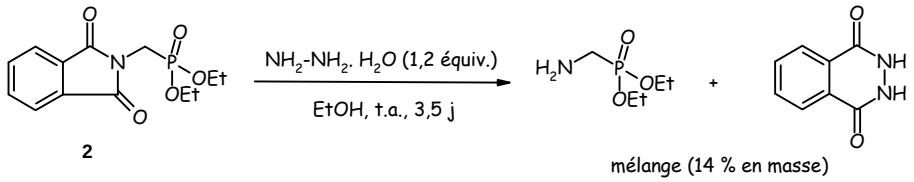


Schéma 17

L'amine n'étant pas isolée seule, cette stratégie est abandonnée au profit d'une seconde voie qui nécessite moins d'étapes et qui conduit à de meilleurs résultats. Celle-ci met en jeu la L-alanine benzylée.

I.2. Addition de la L-alanine protégée sur le dérivé triflate 3

La synthèse débute par l'activation de l'alcool sous forme de triflate[160]. L'hydroxyle réagit avec l'anhydride triflique en présence de 2,6-lutidine (Schéma 18). Ainsi le dérivé phosphoré activé est isolé avec un rendement de 83 %. Dans un second temps, l'amine[161] attaque le (diéthoxyphosphinyl)méthyl triflate **3** en présence de diisopropyléthylamine. L'acide triflique, provenant du nucléofuge, est alors éliminé et l'aminophosphonate **4** formé avec un rendement de 40 %.

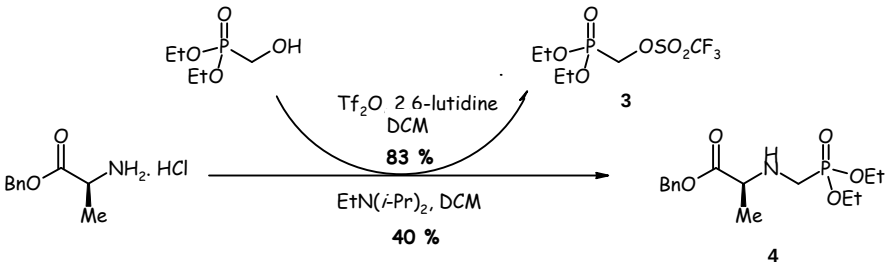


Schéma 18

[160] Xu, Y. ; Flavin, M.T. ; Xu, Z.Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7697-7701.
[161] Uenishi, J. ; Hamada, M. ; Aburatani, S. ; Matsui, K. ; Yonemitsu, O. ; Tsukube, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6781-6789.

La chaîne principale achevée, nous nous sommes intéressés au processus à mettre en œuvre pour introduire le phénylpropargyle en α du phosphore.

I.3. Addition du phénylpropargyle

Un chercheur allemand Schrader[162] a proposé une méthode d'alkylation des aminométhylphosphonates (Schéma 19). La bromation par voie radicalaire, avec le *N*-bromosuccinimide conduit à un dérivé bromé avec un rendement de 95 %. L'imine, formée intermédiairement *via* une débromation, réagit avec l'halogénure de magnésium du phénylpropargyle. Par cette voie, le motif phénylpropargyle est additionné dans la position souhaitée avec un rendement de 20 %.

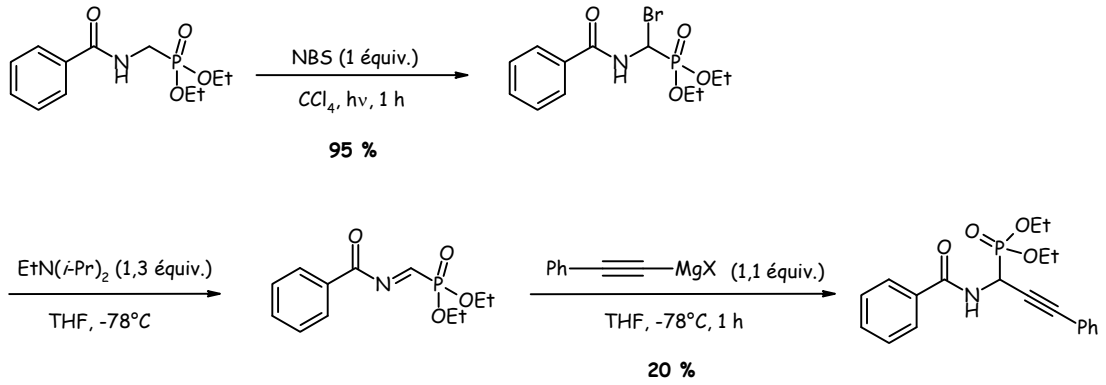


Schéma 19

Dans notre cas, l'addition du brome en α du phosphore n'est pas privilégiée car le composé **4** possède un site plus réactif en α du groupement carbonyle (Schéma 18).

Pour remédier à ce problème et mimer le composé précédent, la bromation est tentée sur le composé **2**, avant la déprotection de l'amine. Dans les mêmes conditions ou avec un initiateur de la réaction radicalaire, l'AIBN, la fixation du brome n'a pas lieu. De plus, le groupement diéthylphosphonate n'est plus visible en RMN.

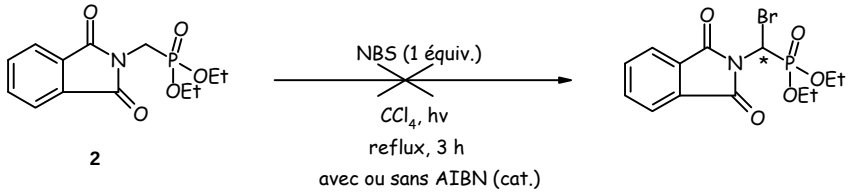


Schéma 20

Cette synthèse à partir du *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide permet d'isoler l'intermédiaire **2** mais l'addition de la chaîne phénylpropargyle *via* un brome n'a pas donné le résultat escompté .
Nous nous sommes donc orientés vers un autre type de synthèse plus rapide en terme d'étapes mettant en jeu le phénylpropargyle comme substrat de départ.

[162] Schrader, T. ; Kober, R. ; Steglich, W. *Synthesis* **1986**, 372-375.

II. Synthèse du diester phosphoré à partir du phénylpropargyle

II.1. Synthèse du *p*-Toluènesulfonate de 1-phosphoryl-3-phényl-prop-2-ynyle

Une technique efficace pour préparer des aldéhydes a été rapportée par Olah[163] dans les années 80. Le phénylacétylène est déprotoné avec du butyllithium avant de réagir sur la *N*-formylmorpholine. Ce réactif formylant est rapidement disponible et peu coûteux.
Le composé **5** est isolé, après le départ de la morpholine, avec un bon rendement de 90 %. Cette réaction est également appliquée au 2,4-diflurophénylpropargyle ce qui permet d'accéder à l'aldéhyde **6** correspondant avec un rendement de 48 % (Schéma 21).

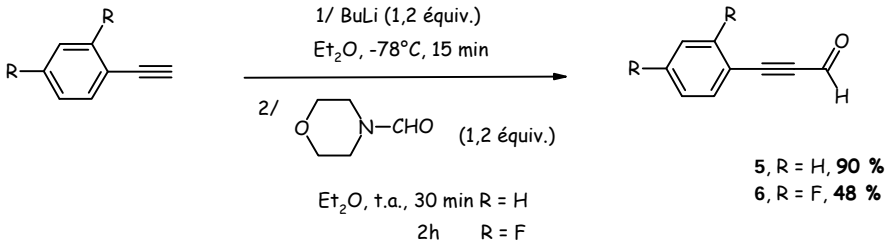


Schéma 21

La fixation d'un phosphite sur le phényl-propynal permet d'introduire un groupement phosphoré sur le composé[164] sachant que deux types d'attaque, en 1,2 ou en 1,4, peuvent se produire. Dans notre cas, seule l'addition 1,2 a été observée[165] (Schéma 22). Le fluorure de potassium déprotone le réactif qui devient nucléophile catalysant ainsi la réaction décrite dans la littérature par Pudovik[166]. Cette séquence a été successivement appliquée au diéthylphosphite, au diméthylphosphite et au diphénylphosphite.

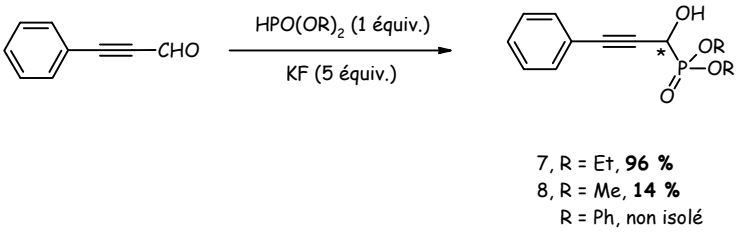


Schéma 22

Les différents α-hydroxyphosphonates **7** et **8** sont obtenus avec des rendements variables de 96 % (R = Et) et 14 % (R = Me). La dégradation du produit **8** lors de sa purification par chromatographie sur gel de silice justifie la faible quantité isolée.
Le diphénylphosphonate semble également se former puisqu'en suivant la réaction par RMN, le proton caractéristique de ce composé est présent au pied de l'hydroxyle. Cependant, il n'a pas pu être isolé ni caractérisé en raison de la difficulté à le séparer du réactif diphénylphosphite.

[163] Olah, G.A. ; Ohannesian, L. ; Arvanaghi, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3856-3857.
[164] Benayoud, F. ; de Mendonca, D.J. ; Digits, C.A. ; Moniz, G.A. ; Sanders, T.C. ; Hammond, G.B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5159-5164.
[165] Texier-Boullet, F. ; Foucaud, A. *Synthesis* **1982**, 165-166.
[166] Pudovik, A.N. ; Konovalova, I.V. *Synthesis* **1979**, 81-96.

Ces essais ont été tentés sur l'aldéhyde 2,4-diflurophénylpropargyle mais les composés issus de cette addition avec R = Et et R = Me n'ont pas pu être isolés. Le même problème que précédemment a été rencontré pour éliminer le phosphite engagé.
La synthèse a été poursuivie sur les composés **7** et **8**.

L'hydroxyle de ces α-hydroxyphosphonates a du être ensuite transformé en groupe partant. Comme précédemment, le groupement choisi est le triflate et son addition se fait dans les mêmes conditions. Cependant, la réaction n'a pas lieu sur le composé **7**.
Nous avons choisi un autre groupe activant, en l'occurrence le motif mésyle. Selon une méthode classique[161], le chlorure de mésyle réagit avec l'anion alcoolate pour conduire au composé activé. N'étant pas propre après une première purification, le dérivé mésylé est distillé mais à l'issu de ce traitement, nous ne constatons que de la dégradation. Une autre tentative est effectuée parallèlement mais cette fois-ci avec le tosyle.

La réaction de tosylation est effectuée en présence de triéthylamine et de chlorure de tosyle[167] pour conduire aux composés **9** (R = Et) et **10** (R = Me) avec des rendements de 35 % et 56 % respectivement (Schéma 23).

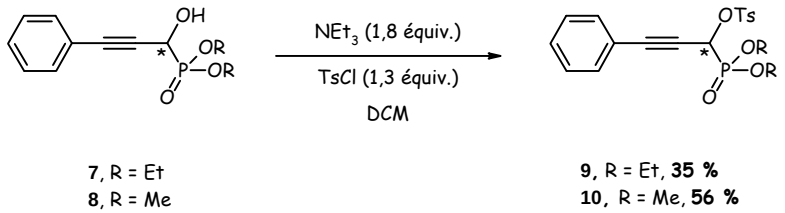


Schéma 23

Toutefois les rendements obtenus avec ce groupement activateur, certes faibles, sont encourageants.
Après ces trois étapes, le substrat phosphoré est prêt à être engagé dans la suite de la synthèse.

II.2. Addition d'un acide aminé non activé

*II.2.1. Sur le p-Toluènesulfonate de 1-phosphoryl-3-phényl-prop-2-ynyle **9***

La littérature présente un exemple[168] où une (*S*)-leucine protégée se condense sur un dérivé phosphoré dont l'hydroxyle est activé sous forme de triflate (Schéma 24). Les auteurs se sont intéressés ici à la stéréochimie du centre créé en α de l'azote en séparant les deux diastéréoisomères avec 11 % de rendement pour le résidu (*S*, *R*) et 10 % pour le résidu (*S*, *S*). Cette méthode, bien que présentant peu d'intérêt au niveau de la synthèse car n'aboutissant pas à de bons résultats, nous renseigne cependant sur la purification sélective des produits formés.

[167] Kobayashi, Y. ; William, A.D. ; Tokoro, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7903-7906.
[168] Bird, J. ; De Mello, R.C. ; Harper, G.P. ; Hunter, D.J. ; Karran, E.H. ; Markwell, R.E. ; Miles-Williams, A.J. ; Rahman, S.S. ; Ward, R.W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 158-169.

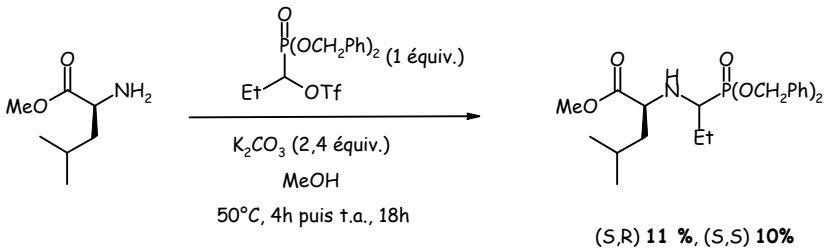


Schéma 24

Afin de réaliser la substitution nucléophile d'ordre 2 du triflate par une amine primaire, nous nous sommes inspirés de la réaction décrite par Uenishi[161] (Schéma 25). Un seul diastéréoisomère (*S*, *R*) est isolé avec un rendement de 40 %.

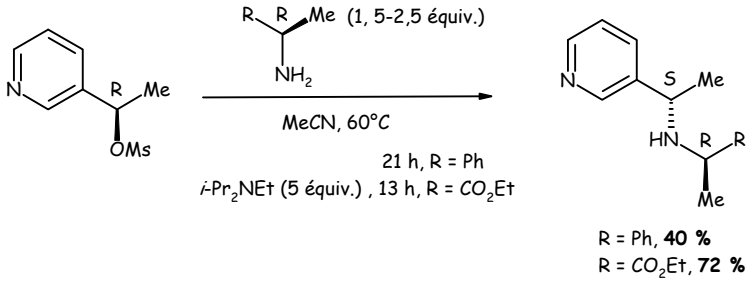


Schéma 25

Ces conditions ont été appliquées à nos substrats. L'amine a été additionnée sur le phosphonate tosylé **9** de trois façons différentes (Tableau 2).

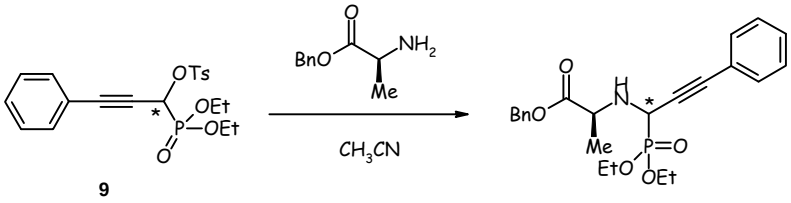


Schéma 26

Essais	Base	Alanine benzylée	Température/ Temps	Rendements
1	-	5 équiv.	60°C / 36 h	- (80 % L-alanine)
2	EtN(*i*-Pr)$_2$	1, 5 équiv.	70°C / 12 h	-
3	NaH	1, 5 équiv.	65°C / 36 h	-

Tableau 2 : Essais de substitution sur le dérivé tosylé

Les essais sans base ou en ajoutant la diisopropyléthylamine en excès ou l'hydrure de sodium en léger excès conduisent tous au même résultat. L'amine ne s'additionne pas sur le dérivé tosylé et les fractions isolées sont peu exploitables.
La réaction sur le composé **9**, où l'hydroxyle est activé, ne permettant pas la substitution, nous avons repris et exploité l'alcool **7**.

*II.2.2. Sur le 1-Hydroxy-3-phényl-prop-2-ynylphosphonate de diéthyle **7***

Un premier exemple, décrit par Kaboudin[165], utilise l'irradiation micro-ondes et l'oxyde d'aluminium acide Al_2O_3, qui active l'hydroxyle, pour faire réagir l'amine sur l'alcool[169]. Appliquée à des amines du type aniline, cette substitution a lieu rapidement et avec des rendements compris entre 50 et 65 %.
La réaction est d'abord tentée avec un chauffage classique puis sous irradiations. Dans les deux cas, le produit souhaité n'est pas obtenu (Schéma 27). L'utilisation d'une alkylamine, moins réactive qu'une amine cyclique, et d'un dérivé hydroxylé présentant une triple liaison en α du centre réactif peut expliquer la difficulté à reproduire ce schéma réactionnel.

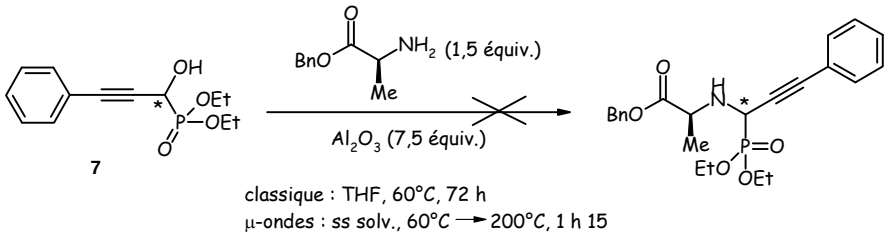


Schéma 27

La seconde méthode correspond à une réaction de Mitsunobu[170] qui fait intervenir le couple diéthylazadicarboxylate-triphénylphosphine (Schéma 28). L'attaque de l'alanine sur le dérivé phosphoré produit une inversion de configuration au niveau du carbone asymétrique. Cette addition n'a pas eu lieu dans notre cas et seuls les réactifs de départ ont été récupérés dont 40 % de produit hydroxylé **7**.

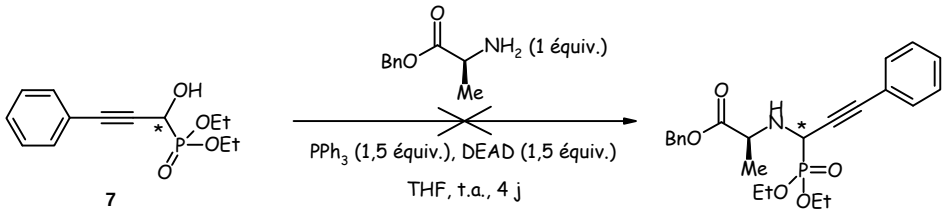


Schéma 28

La mise au point de cette étape a été poursuivie en activant l'amine afin de la rendre plus nucléophile.

II.3. Addition du dérivé hydroxylé **7** sur un acide aminé activé

Avant de procéder à la substitution nucléophile d'ordre 2, l'acide aminé de départ est activé en présence d'anhydride trifluoroacétique[171]. L'amine secondaire **11** ainsi obtenue est isolée avec un bon rendement de 83 % (Schéma 29).
Grâce au groupement trifluoré électroattracteur, l'hydrogène de l'amide est plus acide donc

[169] (a) Sardarian, A.R. ; Kaboudin, B. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 543.
(b) Sardarian, A.R. ; Kaboudin, B. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 2543.
[170] Kurkin, A.V. ; Nesterov, V.V. ; Karchava, A.V. ; Yurovskaya, M.A. *Chem. Het. Comp.* **2003**, *39*, 1466-1476.
[171] Chambers, J.J. ; Kurrasch-Orbaugh, D.M. ; Parker, M.A. ; Nichols, D.E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1003-1010.

plus facilement éliminé. Cette déprotonation confère à l'azote un bon pouvoir nucléophile qui facilite son addition sur le dérivé phosphoré. Dans cette seconde étape, les conditions réactionnelles précédentes ont été appliquées. Malgré une activation préalable, la substitution de l'hydroxyle n'a pas lieu. Néanmoins, nous avons isolé du diéthylazadicarboxylate réduit avec un rendement de 51 % qui prouve l'initiation de la réaction de Mitsunobu.
Une explication peut être avancée pour justifier l'arrêt de la synthèse à la formation de l'adduit DEAD-PPh_3. Dans la littérature, cette réaction est décrite en présence d'amines cycliques du type aniline. Elles présentent l'avantage de porter un groupe $COCF_3$ mais également un groupement électroattracteur nitro sur le cycle qui engendre une acidité plus importante du proton sur l'azote. L'amine, engagée dans notre cas, ne répond pas à un de ces critères et n'est donc pas assez réactive pour être additionnée. Cependant, l'alanine ne pouvant être remplacée par une autre amine, nous avons du mettre au point une stratégie différente pour l'introduire en α du phosphore.

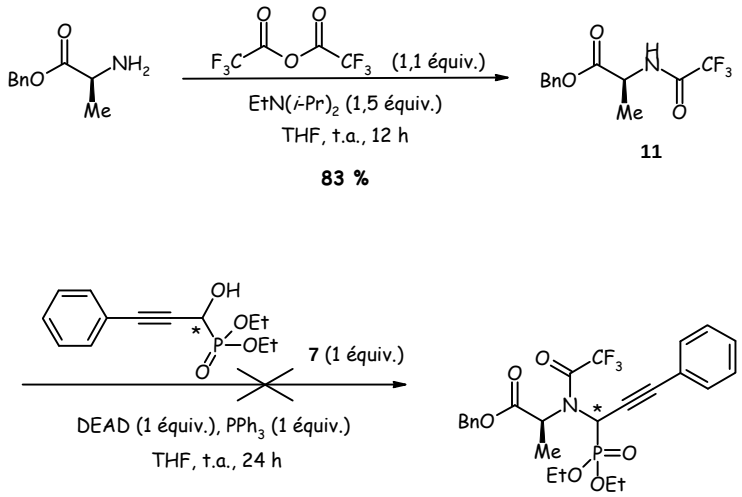


Schéma 29

La synthèse développée dans ce paragraphe, au départ du phénylacétylène, n'a pas non plus conduit au diester phosphonate. L'alanine, élément central, de notre structure n'est pas suffisamment active pour réagir sur les synthons préparés. Une autre stratégie de synthèse a alors été envisagée, cette fois-ci au départ de l'acide aminé. Nous allons découvrir comment les résidus propargyle et phosphoré vont être greffés sur l'amine.

III. Synthèse du diester phosporé à partir d'un acide aminé protégé

Les α-aminophosphonates attendus passent intermédiairement par une imine qui provient de la réaction entre le phényl-propynal et l'alanine benzylée. Sur ce dérivé azoté, nous avons tenté d'additionner deux types de dérivés phosphorés.

III.1. *via* l'addition d'un dialkylphosphite

III.1.1. Sur l'imine isolée

Dans la littérature, Smith A.B.[158] a développé une méthode diastéréosélective catalysée par un

acide de Lewis (Schéma 30). L'imine, formée par l'addition du cyclohexanecarboxaldéhyde, est isolée avec un rendement de 91 %. Dans l'étape suivante, un état de transition à cinq centres semble se créer complexant l'azote et l'oxygène du carbonyle à différents acides de Lewis ($ZnCl_2$, $MgBr_2$). Cette hypothèse est néanmoins réfutée en analysant les excès diastéréoisomériques faibles des composés. En effet, soit ces métaux ont une faible capacité à se complexer soit le résidu phényle produit un effet stérique trop faible qui n'influe pas sur l'orientation du nucléophile.
Un autre système complexant, utilisant des sels de lithium, est alors suggéré. L'entité $LiPO_3Et_2$, obtenue par la déprotonation du diéthylphosphite avec le *n*-butyllithium, se coordine plus favorablement aux deux autres centres. Le chélate formé est positionné en anti par rapport au groupement phényle. Cette coordination bidentate permet ainsi de contrôler la stéréochimie du centre formé en α du phosphonate.

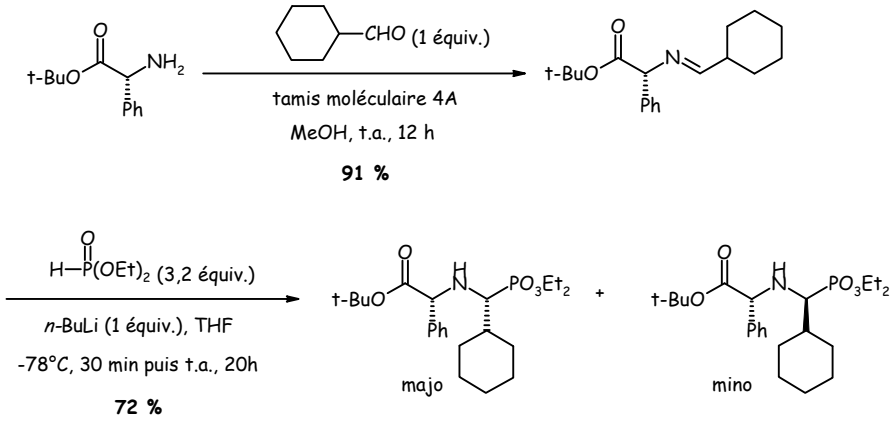


Schéma 30

La représentation de l'état de transition de la seconde étape permet d'observer une relation *trans* entre le nucléophile et le groupement phényle (Schéma 31). Ce positionnement est à l'origine d'une addition du groupement phosphonate sur la face *re* de la double liaison.

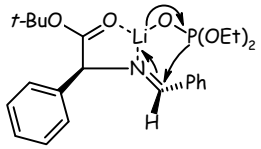


Schéma 31 : Formation du cycle à cinq centres avant l'addition du dérivé phosphonate

D'après ces considérations, les diastéréoisomères (*R*,*S*) minoritaire et (*R*,*R*) majoritaire sont obtenus avec un rendement de 72 % et un bon excès diastéréoisomérique de 94-96 %.

Cette stratégie a été appliquée au phényl-propynal (Schéma 32). La première étape a été tentée tout d'abord dans le méthanol où l'imine n'a pu être isolée, puis dans le toluène sans plus de succès. Malgré l'utilisation d'un autre desséchant Na_2SO_4 et une variation des temps de réaction, l'isolement de l'imine intermédiaire s'avère difficile d'autant plus que l'enchaînement d'une triple et double liaison engendre un composé peu stable.

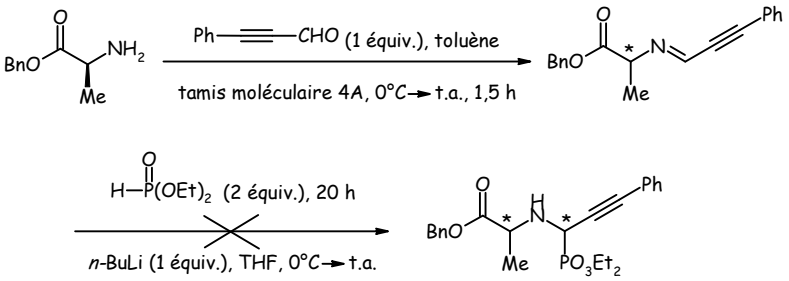


Schéma 32

L'intermédiaire a alors été engagé sans purification dans la seconde étape. Le diéthylphosphite est déprotoné avec du *n*-butyllithium puis additionnée sur l'imine. Le composé issu de cette réaction n'a pas été observé dans ces conditions. Une seule tentative, non concluante, a également été réalisée avec le diphénylphosphite.

III.1.2. En une seule étape

Cette technique développée par Bird[168] consiste à réaliser l'addition du dérivé phosphoré en « one pot » évitant ainsi l'hydrolyse de l'intermédiaire (Schéma 33). Des limites à cette stratégie sont néanmoins à souligner. En effet, le réactif engagé au départ perd sa stéréochimie au cours de la réaction ce qui engendre plusieurs diastéréoisomères dont la séparation n'est pas aisée.

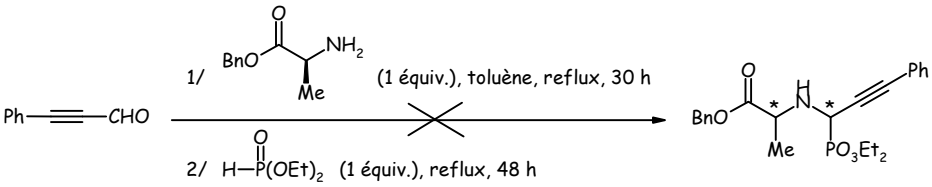


Schéma 33

Dans cet exemple, la synthèse de l'imine est assurée grâce à un montage Dean Stark qui, par la formation d'un azéotrope toluène/ eau, favorise le déplacement de l'équilibre. Le diéthylphosphite est ensuite ajouté après quelques heures de reflux mais le composé attendu n'a pas non plus été isolé dans ce cas.

III.1.3. Sans ajout de solvant

Alonso[172] parvient à l'ester phosphonique désiré sans utiliser de solvant et en chauffant le milieu durant trois heures. Cependant, il ne décrit aucun exemple où le substituant situé en α de l'azote porte une triple liaison. Ces conditions ont tout de même été appliquées à notre substrat mais elles se sont révélées inefficaces.

[172] Alonso, E. ; Alonso, E. ; Solis, A. ; del Pozo, C. *Synlett* **2000**, 698-700.

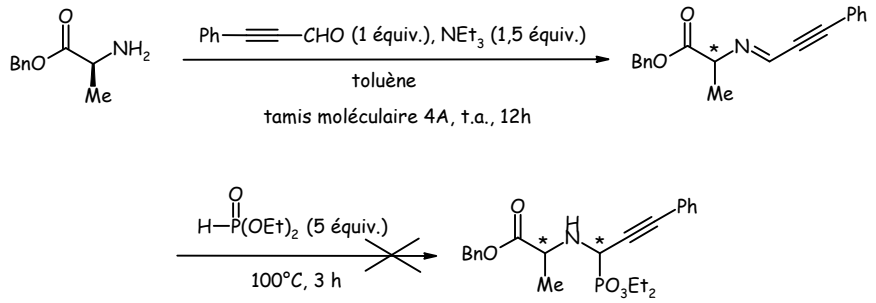


Schéma 34

L'addition d'un dialkylphosphite par les trois stratégies envisagées se soldant par un échec, nous avons donc essayé d'autres dérivés phosphorés décrits dans la littérature qui mettent en jeu des voies de synthèse différentes.

III.2. *via* l'addition d'un trialkylphosphite

III.2.1. Passage par un benzotriazole

Une méthode originale a été rapportée par Katritzky[173] afin de remédier au problème d'une imine intermédiaire. Au cours de la première étape, l'amine de départ, sous forme de sel, est neutralisée avec de la soude dans un mélange méthanol/ eau. A cette solution, sont ajoutés le benzotriazole et le formaldéhyde qui s'additionnent sur l'amine. L'intermédiaire ainsi piégé ne subit plus d'isomérisation au niveau de la double liaison.
Dans la seconde étape, une substitution nucléophile permet de greffer le triéthylphosphite en α de l'azote. L'acide de Lewis $ZnBr_2$ catalyse cette réaction en complexant l'amine et en formant un ion imminium qui va appauvrir la liaison C-N et favoriser la substitution.

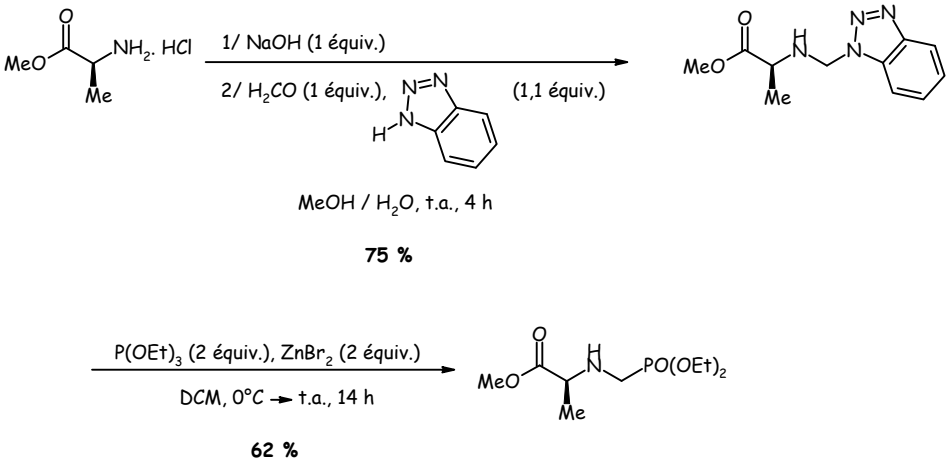


Schéma 35

Cette voie de synthèse conduit à un α-aminoamide de configuration *S*, stéréochimiquement identique au produit de départ. Il est isolé avec un bon rendement de 62 % dans des conditions douces.

[173] Katritzky, A. R. ; Kirichenko, N. ; Rogovoy, B. V. ; He, H. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9088-9092.

Cette réaction a été appliquée au phényl-propynal (Schéma 36). Dans le premier essai, nous tentons d'analyser le composé après l'addition de l'aldéhyde mais il est difficile de le caractériser sans purification. Le benzotriazole étant labile, il a directement été engagé dans la réaction de substitution mais le produit attendu n'a pas été observé.
En remplaçant la chaîne précédente par un benzyle, nous avons également rencontré des problèmes de purification.

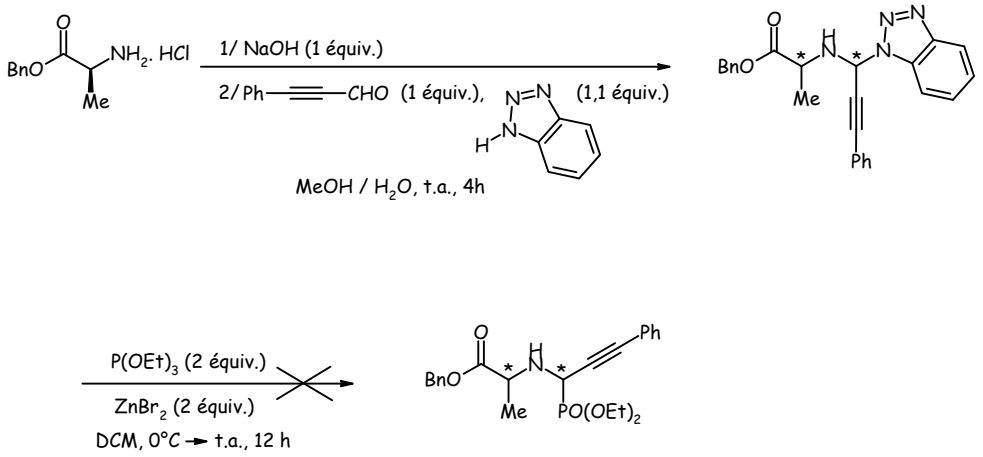


Schéma 36

Malgré le changement de substituant en α de l'azote, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le produit souhaité. Cette méthode semble peu propice à l'addition des aldéhydes autres que le formaldéhyde.

III.2.2. Passage par une imine non stabilisée

Une dernière technique (Schéma 37), mise au point par De lombaert[147] a été essayée. Dans la première étape, des conditions identiques à celles utilisées avec les dialkylphosphites sont reprises. Par contre, dans la seconde, un acide de Lewis, l'éthérate de trifluorure de bore, non utilisé jusque là, est introduit pour catalyser l'addition du triméthylphosphite. L'azote de l'imine et l'oxygène du carbonyle sont ainsi chélatés et bloquent le système afin de faciliter l'entrée du nucléophile. Le contrôle de la stéréochimie n'est pas efficace dans cette synthèse qui conduit à deux diastéréoisomères, isolés respectivement avec 47 % et 37 % de rendement.

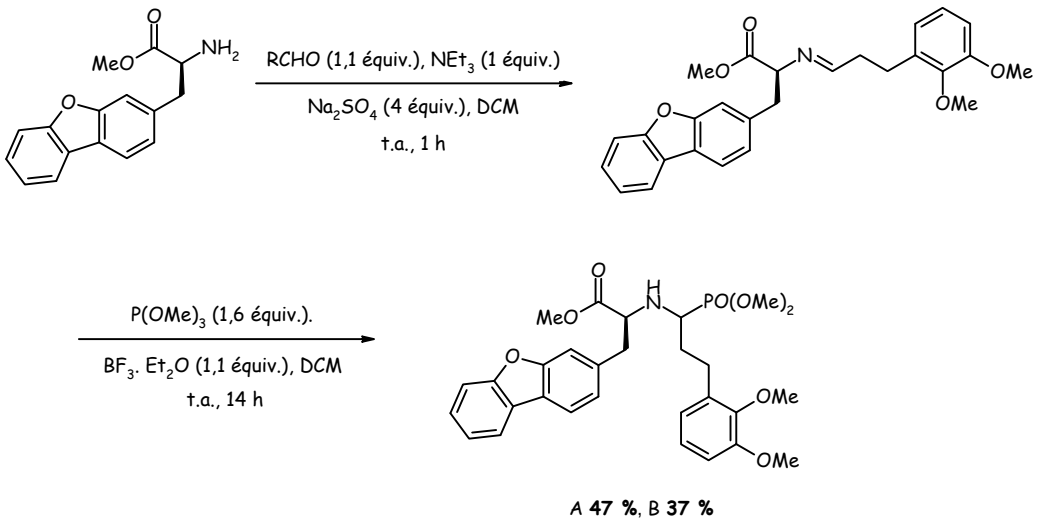


Schéma 37

Comme précédemment, cette nouvelle voie a été testée sur nos structures (Schéma 38). Au départ de l'alanine, protégée par un groupement benzyle et neutralisée par la triéthylamine, nous faisons réagir le phényl-propynal et le 2,4-(difluorophényl)-propynal. L'imine qui en est issue est engagée avec le triéthylphosphite, le triméthylphosphite puis le triphénylphosphite. Plusieurs modifications sont apportées aux conditions originelles comme une augmentation de la quantité d'acide de Lewis ou sa suppression. Cependant, malgré les nombreux essais et les différentes tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ou distillation sous vide, le seul produit observé a été le composé phosphoré **12** (R_1 = H) à l'état de traces.

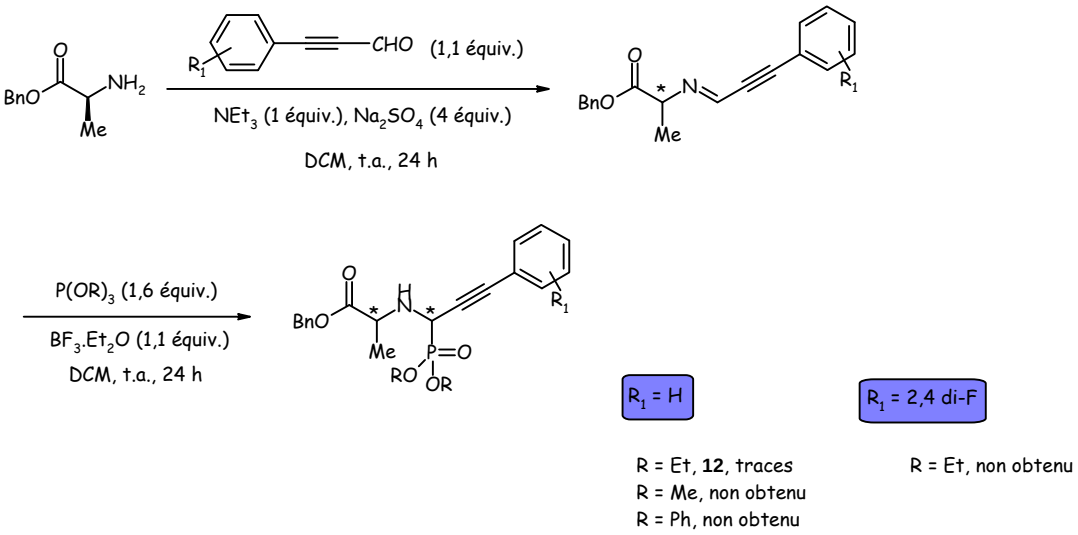


Schéma 38

Bien qu'insuffisant, ce premier rendement est néanmoins encourageant pour poursuivre selon cette stratégie.

Cette voie de synthèse a été reproduite à l'identique avec le benzaldéhyde mais même en s'affranchissant de la triple liaison, le produit attendu n'est toujours pas obtenu.
Dans ce chapitre, nous avons abordé trois stratégies de synthèse qui ont été inspirées par la

disconnection du composé de référence en trois synthons (Schéma 39).

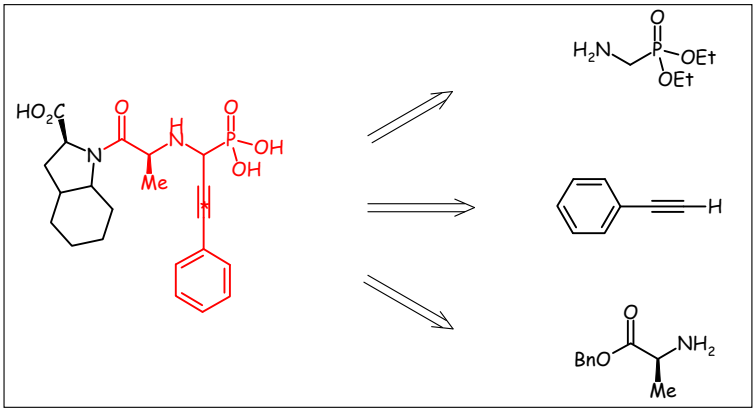


Schéma 39

La première débute avec le résidu aminométhylphosphonate sur lequel sont additionnés soit une chaîne phénylpropargyle soit une chaîne carbonée. La seconde, au départ du phénylacétylène, se dote d'un phosphore avant qu'un dérivé azoté ne s'additionne sur l'intermédiaire. Enfin dans la troisième et dernière, l'alanine réagit sur un aldéhyde pour introduire la triple liaison avant l'entrée d'un dérivé phosphoré.
Ne parvenant pas à achever la synthèse jusqu'au composé souhaité, une modification de la chaîne phénylpropargyle en phénéthyle a été apportée. Certaines techniques employées ont été reconduites afin d'en comparer les résultats tandis que d'autres, novatrices, vont agrémenter le second chapitre.

Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs en série phénéthyle

L'objectif de ce chapitre est l'addition de l'aldéhyde phénylpropargyle. Différentes méthodes que nous avons développées ci-dessus vont être reprises pour introduire ce résidu saturé.

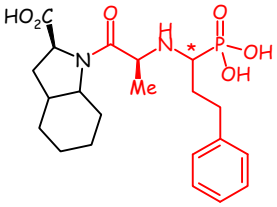


Figure 43

Nous verrons également, comment la partie gauche de la structure de référence, est introduite sur le carbonyle puis l'achèvement de la synthèse par deux déprotections conduisant à un acide carboxylique et à un acide phosphonique.

I. Construction des α-aminoamides phosphorés selon différentes méthodes

Comme dans le chapitre précédent, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la construction du squelette en rouge

I.1. Addition sur un phénéthylphosphonate triflé

L'aldéhyde phénéthyle, commercialement disponible, réagit avec le diéthylphosphite déprotoné par le fluorure de potassium[166] (Schéma 40). Le dérivé hydroxylé correspondant **13** est généré avec un rendement de 99 %.

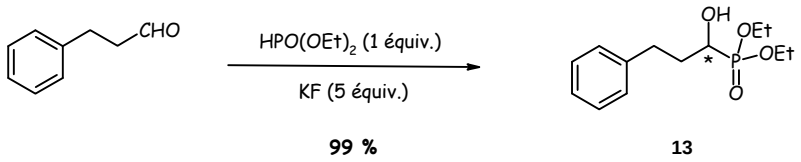


Schéma 40

Le composé **13**, après avoir été activé sous forme de triflate[174], est engagé dans une réaction décrite par Bird[168] (Schéma 41). Elle met en jeu le 1,8-bis(diméthylamino)naphhtalène qui remplace le carbonate de potassium, utilisé précédemment. Ce changement permet d'accéder aux dérivés phosphorés d'une manière différente.

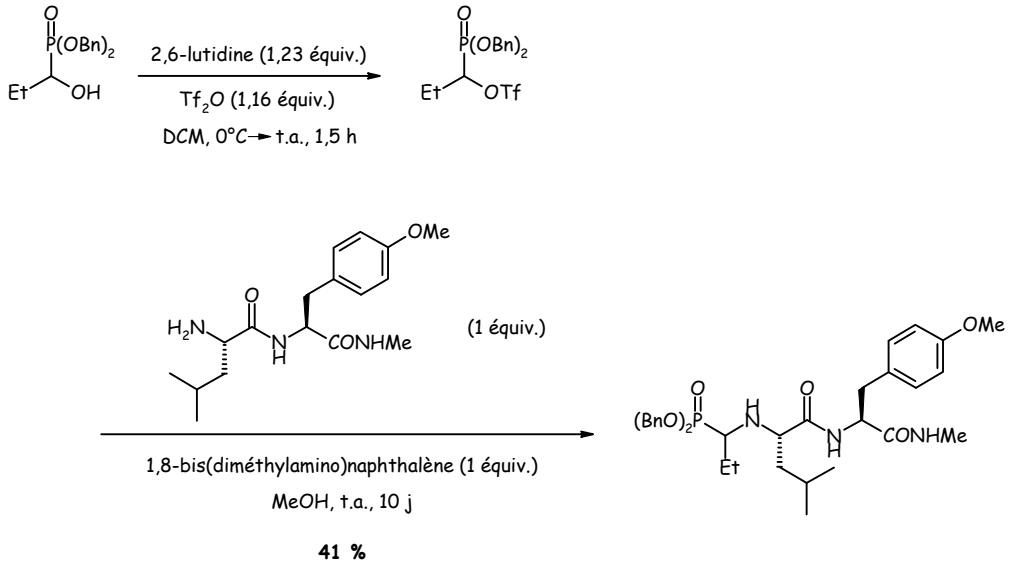


Schéma 41

Les diastéréoisomères formés ne sont pas séparés et obtenus avec un rendement de 41 %.

Cette voie de synthèse est appliquée au phénéthylphosphinate hydroxylé. La première étape consiste à activer la fonction alcool afin de la transformer en triflate qui constitue un bon

[174] Geary, X. ; Underiner, T.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *20*, 2165-2170.

groupe partant[160]. Les conditions qui avaient permis d'additionner l'anhydride triflique sur l'hydroxyméthylphosphonate sont reprises ici sur le composé **13** (Schéma 42). La molécule se forme à la vue du brut réactionnel mais lors de la purification, difficile à réaliser, le composé se dégrade.

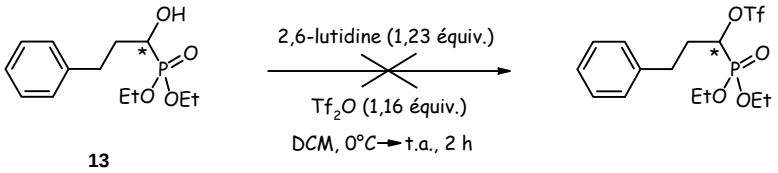


Schéma 42

Ne parvenant pas à activer cette partie de la molécule, une modification a été apportée afin de la rendre nucléophile. Ainsi, l'amine **14**, sous produit d'une réaction que nous présenterons plus loin, a été choisie pour réagir sur le *S*-méthyl lactate activé[168] (Schéma 43). Les deux étapes ont été réalisées « one pot » et à l'issu de cette substitution, 42 % de l'amine de départ sont retrouvés.

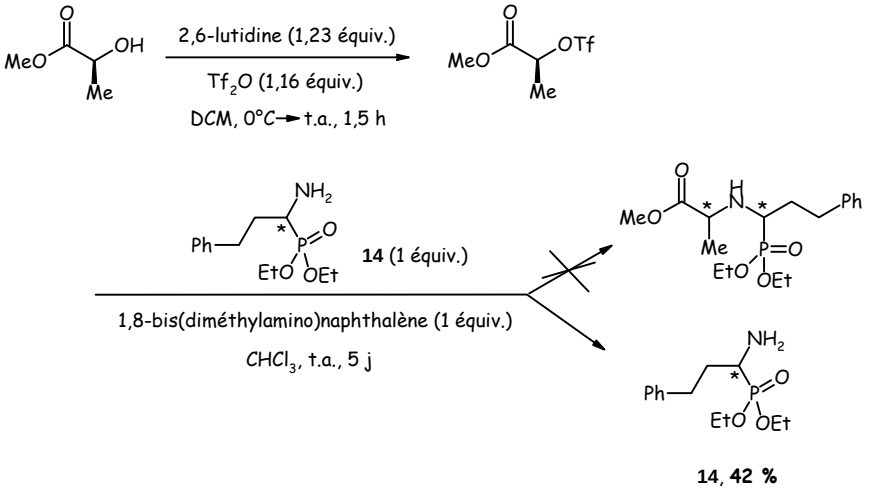


Schéma 43

L'amine **14** n'a pas réagi sur le triflate soit parce qu'il n'est pas véritablement formé soit parce qu'elle n'est pas suffisamment nucléophile.

Les essais au départ du 3-phénylpropionaldéhyde ont été arrêtés à ce niveau tandis que d'autres ont été entrepris à partir de l'alanine protégée.

I.2. Addition du diéthylphosphite

Dans une première stratégie, l'aldéhyde saturé a été additionné dans les mêmes conditions qu'en présence du phénylpropargyle (Schéma 44). Le but étant de comparer les deux substrats afin d'évaluer l'efficacité de chacun. Le solvant utilisé ici est le méthanol. Dans la seconde étape, l'imine est solubilisée dans le THF puis engagée directement en présence du diéthylphosphite déprotoné. Malgré l'absence de la fonction alcyne, cette méthode ne permet pas d'isoler le produit attendu.

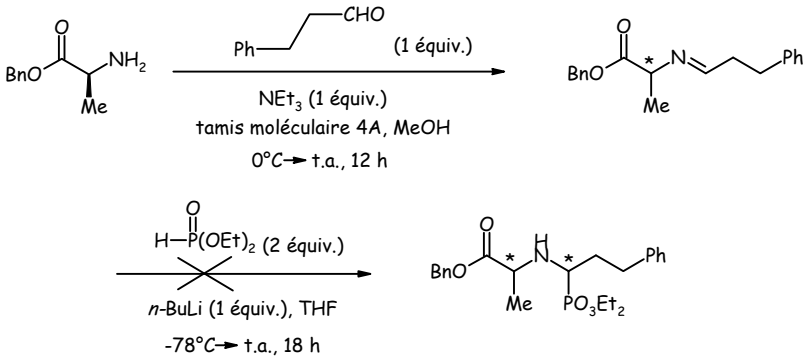


Schéma 44

Afin de rendre les conditions plus propices, la réaction a été réalisée à plus haute température en conservant le même solvant tout au long de la synthèse, évitant ainsi tout risque d'hydrolyse de l'imine (Schéma 45).
Dès la première étape, l'alanine se condense sur le 3-phénylpropionaldéhyde pour obtenir l'imine, dont la formation est facilitée grâce à un montage Dean-Stark[168]. Après quelques heures de reflux, le diéthylphosphite est ajouté. La comparaison entre les deux types de réactivité nous amène malheureusement à la même conclusion, à savoir le composé α-aminoamide phosphoré n'est pas observé.

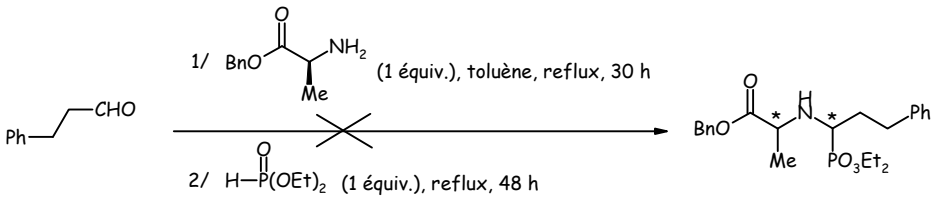


Schéma 45

En parallèle, des essais de solubilité ont été réalisés afin de justifier cette absence de résultats. L'amine engagée sous forme de sel est neutralisée avec deux équivalents de triéthylamine et quelques gouttes de dichlorométhane sont ajoutées au toluène. Malgré ces apports, la limpidité du milieu ne semble pas améliorée. Cette première raison peut être avancée pour comprendre la non obtention du composé attendu.
Ces deux voies, consacrées au diéthylphosphite, ne laissant que peu d'espoir quant à leur réussite n'ont donc pas été poursuivies.

Un dernier type de dérivés phosphorés, les trialkylphosphites, a été mis en réaction. Leur comportement a été étudié, comme précédemment, afin de savoir si l'addition en α de la chaîne phénéthyle était possible. Les résultats sont développés ci-après.

I.3. Addition d'un trialkylphosphite

Trois voies de synthèse, mettant en jeu trois intermédiaires différents, ont été testées par rapport à l'attaque nucléophile du trialkylphosphite.

I.3.1. Sur un dérivé chloré

La stratégie proposée par Flynn[175] est assez différente des précédentes. En effet, le chlorure d'hydrocinnamoyle est tout d'abord introduit avec le triéthylphosphite pour conduire à un diester α-cétophosphonique[176] (Schéma 46). Selon un réarrangement de Michaelis-Arbuzov, l'ion chlorure, formé in situ, réagit sur le méthylène d'un groupement éthyle. Dans notre cas, nous n'avons pas observé d'avancement de la réaction.

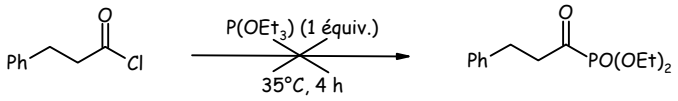


Schéma 46

Parallèlement, le dérivé aminé qui devait être condensé sur le composé phosphoré ci-dessus est élaboré (Schéma 47). L'acide a tout d'abord été activé sous forme d'anhydride mixte grâce à la 2-éthoxy-1-(éthoxycarbonyl)-1,2-dihydroquinoline[177] (EEDQ) qui permet une conservation de la stéréochimie des substrats. L'étape de substitution peut alors avoir lieu afin d'introduire une proline protégée. Enfin, l'amine est libérée par hydrogénation en présence de palladium sur charbon. Les deux composés, la chaîne phénéthyle et l'alanine substituée, sont fins prêts pour être additionnés dans une troisième étape.

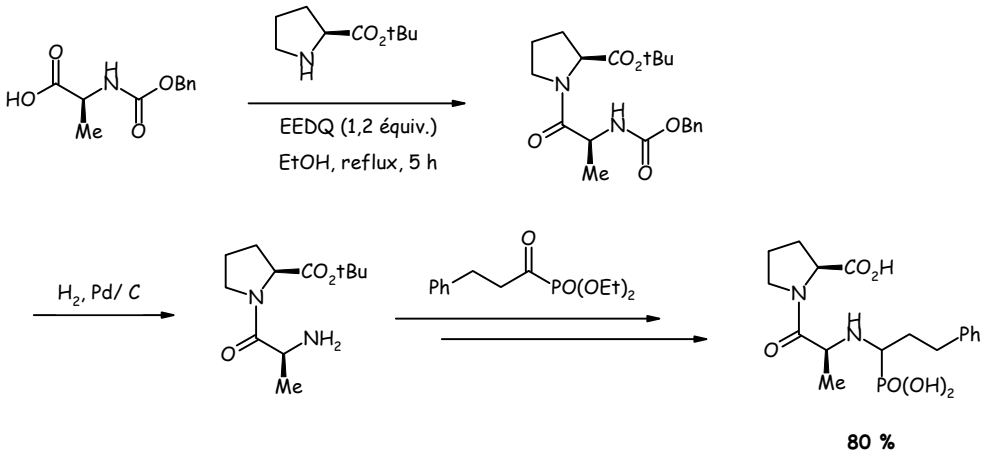


Schéma 47

En s'inspirant de la stratégie décrite précédemment (Schéma 47), le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 48) présente la démarche conduisant à l'amine libre.

[175] Flynn, G.A. ; Giroux, E.L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1757-1758.
[176] (a) Darrell Berlin, K. ; Taylor, H.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3862-3866.
(b) Darrell Berlin, K. ; Hellwege, D.M. ; Nagabhushanam, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1265-1267.
[177] Zacharie, B. ; Connoly, T.P. ; Penney, C.L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7072-7074.

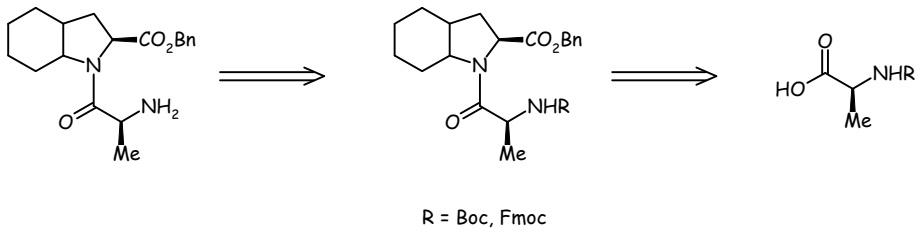


Schéma 48

Notre choix s'est porté sur une alanine protégée par une fonction *t*-butyloxycarbonyle, commercialement disponible, pour débuter cette synthèse (Schéma 49). Des conditions de couplages classiques on été préférées pour la première étape, et elles ont conduit au composé **15** avec un rendement de 40 %. Le bicycle azoté est protégé par un groupement benzyle tandis que l'amine porte un Boc. Une déprotection à l'acide trifluoroacétique[178] est alors adoptée. Le composé **17**, isolé avec un rendement de 73 % à l'issue de cette étape, est un tricycle. En effet, l'amine déprotégée est suffisamment réactive pour s'additionner sur le carbonyle de l'ester libérant ainsi de l'alcool benzylique.
Afin d'éviter cette cyclisation, une autre alanine protégée, cette fois-ci, par un fluorénylméthoxycarbonyle est utilisée. La déprotection s'opère, dans ce cas, en présence de pipéridine 20 %. Malgré ce groupement différent, la libération de l'amine a encore conduit à la formation d'un hétérocycle, avec un rendement de 70 %.

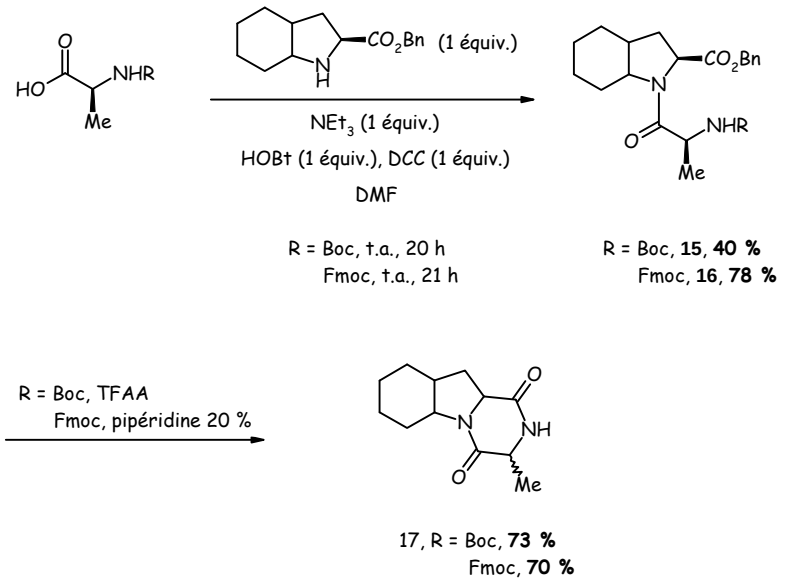


Schéma 49

Devant les problèmes suscités par la déprotection, cette voie synthétique a été mise de côté.

I.3.2. Sur un dérivé benzotriazole

Nous reprenons la méthode de Katritzky[173] en présence du 3-phénylpropionaldéhyde (Schéma 50). Après de nombreuses tentatives, l'α-aminoamide phosphoré **18** a été obtenu, pour la

[178] Quagliato, D.A. ; Andrae, P.M. ; Matelan, E.M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5037-5042.

première fois, avec un rendement de 11 %. Diverses modifications ont été apportées pour améliorer ce résultat.

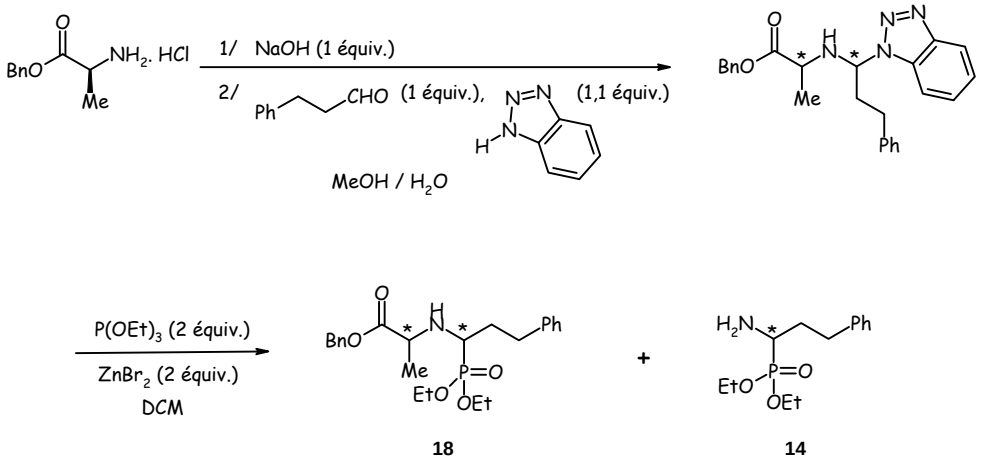


Schéma 50

L'alanine étant introduite sous forme de sel, la quantité de base est augmentée pour être sûr de sa neutralisation (Tableau 3). Cette précaution s'avère, cependant, inutile puisque la quantité de produit isolé diminue tandis que la formation du sous-produit **14** est favorisée. Un meilleur rendement, mais n'excédant pas 22 %, est obtenu lorsque les temps de réaction sont augmentés comme dans l'essai 3. Néanmoins, l'amine tend elle aussi à se former en plus grande quantité. Pour remédier à ce problème, les deux étapes sont faites à reflux ce qui, malheureusement, se traduit par la dégradation du milieu réactionnel (essai 4). Un dernier changement concerne la quantité de triéthylphosphite additionnée, avec un équivalent tout est dégradé (essai 5), alors qu'un léger excès du dérivé phosphoré conduit au composé **18**, seul, avec un rendement de 15 % (essai 6)..

Essais	1ère étape		2ème étape		Rendement	
	NaOH	**Température/ Temps**	**$P(OEt)_3$**	**Température/ Temps**	**18**	**14**
1	1 équiv.	t.a. / 4 h	2 équiv.	t.a. / 12 h	11 %	-
2	2 équiv.	t.a. / 5 h	2 équiv.	t.a. / 24 h	traces	11 %
3	1 équiv.	t.a. / 23 h	2 équiv.	t.a. / 24 h	22 %	30 %
4	1 équiv.	reflux / 3 h 30	2 équiv.	reflux / 12 h	dégradation	
5	1 équiv.	t.a. / 3 j	1 équiv.	t.a. / 20 h	dégradation	
6	1 équiv.	t.a. / 5 h	1,1 équiv.	t.a. / 20 h	15 %	-

Tableau 3 : Essais d'obtention des α–aminoamides phosphorés

Une seconde alternative est envisagée : chauffer le milieu à température constante pendant un temps très court par irradiations micro-ondes (Tableau 4). Tout d'abord, seule la première étape a été tentée (essai 1) afin de voir si le produit intermédiaire pouvait être isolé. Malheureusement, cet essai n'a pas été concluant. Le second et le troisième, différant par les quantités de triéthylphosphite, ne conduisent pas davantage au produit attendu. Seules des traces de diester phosphoré ont été observées dans le deuxième essai.

Essais µ-ondes	1ère étape		2ème étape		Résultats	
	NaOH	Température / Temps	$P(OEt)_3$	Température / Temps	18	14
1	1 équiv.	60°C / 10 min	-	-	-	
2	1 équiv.	60°C / 10 min	2 équiv.	60°C / 15 + 15 min	dégradation	
3	1 équiv.	60°C / 10 min	1,1 équiv.	60°C / 30 min	traces	Mélange avec $HPO(OEt)_2$

Tableau 4 : Essais sous irradiations micro-ondes

Ces premiers résultats nous permettent de caractériser l'α-aminoamide phosphoré **18** et d'isoler le sous-produit **14**, dont nous nous sommes servis dans une synthèse précédente. Pour la première fois, nous avons mis en évidence la réussite d'une méthode, mise au point avec un dérivé phénéthyle, même si les rendements sont encore très faibles. Dans le premier chapitre, les aldéhydes phénylpropargylique et benzylique laissaient peu d'espoir quant à l'obtention du produit souhaité par cette stratégie.
Désireux d'isoler la molécule souhaitée, nous avons envisagé la dernière méthode, qui avait conduit au dérivé phénylpropargyle **12**.

I.3.3. Sur un dérivé imine portant un stéréocentre

Dans ce dernier paragraphe concernant les différentes manières de synthétiser des diesters phosphorés, nous avons repris la méthode de De Lombaert[147]. Dans la première étape qui conduit à une imine, le 3-phénylpropionaldéhyde est additionné sur l'alanine (Schéma 51). Cet aldéhyde présente l'avantage d'être plus proche structurellement de celui décrit dans l'article et, de ce fait, posséder une réactivité similaire.

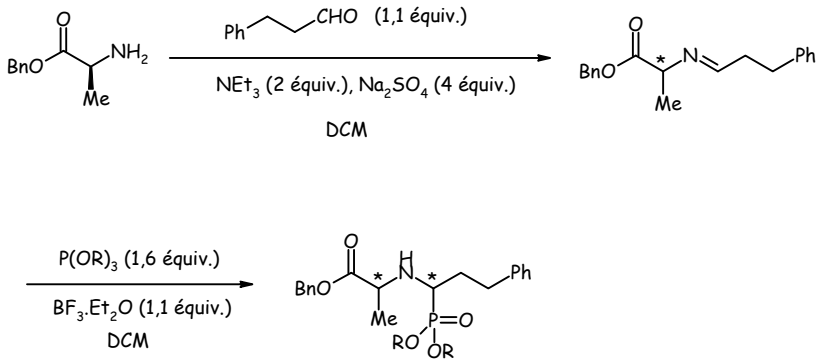


Schéma 51

Cette synthèse a été menée sur les trois phosphites suivants : le diéthylphosphite, le diméthylphosphite et le diphénylphosphite. Tout d'abord, ces deux réactions ont été réalisées dans les conditions de la littérature et ont engendré le produit souhaité **18** avec un rendement de 12 % (Tableau 5). Ce résultat tend à être amélioré en faisant varier les quantités, la température et le temps de la réaction. Ainsi, par la suite, afin de réduire la durée de chauffage, les deux étapes ont été effectuées à reflux. Cependant, ce changement n'a pas

amélioré le résultat, au contraire, puisque le rendement est abaissé à 7 % (R = Et).

Essais	1ère étape	2ème étape	Rendement 18
	Température/ Temps	Température/ Temps	
1	t.a. / 22 h	t.a. / 48 h	12 %
2	reflux / 3 h	reflux / 3 h 30	7 %

Tableau 5 : Essais d'obtention du composé 18

Face aux résultats décevants de ces deux exemples : l'un à température ambiante pendant trois jours et l'autre au chauffage classique pendant quelques heures, une des solutions envisageable était, là encore, de mettre au point des conditions de chauffage sous irradiations micro-ondes.

I.3.3.1. Avec le triéthylphosphite

De nombreux essais ont été effectués, dans un premier temps, en additionnant le triéthylphosphite selon une réaction du type Arbusov. Notre objectif était d'éviter la formation de substrat **14** au profit de l'α-aminoamide phosphoré (Schéma 52). Nous avons fait varier, pour ce faire, uniquement les paramètres de la deuxième étape, ceux-ci influençant davantage la formation du produit souhaité.

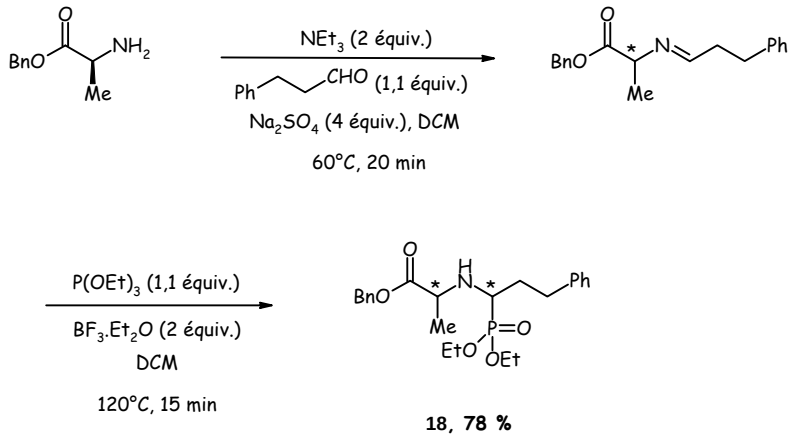


Schéma 52

D'après les résultats résumés dans le tableau 6, nous notons qu'une élévation de la température de 100°C à 160°C (essais 1-4) a permis d'accroître la proportion de produit souhaité tandis que la quantité de composé **14** diminue. Cette molécule proviendrait, à priori, de l'hydrolyse de l'intermédiaire formé après une migration de la double liaison en α du carbonyle, ce qui entraînerait une isomérisation. A la plus haute température, un rendement de 56 % est obtenu sans formation de sous-produit.
Une seconde modification, au niveau de la quantité d'éthérate de trifluorure de bore diminuée à 1,1 équivalent et distillé, conduit à un rendement de 50 % (essai 6). La distillation préalable du réactif chélatant ne s'avère pas déterminante. En effet, la réaction, reproduite cette fois-ci avec deux équivalents, a conduit à une proportion plus importante de composé **14** dans l'essai 7. Troisièmement, la variation du temps de réaction à 30 (essai 10) et 45 min (essai 11) marque peu de différence avec les conditions de référence (essai 13). Seule une légère

augmentation de la proportion d'amine est observée. Le changement de configuration de l'alanine de départ (essai 12) n'influe pas sur les résultats ce qui n'a rien d'étonnant. Enfin, les meilleures conditions ont permis d'isoler le composé **18** avec un rendement de 78 % tout en s'affranchissant du sous-produit. Une concentration deux fois plus forte du milieu réactionnel par rapport à l'essai 2, en est la cause.

Essais	1ère étape	2ème étape			Rendement	
	Température/ Temps	$BF_3.Et_2O$	Température	Temps	18	14
1	60°C / 20 min	2 équiv.	100°C	15 min	42 %	32 %
2	60°C / 20 min	2 équiv.	120°C	15 min	66 %	16 %
3	60°C / 20 min	2 équiv.	140°C	15 min	46 %	4 %
4	60°C / 20 min	2 équiv.	160°C	15 min	56 %	-
5	60°C / 20 min	1,1 équiv.	120°C	15 min	36 %	-
6	60°C / 20 min	1,1 équiv. distillé	120°C	15 min	50 %	-
7	60°C / 20 min	2 équiv. distillé	120°C	15 min	51 %	26 %
8	60°C / 20 min	3	120°C	15 min	39 %	8 %
9	60°C / 20 min	3	120°C 120°C	30 min 15 min	44 %	-
10	60°C / 20 min	2 équiv.	120°C 120°C	15 min 15 min	63 %	15 %
11	60°C / 20 min	2 équiv.	120°C	45 min	62 %	21 %
12 (D-alanine)	60°C / 20 min	2 équiv.	120°C	15 min	60 %	12 %
13 (L-alanine)	60°C / 20 min	2 équiv.	120°C	15 min	78 %	-

Tableau 6 : Variations des paramètres pour l'addition du triéthylphosphite

Cette technique de chauffage sous irradiations micro-ondes a permis d'obtenir le produit souhaité avec un rendement très satisfaisant. Ce résultat valide l'efficacité de cette voie de synthèse ce qui nous permet de conclure que la triple liaison, présente sur le phényl-propynal, gênait l'obtention de la molécule souhaitée.

En parallèle, afin d'exploiter le sous-produit **14**, nous avons tenté une réaction[157], évoquée dans le premier chapitre, entre l'amine et le dérivé chloré **19**.

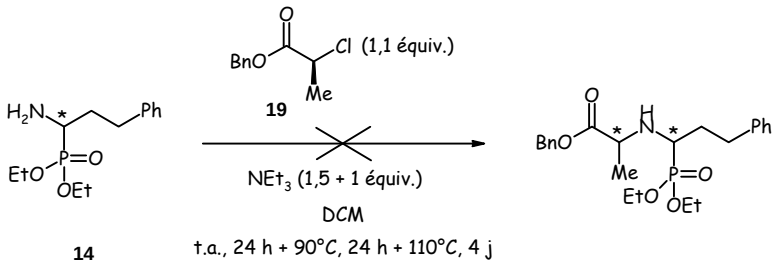


Schéma 53

Malgré un ajout de triéthylamine, au cours de la réaction, et une augmentation de la température pour forcer les conditions, le dérivé α–aminoamide phosphoré n'a pas été obtenu. Seuls les produits de départ sont retrouvés ce qui témoigne certainement du trop faible pouvoir nucléophile de l'amine.

I.3.3.2. Avec le triméthylphosphite et le triphénylphosphite

La même stratégie a été adoptée pour l'addition du triméthylphosphite (Schéma 54). Les résultats obtenus dans l'exemple précédent se confirment également pour les groupements méthoxy. En effet, un premier essai, réalisé avec deux équivalents d'éthérate de trifluorure de bore, conduit au composé **20** avec un rendement de 57 % et à 26 % de produit secondaire. Une amélioration a été apportée par distillation de l'acide de Lewis puisque le dérivé diméthylphosphoré est isolé avec un rendement de 56 % sans sous-produit.

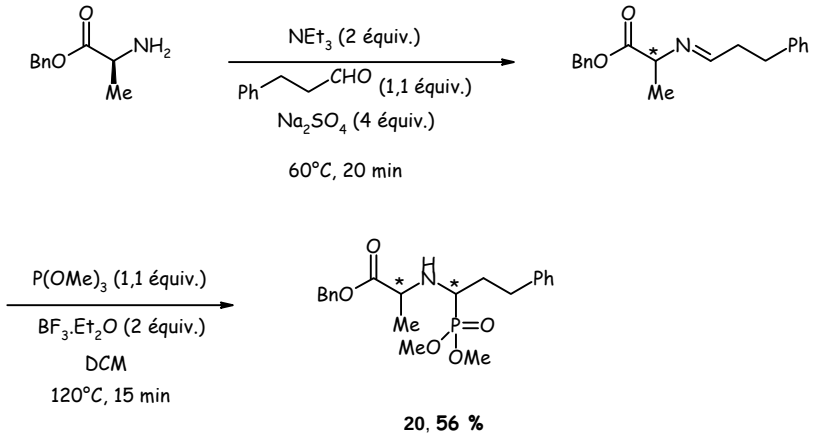


Schéma 54

L'incorporation du triphénylphosphite, en adoptant des conditions similaires, est plus difficile à mettre en œuvre. Des problèmes de purification, rencontrées en fin de réaction, rendent impossibles l'isolement du produit désiré.

I.3.4. Sur un dérivé imine sans stéréocentre

Un dernier exemple, avec une molécule portant une chaîne phénéthyle, est décrit. La synthèse débute, ici, avec une glycine (Schéma 55). Cet acide aminé qui n'est pas à même de favoriser la migration de la double liaison, ainsi, permet de positionner le CH en α du phosphore avec certitude et connaître le profil HPLC des énantiomères formés, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

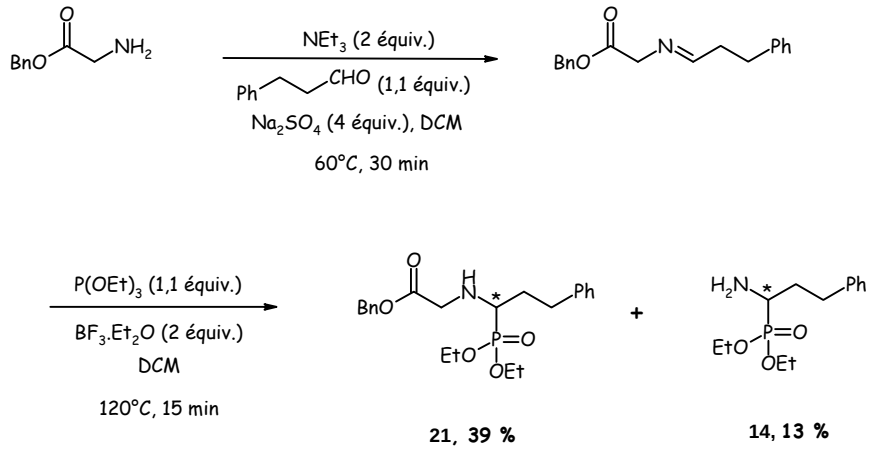


Schéma 55

Appliquée à un acide aminé différent, cette méthode s'est avérée reproductible. Le composé **21** a été isolé avec un rendement de 39 % et le sous-produit **14** à 13 %. Ainsi, notre hypothèse d'une imine moins stable, sans le groupement méthyle, n'est pas confirmée. Seule la conjugaison avec le carbonyle doit avoir un effet sur la formation du produit secondaire.

De nombreuses voies ont été suivies dans ce chapitre mais une seule s'est révélée concluante. La dernière méthode, sous irradiations micro-ondes, nous a permis d'isoler le composé souhaité avec un rendement correct. Jusqu'à présent, peu d'intérêt a été porté à la stéréochimie des centres de nos composés. En effet, nous nous sommes d'abord investis dans la mise au point d'une synthèse fiable. Au cours des réactions, une migration de la double liaison de l'imine est observée, entraînant alors une perte de la stéréochimie de l'alanine de départ.
Ne parvenant pas à contrôler ce phénomène, nos efforts se sont s'orientés, dans un deuxième temps, vers la recherche d'un système de séparation des diastéréoisomères formés.

II. Elaboration de la stratégie à adopter

II.1. Problématique

Maintenant qu'une voie de synthèse efficace a été mise en place, notre objectif est d'être stéréo-sélectifs. En effet, le but final est de produire des inhibiteurs avec une stéréochimie bien définie. Nous devons, pour ce faire, nous assurer que la stéréosélectivité est conservée au cours des différentes réactions.

Dans la première étape, précédemment développée, nous partons d'une alanine protégée de configuration (*S*). Au cours de l'addition du 3-phénylpropionaldéhyde, une imine intermédiaire se forme. N'étant pas dans sa configuration la plus stable, elle se réarrange. Une isomérisation se produit entraînant ainsi le passage d'une imine monosubstituée à une imine disubstituée. Ce premier élément, combiné à la conjugaison créée entre cette double liaison et le carbonyle de l'ester, favorise la stabilité du composé. Un équilibre, prouvé par la formation du sous-produit **14**, doit exister entre ces deux isomères (Schéma 56).

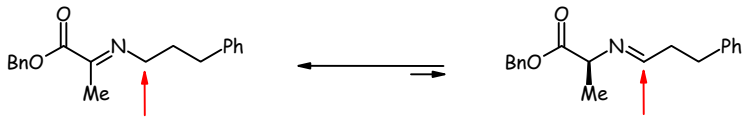


Schéma 56

Outre la formation d'un sous produit, l'isomérisation provoque une perte de la stéréochimie de l'alanine. En effet, ce centre n'étant plus contrôlé, deux configurations sont possibles. De même dans la seconde étape où l'addition non sélective crée un nouveau centre asymétrique non défini. Notre molécule présente alors deux centres stéréogènes non caractérisés conduisant à plusieurs diastéréoisomères.

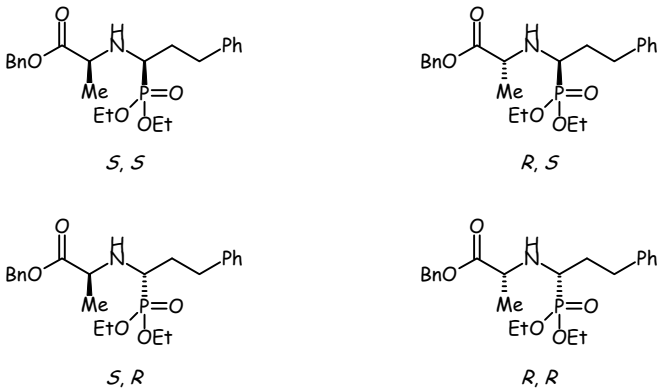


Schéma 57

II.2. Séparation des diastéréoisomères par cristallisation

A l'issue de l'addition de la chaîne phénéthyle et du dérivé phosphoré, nous avons essayé de séparer le couple de diastéréoisomères formés par des méthodes de recristallisation fractionnée.

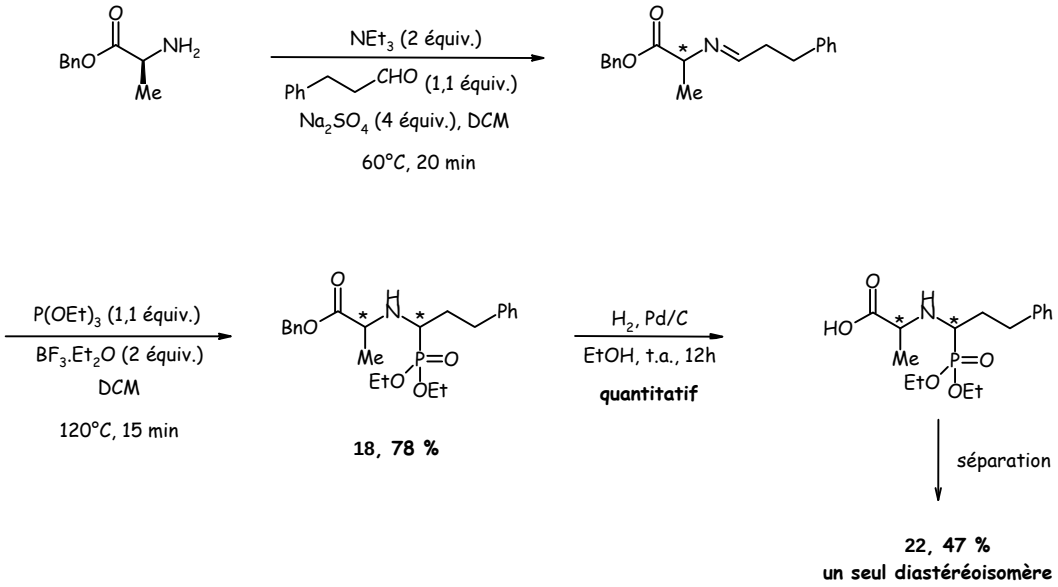


Schéma 58

*II.2.1. Séparation du dérivé benzylique **18***

Afin de faire cristalliser le composé **18**, deux molécules l'acide mendélique[179] et l'acide tartrique[180] sont ajoutés au substrat pour générer des diastéréoisomères séparables par des différences de solubilité.
Avec le premier acide, plusieurs essais sont tentés dans l'acétate d'éthyle, l'éther diéthylique, le méthanol, l'éthanol, l'hexane ainsi que dans l'acide chlorhydrique solubilisé dans le dioxane. Avec le second, seul le méthanol et l'eau sont essayés mais sans plus de succès.

Ayant des difficultés à atteindre notre objectif, nous avons décidé de poursuivre la synthèse et de réitérer cette purification après avoir déprotégé l'ester benzylique.

*II.2.2. Séparation de l'acide **22***

Dans la troisième étape, la voie réactionnelle s'oriente vers la perte du groupement benzyle, libérant ainsi l'acide (Schéma 58). Cette hydrogénolyse[181] conduit aux quatre diastéréoisomères avec des rendements de 86 % à quantitatif. Ce mélange est solubilisé dans une faible quantité de dichlorométhane puis de l'éther diéthylique est ajouté à cette solution. Au cours de l'évaporation progressive des deux solvants, un précipité se forme avec un rendement maximum de 47 % qui correspond à l'un des diastéréoisomères attendus. La synthèse peut ainsi être poursuivie avec une molécule pure ayant deux centres stéréogènes de configuration fixée.
Afin de déterminer cette stéréochimie, des essais de recristallisation sont tentés. Les systèmes éther diéthylique/ dichlorométhane et éther diéthylique/ méthanol ont été essayés mais après quelques semaines, nous ne constatons la présence d'aucune forme cristalline.
A cette étape, nous avons également rencontré des problèmes de recristallisation de la poudre obtenue. Ce résultat est contraignant puisque nous ne pouvons pas alors déterminer les configurations absolues des centres asymétriques. Une dernière possibilité reste envisageable, comme l'addition d'un chlorure de tosyle sur l'amine. La génération d'un sel favoriserait la formation de cristaux. En raison d'un manque de temps, cet essai n'a pu être effectué.
Afin de suivre la formation des isomères et de prouver l'efficacité de la séparation, une étude par chromatographie liquide haute pression a été menée.

III. Les études en chromatographie liquide haute pression

Cette étude a pour objectif de confirmer la présence de plusieurs diastéréoisomères dans le milieu réactionnel, après les deux premières étapes de la synthèse. Elle doit permettre également d'approuver la séparation des isomères par précipitation, suite à l'hydrogénolyse.
Les conditions chromatographiques suivantes ont été appliquées à chaque élution. Une colonne chirale AGP 150.4 150 mm x 4 mm est utilisée et soumise à une température de 40°C. Le débit de l'appareil est réglé à 0,8 mL/min, l'injecteur rhéodyne est constitué d'une boucle de 20 µL et enfin la longueur d'onde de détection du spectrophotomètre UV, placé en sortie de colonne, est choisie à 209 nm. Seule la phase mobile est modulée selon les produits à

[179] Cava, M.P. ; Afzali, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1553-1556.
[180] Winchell, A.N. *The Optical Properties of Organic Compounds*, ed. Academic Press, New York, **1954**, 47.
[181] Pascard, C. ; Guilheim, J. ; Vincent, M. ; Rémond, G. ; Portevin, B. ; Laubie, M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 663-669.

séparer.

III.1. Séparation des diastéréoisomères benzyliques par HPLC

Dans cet exemple, une phase mobile contenant de l'acétate de sodium 25 mM à 6 % en *n*-butanol est utilisée pour distinguer les quatre diastéréoisomères. Ce choix est tout à fait concluant puisque le profil HPLC présente quatre pics.

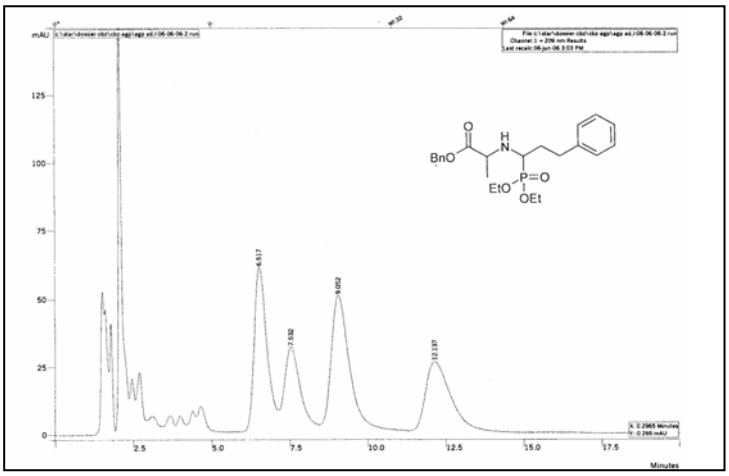


Figure 44 : Mélange des quatre diastéréoisomères benzyliques

Afin d'attribuer les différents pics, nous avons procédé à la synthèse de ce composé à la fois au départ de la L-alanine benzylée et de la D-alanine benzylée. Ainsi, nous pouvons, grâce aux temps de rétention, savoir quel acide aminé est placé sous chaque surface (Figure 44). Les deux premières à t_r = 6,52 min et 7,53 min sont issus de l'énantiomère *R* et les deux dernières à t_r = 9,05 min et 12,14 min de l'énantiomère *S*. Un rapport de 60/ 40 entre les diastéréoisomères a été évalué sur le spectre RMN et est ici confirmé par HPLC.

III.2. Séparation des diastéréoisomères acides par HPLC

Dans le second exemple, le mélange est élué avec une phase mobile constituée d'acétate de sodium 25 mM à 0,05 % en *n*-pentanol.

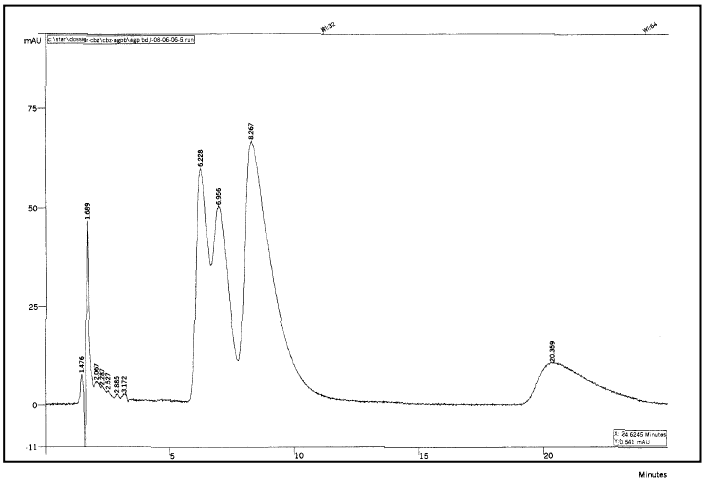


Figure 45 : Mélange des quatre diastéréoisomères acides

La séparation est plus délicate mais nous arrivons à discerner les quatre pics attendus (Figure 45). Les trois premiers produits sortent rapidement avec des temps de rétention de t_r = 6,23 min et 6,96 min au départ de la D-alanine et t_r = 8,27 min au départ de la L-alanine. L'autre stéréoisomère, par contre, est davantage retenu sur la colonne (t_r = 20,36 min).

III.3. Purification du mélange d'acides

Le mélange des diastéréoisomères acides est purifié grâce à la précipitation de l'un d'eux dans l'éther diéthylique. Cet isomère est analysé par HPLC avec la même phase mobile que dans le deuxième exemple.

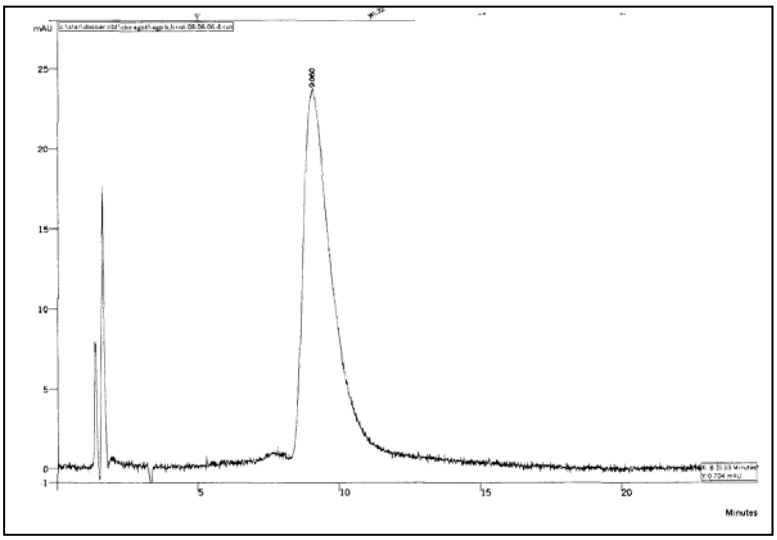


Figure 46 : Un seul diastéréoisomère acide

Le chromatogramme obtenu (Figure 46) confirme la présence d'un seul diastéréoisomère dans l'échantillon à t_r = 9,06 min. Nous pouvons maintenant être certain de l'efficacité de la précipitation dans l'éther diéthylique.
Malgré l'indétermination de la configuration des deux centres stéréogènes, nous sommes parvenus à isoler un composé acide diastéréoisomériquement pur. Grâce à cette séparation, la synthèse peut être poursuivie sur un seul isomère et ce jusqu'au produit final. En effet, les étapes suivantes ne sont pas enclines à une perte de la stéréochimie du composé **22**. Cette constatation est confirmée par les profils HPLC analysés à chaque étape.
Le paragraphe suivant développe le processus mis en œuvre pour isoler l'acide phosphonique souhaité.

IV. Synthèse d'un acide phosphonique substitué en α par un phénéthyle

Quelques étapes sont encore nécessaires avant d'obtenir un inhibiteur mixte ECA/ ECE potentiel. En effet, le squelette en noir (Figure 42) doit être greffé sur la partie droite de la molécule puis une déprotection des esters benzylique et phosphonique doit être réalisée.

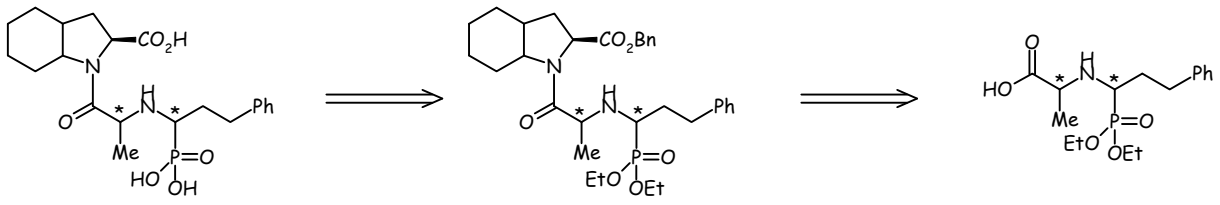


Schéma 59

IV.1. Introduction d'un bicycle par couplage peptidique

IV.1.1. Protection de l'acide de l'hétérocycle

L'acide carboxylique du (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-perhydroindole est protégé par un groupement benzyle (Schéma 60). Ce choix se justifie par une déprotection aisée qui ne nécessite qu'une hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène. L'acide, en solution dans le toluène, est activé par l'acide *p*-toluène sulfonique ce qui facilite l'addition de l'alcool benzylique[181]. De plus, l'équilibre est déplacé vers l'ester grâce à la formation d'un azéotrope toluène/ eau. Le sel qui en est issu est obtenu avec un rendement de 91 %.

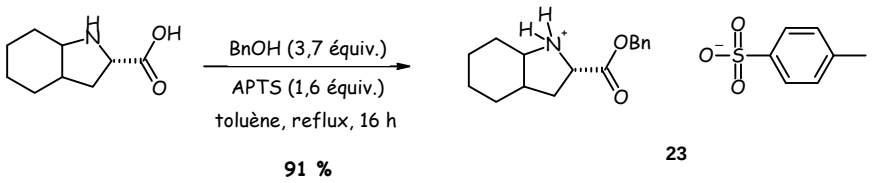


Schéma 60

Le produit **23** sous sa forme saline a été engagé dans l'étape suivante pour être couplé à l'acide **21**. La synthèse est présentée ci-dessus.

*IV.1.2. Couplage entre l'acide **22** et l'amine **23***

Le couplage peptidique[181] fait intervenir l'ammonium **23** qui subit une neutralisation préalable par un lavage au carbonate de sodium. Dans un même temps, l'acide **22** est mis en présence du dicyclohexylcarbodiimide pour être activé et de l'hydroxybenzotriazole qui évite les réactions secondaires de racémisation. L'amidification se produit alors entre les deux espèces et le composé **24** est isolé avec un rendement de 60 % (Schéma 61).

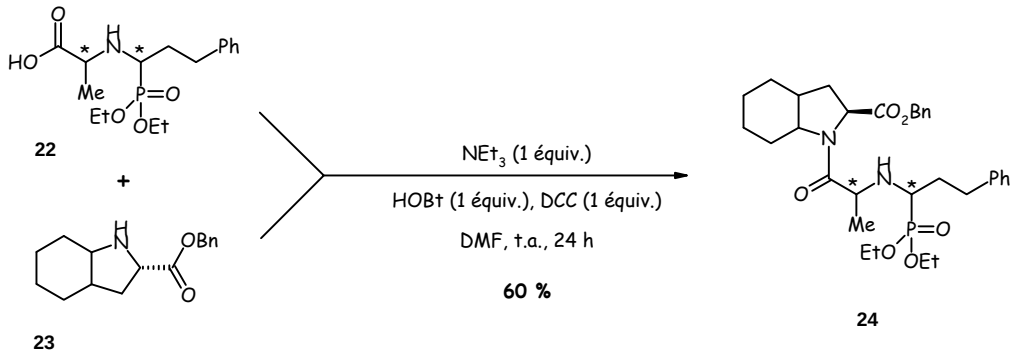


Schéma 61

Le bicycle qui est additionné possède trois centres asymétriques de configuration *S*. Ce diastéréoisomère a du ensuite être déprotégé pour libérer les fonctions actives au sein du site enzymatique.

IV.2. Déprotection des esters benzylique et phosphonique

IV.2.1. Synthèse des acides carboxylique et phosphonique en une étape

IV.2.1.1. Avec l'iodure de triméthylsilyle

Dans la littérature[182], des conditions existent pour libérer à la fois l'acide carboxylique et l'acide phosphonique (Schéma 62). L'iodure de triméthylsilyle assure cette double déprotection. Avant de tenter cette réaction sur le composé **22**, nous avons effectué un test sur la molécule **18** obtenue en amont de la synthèse et possédant les deux fonctions nécessaires. L'utilisation de ce réactif iodé n'est pas adaptée puisqu'il ne provoque que de la dégradation. Ces conditions se sont avérées trop violentes pour le substrat.

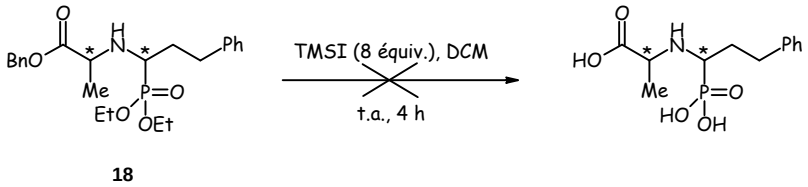
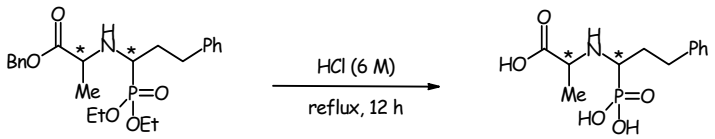


Schéma 62

IV.2.1.2. Avec l'acide chlorhydrique

Récemment, une autre méthode a décrit[183] l'utilisation d'acide chlorhydrique concentré (6 M). Un premier essai a été effectué sur la molécule **18** pour tester ces conditions (Schéma 63). Elles s'avèrent efficaces d'après l'analyse RMN qui confirme la disparition des groupements benzyle et éthyle.

[182] (a) Olah, G.A. ; Narang, S.C. ; Salem, G.F. ; Gupta, B.G.B. *Synthesis* **1981**, 142.
(b) Blackburn, G.M. ; Ingleson, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1980**, 1150.
[183] Han, S. ; Moore, R.A. ; Viola, R.E. *Synlett* **2003**, *6*, 845-846.

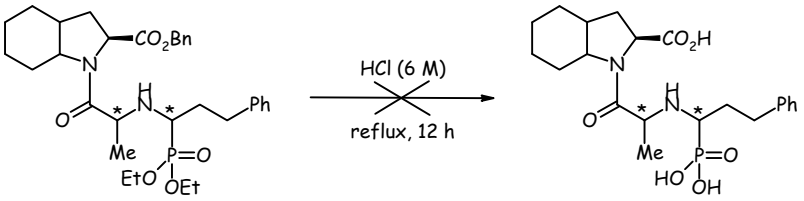


19 **25**

Schéma 63

Cette réaction n'a pas été quantifiée car des traces d'eau persistent, cependant notre but ici était essentiellement d'évaluer l'efficacité du processus.

Ces mêmes conditions ont ensuite été appliquées au véritable composé **24** (Schéma 64). Bien que les analyses effectuées par RMN sur le résidu permettent de vérifier l'absence des groupements benzyle et éthyle, nous n'avons pas pu isoler le produit issu de cette réaction.



24

Schéma 64

Alors que sur le composé test, le produit déprotégé était obtenu directement, cette facilité n'a pas été reproduite dans le cas du composé **24**.

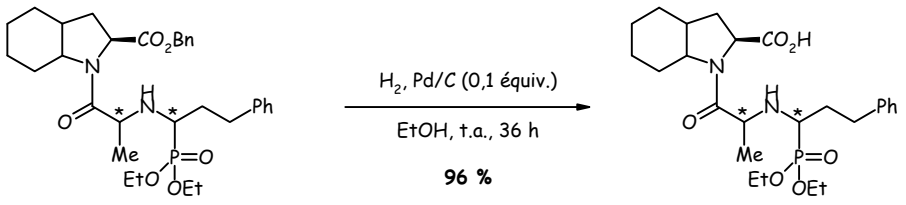
IV.2.1.3. Avec la soude

Une dernière approche consiste à utiliser des conditions de saponification[144] où la soude est mise en réaction dans l'éthanol. Cette idée n'a pas non plus abouti car, comme précédemment, les signaux caractéristiques des résidus éthyle et benzyle disparaissent sans que le produit ne puisse être isolé.

Compte tenu des purifications difficiles pour obtenir la molécule attendue, nous avons procédé à des déprotections successives des différents groupements.

IV.2.2. Hydrogénolyse de l'ester benzylique

Le premier clivage effectué est celui de l'ester benzylique[183]. Cette déprotection se fait dans des conditions classiques, à savoir, une hydrogénation en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène (Schéma 65).



24 26

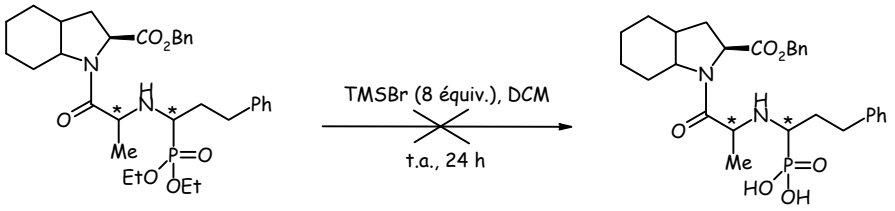
Schéma 65

Cette réaction a conduit sans difficulté à l'acide carboxylique **26** avec un rendement de 96 %. Par la suite, l'isolement et la purification du dérivé de l'acide phosphonique se sont avérés plus laborieux.

IV.2.3. Acidification de l'ester phosphonique

IV.2.3.1. Avec le bromure de triméthylsilyle

La manière la plus courante d'éliminer les groupements éthyles portés par le phosphore est d'ajouter dans le milieu réactionnel du bromure de triméthylsilyle[152] (Schéma 66). Cette réaction est tentée sur le composé **24** encore benzylé. Malheureusement, dans notre cas, nous n'obtenons que de la dégradation.



24

Schéma 66

Ce procédé semblant trop violent sur ce type de molécule, une autre stratégie est alors adoptée.

IV.2.3.2. Avec de l'acide chlorhydrique

La méthode précédente n'a pas été concluante sur la molécule **24**. Par contre, dans les premiers essais sur le composé test (Schéma 63), un résultat intéressant a été observé et nécessite un approfondissement. En effet, le produit **25** est complètement déprotégé en une étape et il peut directement être engagé dans le couplage peptidique[181] (Schéma 67).

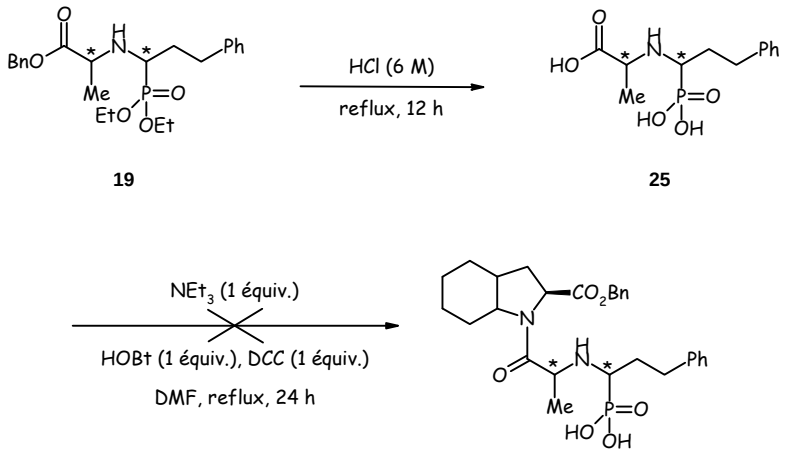


Schéma 67

En procédant à cette réaction, aussi bien à température ambiante qu'en chauffant, le produit issu du couplage n'a pas été isolé. Cette stratégie n'est pas encore la solution pour s'affranchir des groupements portés par le phosphore.

Une dernière voie (Schéma 68) qui n'a pas encore été explorée pourrait débuter avec le composé **26**, isolé sous forme d'acide. Ainsi, il ne resterait plus qu'à effectuer la déprotection de l'ester phosphonique.

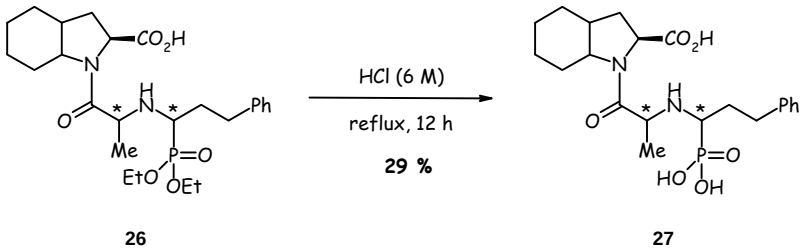


Schéma 68

Cette réaction a été tentée, toujours en présence d'acide chlorhydrique concentré (6 M). Après quelques heures de reflux, elle nous a conduit au composé final, complètement déprotégé, avec un rendement de 29 %.
Ce dernier essai nous a permis d'atteindre notre premier objectif. Cette molécule **27** a alors été soumise aux tests pharmacologiques afin d'évaluer son activité inhibitrice mixte ECA/ ECE.

Cette nouvelle voie synthétique (Schéma 69) mise au point sur le phénéthyle a été appliquée au composé suivant portant une chaîne propyle.

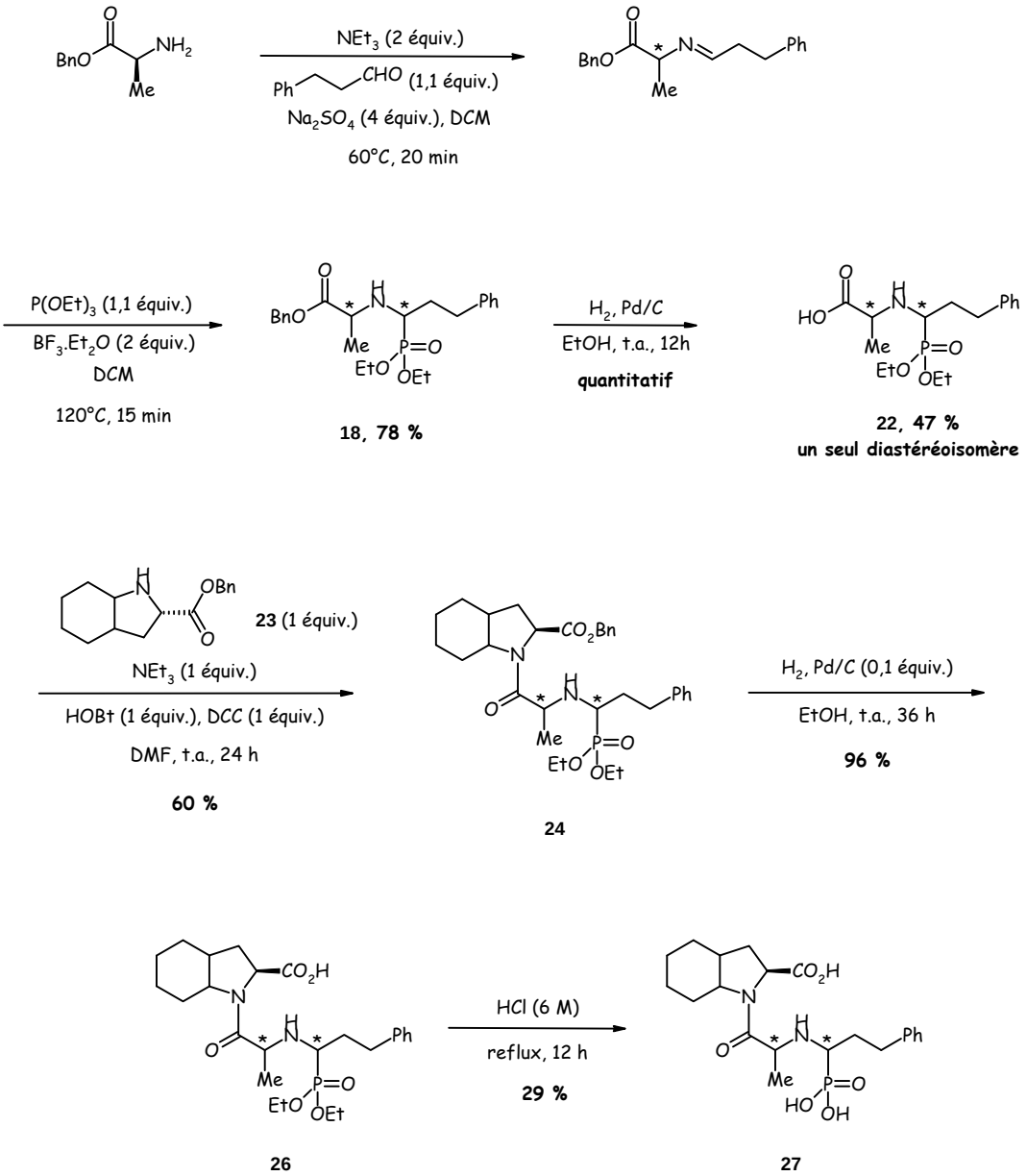


Schéma 69

Les différences de réactivité créées par la perte du cycle aromatique ont pu être comparées dans ce troisième chapitre.

Chapitre 3 : Synthèse d'inhibiteurs en série propyle

Ce dernier chapitre est consacré à l'introduction du butyraldéhyde. La stratégie de synthèse élaborée à partir du 3-phénylpropionaldéhyde est reprise pour générer ce nouveau composé.

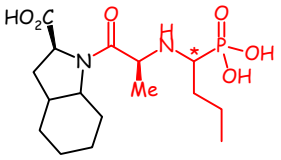


Figure 47

Au cours des six étapes nécessaires pour parvenir au produit final, nous observerons et commenterons les divergences et les similitudes qui se produisent entre les deux voies synthétiques. Ainsi, en fonction des résultats, cette méthode pourra être étendue à d'autres types de chaînes et éventuellement permettre la création de nouveaux inhibiteurs.

I. Synthèse totale d'un dérivé phosphonique *via* l'alanine

I.1. Introduction du résidu propyle

Ces deux premières étapes ont été menées au départ de la L et D-alanine protégée (Schéma 70). Le but est de confronter leur différence de réactivité mais également et surtout de pouvoir établir leur profil HPLC. L'addition du butyraldéhyde conduit à une imine intermédiaire qui est soumise à l'attaque du triéthylphosphite.

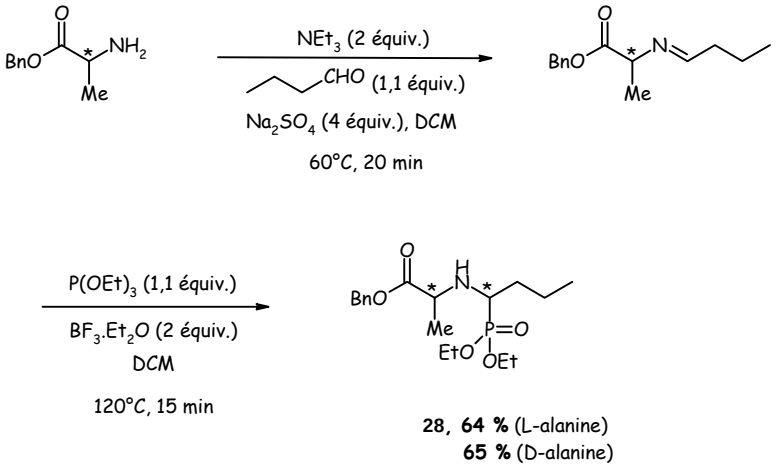


Schéma 70

Le composé **28** a été isolé avec un rendement de 64 % et de 65 %, respectivement, au départ des acides aminés de configuration *S* et *R*. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec la chaîne phénéthyle mais dans ce cas, aucun sous produit n'a été observé.

I.2. Hydrogénolyse de l'ester benzylique

Les diastéréoisomères **28** sont déprotégés dans des conditions classiques d'hydrogénolyse [181] qui conduisent aux acides correspondants avec un rendement quantitatif (Schéma 71).

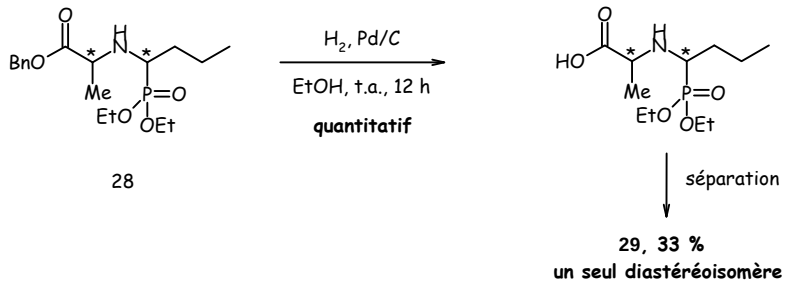


Schéma 71

A cette étape, les isomères ont pu être séparés. Comme précédemment, un seul produit a été isolé diastéréoisomériquement pur avec un rendement de 33 %. Cette différence entre la quantité de produit en mélange et purifiée se retrouve dans le cas de l'acide **22,** au second chapitre. Cette réaction entraîne une perte de masse non négligeable qui oblige à travailler sur des quantités importantes de départ. Néanmoins, ce mode de purification par précipitation sélective, dans les solvants dichlorométhane/ éther diéthylique, a été conservé sur le dérivé propyle **28** en raison de son efficacité.

I.3. Couplage peptidique entre l'acide **29** et l'amine **23**

L'acide **29**, purifié à l'étape précédente, est prêt à être engagé (Schéma 72) tandis que l'amine **23** a du être tout d'abord neutralisée par une solution basique. En présence de triéthylamine, d'hydroxybenzotriazole et de dicyclohexylcarbodiimide, l'acide activé et l'amine libre réagissent ensemble.

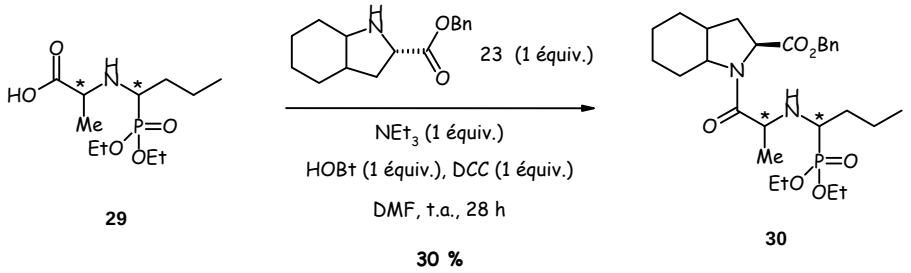
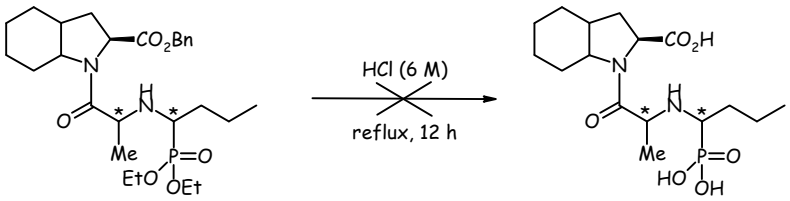


Schéma 72

Ce couplage a conduit à la molécule **30** avec un rendement de 30 %. A cette étape, un écart se crée entre les dérivés phénéthyle et propyle. L'absence du cycle aromatique peut être responsable d'une perte de stabilité de l'intermédiaire formé. Une hypothèse peut être avancée quant à cette différence. Des interactions π-π créées entre le benzotriazole et le phényle rigidifieraient la structure permettant au bicycle de s'additionner plus aisément.
Enfin, une dernière étape consiste à libérer les fonctions protégées de la molécule issue du couplage.

I.4. Déprotection des acides carboxylique et phosphonique

Parallèlement à l'expérience précédente, la double déprotection avec de l'acide chlorhydrique 6 M a été tentée sur le dérivé propyle (Schéma 73). La même observation a été faite, malgré la disparition des signaux des groupements benzyle et éthyle en RMN, le produit n'a pas été isolé.



30

Schéma 73

Le choix d'une déprotection successive des deux groupements a également été adopté (Schéma 74). Elle débute par l'hydrogénolyse de l'ester benzylique en présence de palladium sur charbon. Cette réaction est efficace et conduit au composé **31** avec un rendement de 83 %. Une dernière étape libère le dérivé de l'acide phosphonique en faisant réagir le produit débenzylé avec de l'acide chlorhydrique 6 M.

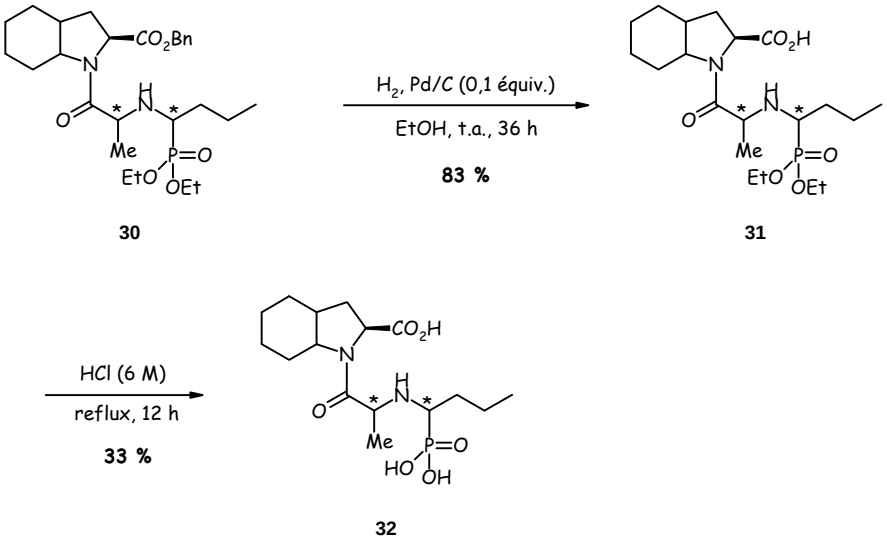


Schéma 74

La molécule, entièrement déprotégée, a été isolée avec un rendement de 33 %. Ce second produit cible, conçu comme un inhibiteur de type ECA/ ECE, a été envoyé en tests pharmacologiques (cf chapitre 4). Le bilan de cette synthèse en six étapes nous permet de conclure que le schéma réactionnel (Schéma 75) mis en place dans le second chapitre est applicable.

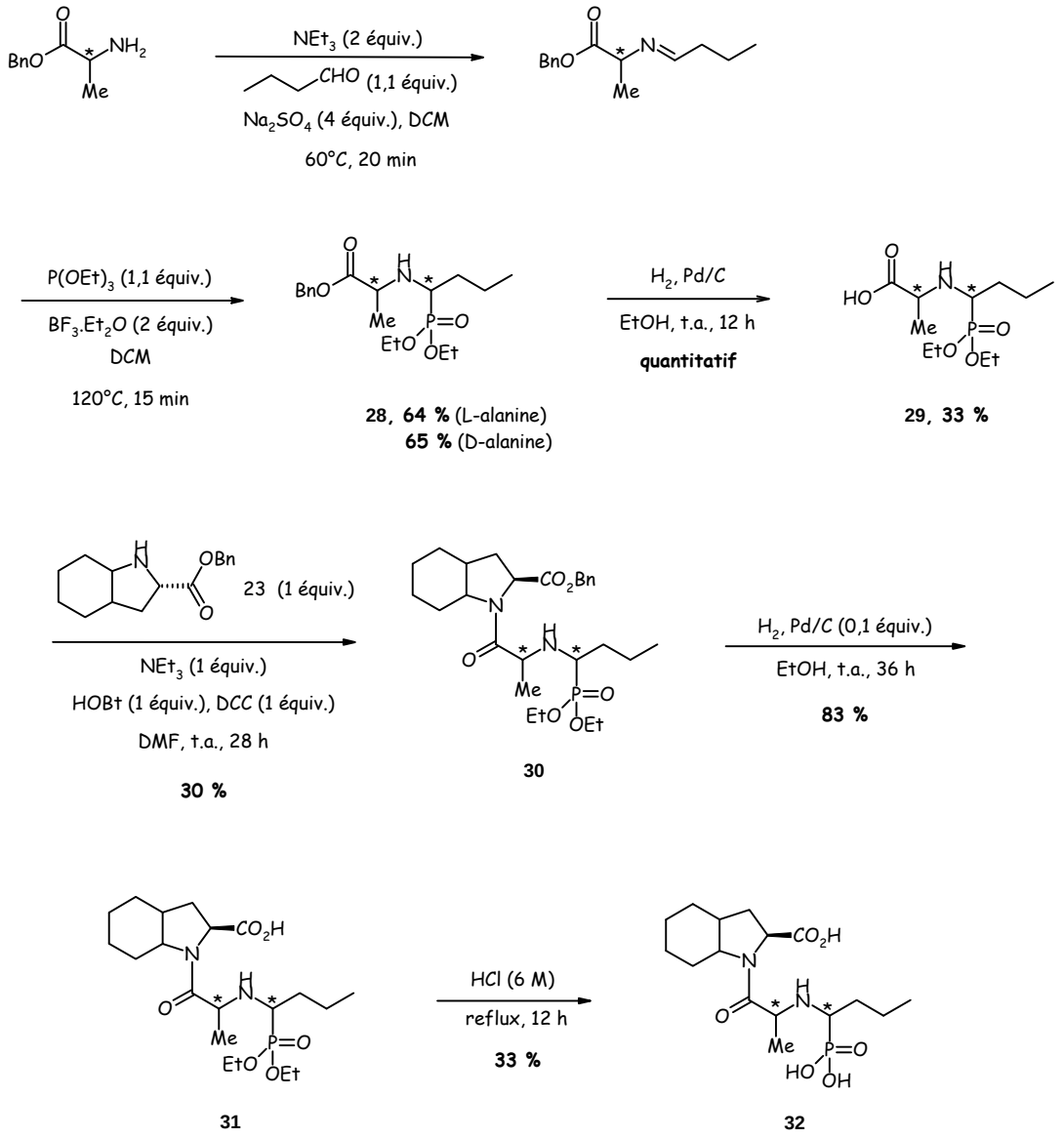


Schéma 75

En effet, seules de minimes divergences sont rencontrées lorsque la chaîne phénéthyle est remplacée par une chaîne propyle.

II. Etude HPLC

L'étude menée par HPLC sur les composés précédents **18** et **22** a été tentée sur le mélange de diastéréoisomères **28**. Cependant, la mise au point d'une méthode efficace de séparation s'est avérée moins évidente que dans le cas précédent. Cette difficulté peut être attribuée à la structure de notre molécule qui ne porte plus qu'une fonction aromatique, ce qui rend la détection des produits en sortie de colonne moins aisée. Ce problème s'accentue encore pour l'acide issu de la débenzylation et nécessite une détection autre que l'UV comme par exemple le DEDL. Cependant, en nous basant sur l'étude précédente, l'analyse RMN nous a permis de savoir que le composé **29** était bien diastéréoisomériquement pur.

Chapitre 4 : Résultats pharmacologiques et conclusion

I. Résultats pharmacologiques

Les tests biologiques ont été effectués au sein des laboratoires Servier.

La mesure de l'affinité est basée sur la fluorescence d'un substrat (QFS) issu de la séquence de la bradykinine : (7-méthoxycoumarin-4-yl)acétyl-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Ala-Phe-Lys(2,4-dinitrophényle). Les inhibiteurs potentiels sont mis en présence soit de l'ECA humain recombiné (0,1 nM), soit de l'ECE (0,1 nM) ou de l'EPN (0,1 nM) selon la cible testée et du QFS (5 µM). En parallèle, une solution tampon contenant 200 nM de chlorure de sodium, 0,02 % de Brij35 à pH = 6,8 est préparée. La réaction enzymatique s'effectue dans des tubes d'Eppendorf contenant l'inhibiteur, le substrat et l'enzyme en solution dans le tampon (50 mM). La préparation est incubée trente minutes sous agitation à 25°C.
Les tests peuvent alors être effectués sur des plaques microtitrées et la fluorescence (excitation à 320 nm et émission à 405 nm) mesurée par un lecteur de fluorescence sur plaque (*f*Max, Molecular Devices). L'affinité des inhibiteurs a été testée à deux concentrations différentes : 10^{-7} et 10^{-5} M. Les essais sur les composés les plus prometteurs sont approfondis et l'IC_{50} est alors mesurée (IC_{50} est la concentration en inhibiteur requise pour inhiber à 50 % la fixation de l'enzyme).

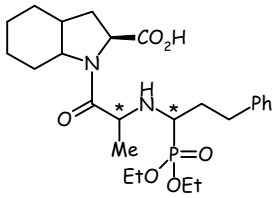
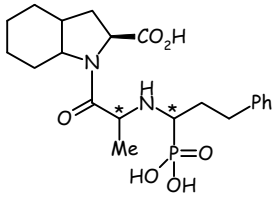
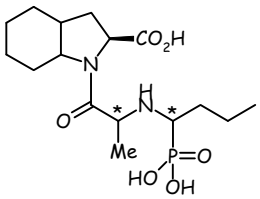
Inhibiteur	Structure	ECA (% d'inhibition)	ECE (% d'inhibition)	EPN (% d'inhibition)	IC_{50} (nM) ECA
45633	 26	8-54	n.t.	n.t	10.10^3
45956	 27	67-96	1-0	1-19	40
46096	 32	72-100	0-2	3-12	30

Tableau 7 : Evaluation du pouvoir inhibiteur des composés 24, 25 et 30 par des tests in vitro

n.t. : non testé

Le composé **26** (Tableau 7) a tout d'abord été testé protégé et a présenté un pourcentage d'inhibition de 54 % à 10^{-5} M qui constitue un premier résultat intéressant. De ce fait, l'IC_{50} a été déterminée pour l'inhibition de l'ECA (10 μM). La déprotection du phosphonate a semblé donc indispensable. Les tests effectués sur le composé **27** l'ont confirmé puisque l'IC_{50} atteint 40 nM sur cet enzyme. Ces premiers résultats biologiques ont été encourageants même si l'activité inhibitrice n'a été observée que sur une des molécules cibles.
Le dérivé propyle **32** a également été testé et cette fois, sous forme d'acide phosphonique. Les essais ont pu être menés sur les trois cibles mais seul un effet sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine II décelé. Cette inhibition est accrue puisque l'IC_{50} atteint 30 nM. Néanmoins, ces différentes valeurs ont montré que le rôle mixte de nos composés n'était pas rempli. En effet, ces premiers résultats ont marqué une inhibition uniquement vis-à-vis de l'ECA. La comparaison des composés dotés des chaînes phénéthyle et propyle a montré une activité inhibitrice très proche.
Grâce à ces nouvelles molécules testées, des analyses, quant aux modifications à apporter, seront entreprises.

II. Conclusion et perspectives

Dans cette partie, notre objectif était de fixer en α du phosphore, site de chélation du zinc, trois types d'aldéhyde, le phényl-propynal, le 3-phénylpropionaldéhyde et le butyraldéhyde.

L'addition de la chaîne phénylacétylène a nécessité un travail important d'autant que dans la littérature peu de données étaient répertoriées sur la présence d'une triple liaison en α d'un phosphore. Plusieurs stratégies ont été combinées pour synthétiser le produit attendu : la première au départ d'un résidu aminométhylphosphonate, la seconde du phénylacétylène et la troisième de l'alanine. Malheureusement l'assemblage de ces trois synthons s'est révélé infructueux.

Compte tenu des échecs observés en série phénylacétylène, nous nous sommes intéressés aux dérivés phénéthyles. Une voie de synthèse a été mise au point en six étapes avec un rendement global de 6 %. Les composés **26** et **27** ont été évalués comme inhibiteurs mixtes potentiels ECA/ ECE.

Dans le troisième chapitre, en série propyle, l'objectif était de reproduire le schéma réactionnel élaboré en série phénéthyle. Ce défi a été atteint puisque nous sommes parvenus à l'acide **32** en appliquant cette méthode. Un rendement global de 2 %, légèrement inférieur au précédent, a été obtenu au terme de ces six étapes. Le produit final propylé a également été évalué.

Cette synthèse totale, pourrait être, par la suite, appliquée à l'introduction de nombreuses chaînes alkyles saturées ou non et/ ou aromatiques. Les perspectives de ce sujet sont assez vastes et pourront être modulées en fonction de l'activité inhibitrice des produits formés.

PARTIE 2

DERIVES CARBONYLES CYCLIQUES : CONCEPTION, SYNTHESE ET EVALUATION BIOLOGIQUE

INTRODUCTION

Cette partie va s'intéresser à d'autres inhibiteurs mixtes ECA/ ECE qui auront pour but de bloquer la production d'angiotensine II et d'endotheline-1 grâce à l'inhibition de leurs enzymes de conversion respectives. La structure de ces composés va différer uniquement au niveau d'un résidu. Le substituant dihydroxyphosphoryle est remplacé par une structure hexacyclique, l'acide barbiturique ou pentacyclique, l'hydantoïne, portant des groupements carbonyles. Ces résidus, assurant la chélation au zinc, devraient contribuer à augmenter l'affinité de ces nouveaux composés (Figure 48) pour le site actif des enzymes angiotensine II et endothéline-1. Nous pourrons déterminer, à l'issue de cette partie, les effets bénéfiques ou néfastes de ces différentes modulations selon l'activité inhibitrice évaluée.

Ces nouveaux inhibiteurs sont positionnés dans le site actif de l'enzyme de conversion comme stipulé dans la figure ci-dessous.

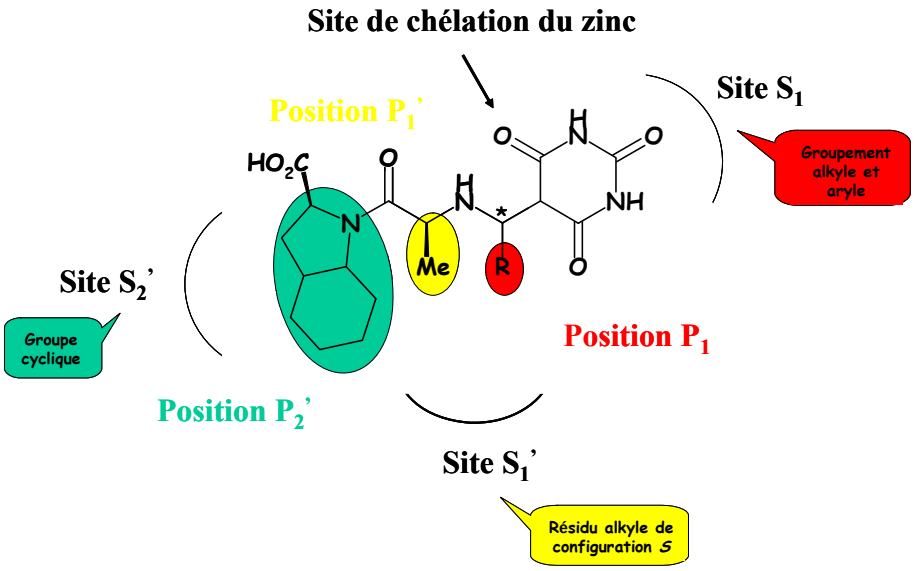


Figure 48 : Inhibiteur mixte potentiel positionné dans le site actif de l'enzyme

A savoir, un groupement phénéthyle positionné en P_1 est contenu dans le site S_1 au même titre que le résidu penta ou hexacyclique. Le rôle de chélate du zinc est maintenant assuré par les carbonyles de l'acide barbiturique ou de l'hydantoïne, ces cycles étant en α ou directement reliés à la chaîne aliphatique. La position P_1' du site S_1' est toujours occupée par l'alanine de configuration *S*. Enfin, la position P_2' est pourvue d'un amide, l'acide perhydroindolcarboxylique, localisé dans le site S_2'.

Le positionnement de chacun des groupements étant établi, nous allons nous intéresser à la conception de ces quatre nouvelles molécules. Dans le premier chapitre, les dérivés 2,4,6-trioxopyrimidines seront synthétisés selon deux voies différentes, en fonction de la position du cycle par rapport à la chaîne alkyle. Dans le second chapitre, plusieurs stratégies seront élaborées pour parvenir aux dérivés de hydantoïne souhaités.

Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs issus de l'acide barbiturique

Notre objectif est d'obtenir deux types d'inhibiteurs dérivés de l'acide barbiturique. Ce matériel de départ présente plusieurs avantages. Il est peu onéreux, facilement manipulable et possède de nombreuses applications pharmaceutiques. En effet, il est connu comme hypnotique, sédatif, anesthésique[184] mais aussi antitumoral et anticancéreux[185].
Nos deux cibles synthétiques sont représentées ci-dessous (Figure 49), elles portent les mêmes groupements mais se distinguent par une liaison C-C supplémentaire pour l'une d'elles, au niveau du cycle.

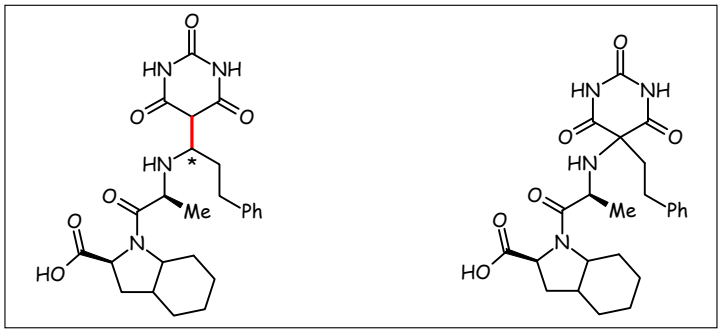


Figure 49

Cette différence structurale génère des réactivités distinctes, impliquant des voies de synthèse caractéristiques à chaque produit. Dans un premier temps, nous avons construit la chaîne aliphatique au départ de l'acide barbiturique. Nous évoquerons ensuite les difficultés rencontrées lors de l'introduction de l'acide aminé. Dans un second temps, nous tenterons de substituer la 2,4,6-trioxopyrimidine en greffant un phénéthyle puis une L-alanine sur le même carbone en position 5. Cette voie mettra en jeu le malonate de diéthyle comme réactif de départ.

I. Les 2,4,6-trioxopyrimidines substituées en α du cycle

I.1. Synthèse de l'acide 1-phényl-4-(2,4,6-trioxopyrimidin-5-ylidène)-6-méthyl-7-oxo-9-perhydroindol-5,8-diaza-10-oïque au départ de l'acide barbiturique

Pour débuter cette synthèse, nous sommes partis de l'acide barbiturique commercialement disponible (Schéma 76). L'introduction d'un chlorure d'acide fonctionnalise le cycle en position 5. Cette réaction est suivie de l'addition d'un acide aminé, la L-alanine, qui se condense sur le carbonyle exocyclique. Après hydrogénolyse de l'ester benzylique, l'acide résultant est couplé au dérivé perhydroindolcarboxylique. Enfin, dans une dernière étape, la déprotection de l'ester devrait permettre de générer le composé attendu.

[184] Jursic, B.S. ; Stevens, E.D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2203-2210.
[185] Jursic, B.S. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 655-657.

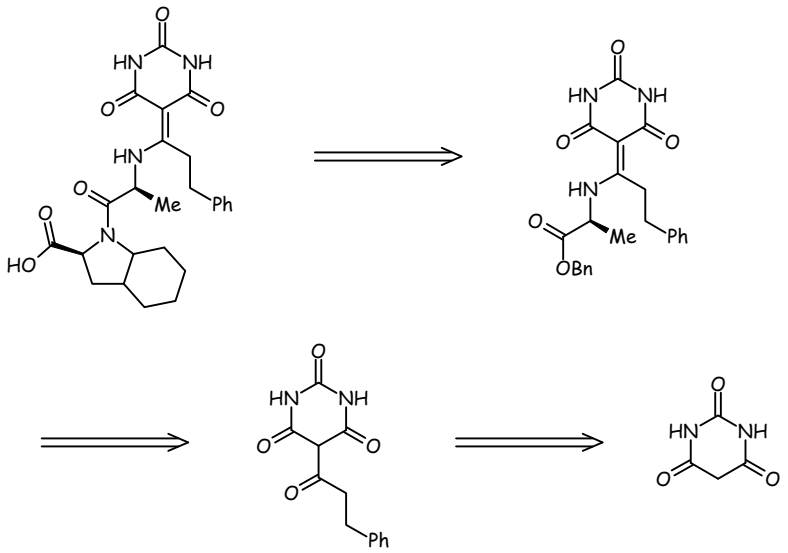


Schéma 76

La stratégie envisagée nécessite cinq étapes pour isoler le produit final, porteur d'une double liaison conjuguée à la dicétone.

I.1.1. Insertion d'un chlorure d'acide

Avant de présenter l'addition effectuée sur l'acide barbiturique, une première méthode expose la réaction entre un chlorure d'acide et le malonate de diéthyle (Schéma 77). L'alkylation de ce réactif s'est effectué selon un processus classique[186] qui a conduit au composé **33** avec un rendement de 32 % mais qui, compte tenu des 45 % de produit de départ récupéré, est réellement de 63 %.

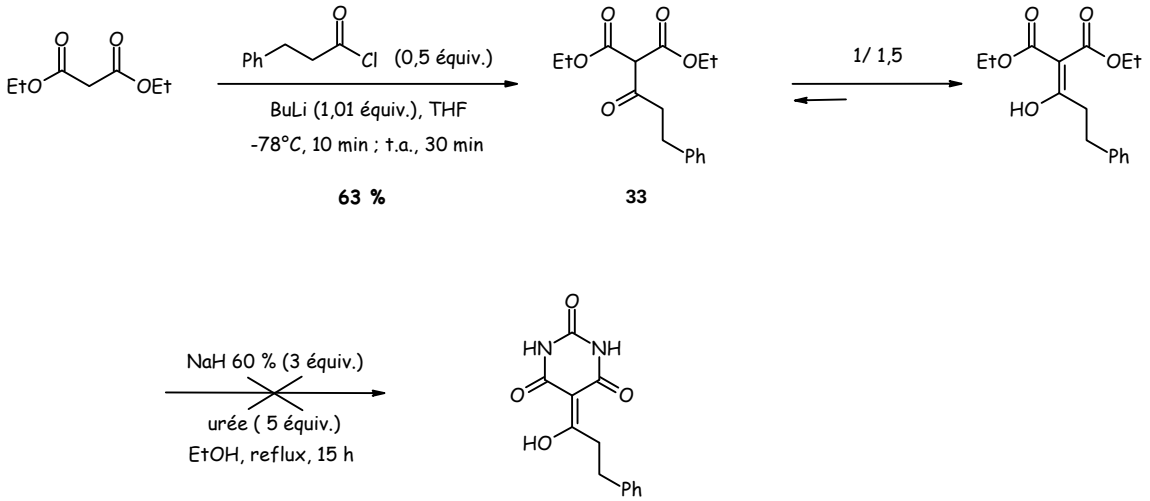


Schéma 77

L'étape suivante consiste à cycliser le substrat **33**, en présence d'hydrure de sodium et

[186] (a) Koide, K. ; Finkelstein, J.M. ; Ball, Z. ; Verdine, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 398-408.
(b) Barnick, J.W.F.K. ; Van der Baan, J.L. ; Bickelhaupt, F. *Synthesis* **1979**, 787-788.

d'urée[187], pour obtenir un dérivé de l'acide barbiturique. Cette réaction s'est traduite par un échec. Cette stratégie a donc été abandonnée au profit d'une seconde ne nécessitant qu'une seule étape dans des conditions plus faciles de mise en œuvre.

Jursic B.S.[188] a, en 2004, présenté une acylation en position 5 au départ de l'acide barbiturique (Schéma 78). Le solvant idéal de cette réaction est décrit comme étant la pyridine. La solubilité de tous les réactifs n'est pas forcément complète mais ceci n'occulte en rien une conversion totale dans un délai assez court.

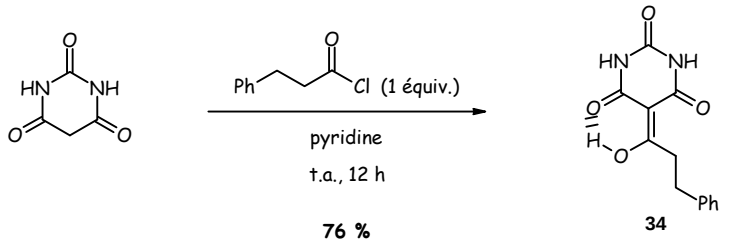


Schéma 78

La 2,4,6-trioxopyrimidine qui se déprotone facilement en raison de l'acidité de l'hydrogène en position 5 (pKa = 4,01)[185, 188], est condensée sur le chlorure d'hydrocinnamoyle. Bien que dans ce cas, le milieu soit hétérogène, le composé acylé **34** est isolé, après quelques heures de réaction, avec un rendement de 76 %. Malgré l'existence possible d'un équilibre entre les formes énol et cétone, seule la forme énol est visible d'après les analyses. Elle est, en effet, fortement favorisée grâce à la liaison hydrogène qui existe entre l'hydroxyle énolique et le carbonyle en position 4 ou 6.

Le dérivé énolique est engagé dans la prochaine étape en vue d'additionner la L-alanine benzylée *via* une réaction d'amination réductrice.

I.1.2. Addition de l'acide aminé

I.1.2.1. Via une amination réductrice

Notre objectif était de parvenir à condenser la L-alanine sur le carbonyle cétonique du composé **34** (Schéma 79). Cette amination réductrice a été essayée dans différentes conditions, le but étant d'introduire l'acide aminé pour générer l'hydroxamine puis de réduire l'ion imminium intermédiaire[189].

[187] Srivastava, P.C. ; Guyer, C.E. ; Knapp, F.F. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1081-1084.
[188] Jursic, B.S. ; Neumann, D.M. ; Bowdy, K.L. ; Stevens, E.D. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 233-246.
[189] Abdel-Magid, A.F. ; Carson, K.G. ; Harris, B.D. ; Maryanoff, C.A. ; Shah, R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

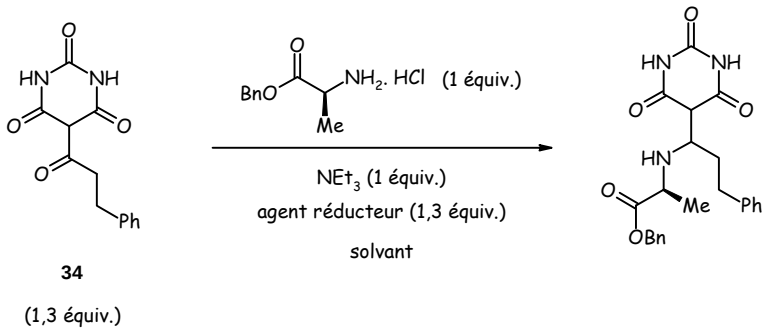


Schéma 79

Les premiers essais ont tous été effectués dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine pour neutraliser la L-alanine, commercialement disponible sous forme de sel. Une étude sur l'efficacité des agents réducteurs s'est avérée nécessaire (Tableau 8). Le borohydrure de sodium[190], après une journée de réaction, n'a permis d'isoler que les réactifs de départ à savoir l'amine à 34 % et la cétone à l'état de traces (essai 1). L'utilisation d'un autre agent, le cyanoborohydrure de sodium[191], a conduit au même résultat à savoir l'obtention de 25 % d'alanine et 27 % du dérivé de l'acide barbiturique (essai 2). Le triacétoxyborohydrure de sodium[189, 192], quant à lui, induit l'addition de l'acide aminé sur le carbonyle de l'agent réducteur (essai 5). Le composé **35** qui en est issu est isolé avec un rendement de 41 %. Ces trois tentatives n'étant pas concluantes, des modifications sont apportées sur d'autres paramètres comme le solvant et le pH.
L'essai 3 a été effectué en présence de cyanoborohydrure de sodium dans le méthanol[193]. Des problèmes de solubilité nous ont contraints à ajouter du dichlorométhane. Aucune amélioration n'étant constatée, le *N*,*N*-diméthylformamide, le dichloroéthane, l'acétonitrile puis le tétrahydrofurane ont été tentés successivement, en prenant soin de faire ces tests tant à température ambiante qu'au reflux. Ces solvants, couramment utilisés dans ce type de réaction, sont mis de côté au profit du *tert*-butanol, assurant une meilleure solubilité des réactifs. Après seize heures de réaction, un équivalent de réducteur et de l'acide acétique ont été ajoutés pour consommer l'alanine encore présente. Aucun produit n'a été isolé dans ces conditions acides favorisant la réduction de la cétone. L'essai 4, malgré un milieu légèrement basique contenant de l'acétate de sodium, n'a pas davantage conduit au composé souhaité.
Dans un dernier essai (essai 6), le triacétoxyborohydrure de sodium associé à des conditions acides dans le dichloroéthane n'a généré qu'un mélange de réactifs de départ et d'impuretés.
Devant la difficulté à mettre au point une méthode de réduction, les considérations relatives à la stéréochimie n'ont pas été abordées.

[190] Cimarelli, C. ; Giuli, S. ; Palmieri, G. *Tet. Assym.* **2006**, *17*, 1308-1317.
[191] (a) Chandrakumar, N.S. ; Yonan, P.K. ; Stapelfeld, A. ; Savage, M. ; Rorbacher, E. ; Contreras, P.C. ; Hammond, D. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 223-233.
(b) Haemers, T. ; Wiesner, J. ; Busson, R. ; Jomaa, H. ; Van Calenbergh, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3856-3863.
[192] (a) Berteina, S. ; De Mesmaeker, A. ; Wendeborn, *Synlett*, **1999**, 1121-1123.
(b) Cimarelli, C. ; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5557-5563.
[193] Pizarro, N. ; De la Torre, R. ; Farre, M. ; Segura, J. ; Llebaria, A. ; Joglar, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1085-1092.

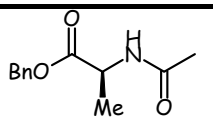
Essais	Agent réducteur	pH desséchant	Solvant	Température/ Temps	Rendement
1	$NaBH_4$	neutre	DCM	t.a./ 24 h	Amine (34 %) Cétone(traces)
2	$NaBH_3CN$	neutre	DCM	Reflux/ 1h30 t.a./ 24 h	Amine (25 %) Cétone (27 %)
3		acide AcOH	*t*-BuOH	t.a./ 16 h + 54 h	-
4		basique NaOAc tamis moléculaire	*t*-BuOH	t.a./ 72 h	dégradation
5	$NaBH(OAc)_3$	neutre	DCM	t.a./ 24 h	 35, 41 %
6		acide AcOH	DCE	t.a./ 24 h	-

Tableau 8 : Essais d'amination réductrice

Les meilleurs substrats pour ces aminations réductrices sont les amines primaires et les cétones de petite taille qui induisent une réaction plus rapide. Dans notre cas, seul un des paramètres est conservé ce qui peut en partie justifier les résultats peu favorables. Cependant, outre ce facteur, une seconde explication peut être avancée. La double liaison formée conduit à une imine en règle générale mais, dans notre cas, elle subit vraisemblablement une isomérisation. Ainsi l'énamine générée est largement favorisée grâce à sa stabilisation par conjugaison avec la dicétone. Ce réarrangement laisse présager de la difficulté à réduire cette liaison α,β insaturée.
Une alternative qui consiste à introduire uniquement l'acide aminé a alors été proposée.

I.1.2.2. Sans réduction

La L-alanine est condensée sur le dérivé de l'acide barbiturique **34** dans le propanol en milieu acide (H_2SO_4)[188] (Schéma 80). Cette réaction conduit à l'acide **38** avec un rendement de 63 %. En effet, en une étape, l'amine est additionnée et l'ester benzylique déprotégé. Cependant, cette méthode conduit à un produit qui contient des traces de propanol qui n'ont pu être totalement éliminées.
Le méthanol[194] est choisi comme nouvel alcool tandis que l'addition d'acide est abandonnée. La transestérification engendrée transforme l'ester benzylique en ester méthylique, avec un rendement de 67 %.

[194] (a) Jursic, B.S. ; Neumann, D.M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8435-8439.
(b) Morgan, L.R. ; Jursic, B.S. ; Hooper, C.L. ; Neumann, D.M. ; Thangaraj, K. ; Le Blanc, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3407-3411.

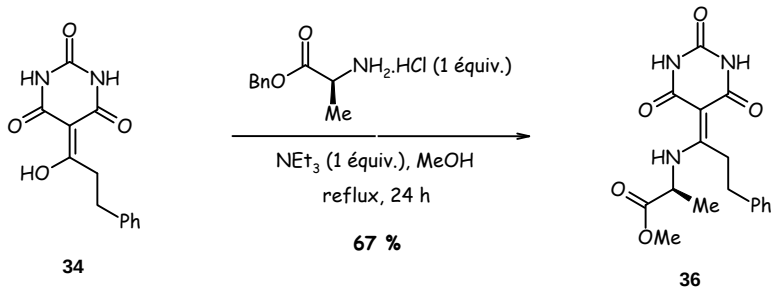


Schéma 80

Un troisième choix s'est orienté vers le *tert*-butanol (Schéma 81). L'alcool benzylique aurait évité la réaction secondaire précédente mais n'est pas choisi en raison de son élimination plus difficile. La cétone **34** est engagée avec l'alanine de configuration *S*, en léger excès, et donne, après une journée de reflux, l'enamine correspondante **37** avec un rendement de 97 %. Au cours de cette réaction, nous avons postulé que la stéréochimie était conservée au niveau du centre asymétrique.

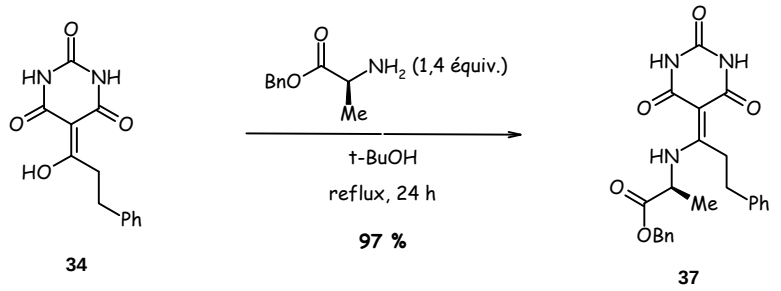


Schéma 81

Un travail complémentaire[188] effectué sur des molécules assez proches de la nôtre, et qui ont subi une réaction d'amination, a été rapporté par Jursic. L'étude porte sur la localisation de la double liaison qui est influencée par différents paramètres (pH du milieu, solvant, température). Dans notre cas, la position de la double liaison en α de la dicétone est clairement définie.

I.1.3. Hydrogénolyse de l'ester benzylique

Avant de tenter une déprotection sur le composé issu de l'amination précédente, des conditions de couplage, décrites[195] entre une amine et un ester, sont testées (Schéma 82). Cette stratégie fait intervenir le triméthylaluminium qui facilite la formation de la liaison C-N et donc l'entrée de l'amine **23**, synthétisée dans la première partie. Cette réaction effectuée sur l'ester méthylique **36**, ne se déroule malheureusement pas comme en théorie. En effet, une transestérification a été observée conduisant au composé **37** avec un rendement de 11 % tandis que 7 % de produit de départ **36** ont été récupérés.

[195] (a) Lee, S.H. ; Matsushita, H. ; Clapham, B. ; Janda, K.D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3439-3443.
(b) Murphy, J.A. ; Tripoli, R. ; Khan, T.A. ; Mali, U.W. *Org. Lett.* **2005**, *7(15)*, 3287-3289.

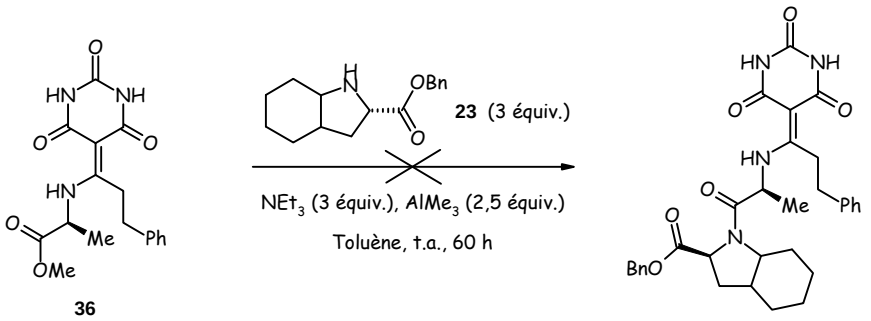


Schéma 82

La synthèse a alors été poursuivie en scindant cette réaction en deux étapes. La première consiste à hydrogénolyser l'ester benzylique.

Le composé **37** a été mis en réaction, en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène[181] (Schéma 83). Les alcools, classiquement utilisés dans ce type de déprotection, sont remplacés par le *N*,*N*-diméthylformamide qui assure une meilleure solubilité du produit. Cette méthode est efficace puisque l'acide **38** a pu être isolé avec un rendement de 90 %.

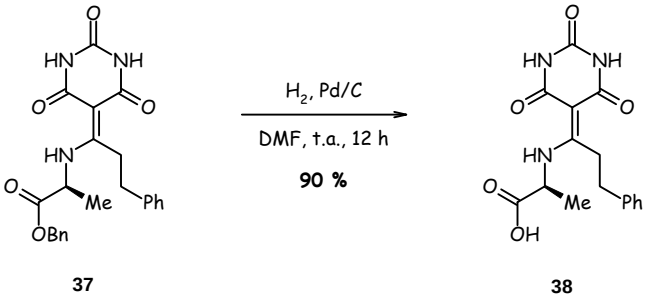


Schéma 83

Au cours de cette hydrogénolyse, des essais ont été effectués en forçant les conditions afin de réduire, dans le même temps, la double liaison en α de la dicétone[196]. Une pression d'environ 200 psi a été imposée dans un premier test. Dans le second, un ajout d'acide acétique complète le milieu. Aucun de ces paramètres n'a pu conduire au résultat escompté, seul le composé **37** est retrouvé, nous avons donc poursuivi avec l'acide **38** insaturé.

I.1.4. Couplage peptidique entre l'acide 38 et l'amine 23

Les conditions de couplage peptidique précédentes, faisant intervenir l'hydroxybenzotriazole et le dicyclohexylcarbodiimide[181], ont été appliquées à ces deux nouvelles molécules (Schéma 84). A température ambiante comme au reflux, seuls les réactifs de départ **23** et **38** sont récupérés. Une température intermédiaire a alors été tentée sous irradiations micro-ondes mais même en ajoutant cet élément, la méthode est moins efficace qu'auparavant (cf partie 1). Ces essais nécessitent certainement une neutralisation préalable de l'amine **23**, synthétisée sous

[196] Meanwell, N. A. ; Roth, H. R. ; Smith, E. C. R ; Wedding, D. L. ; Kim Wright, J. J. ; Stuart Fleming, J. ; Gillespie, E. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2906-2916.

forme de sel (Schéma 60), la triéthylamine du milieu ne semble pas suffisante dans ce cas.
En remplaçant, le dicyclohexylcarbodiimide par l'EDCI[197], dont l'urée est plus facile à éliminer grâce à sa solubilité dans l'eau, la réaction n'est pas plus efficace.
Un autre agent de couplage le TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetraméthyluronium tétrafluoroborate), de structure différente, présente une plus haute réactivité que les carbodiimides ce qui conduit aux premiers résultats positifs (essais 2). Les tests sous irradiations micro-ondes ont été les plus évoquateurs. Néanmoins, la réaction réalisée à 90°C pendant une durée minimum de deux heures n'a pas conduit à un rendement supérieur à 11 % (Tableau 9).

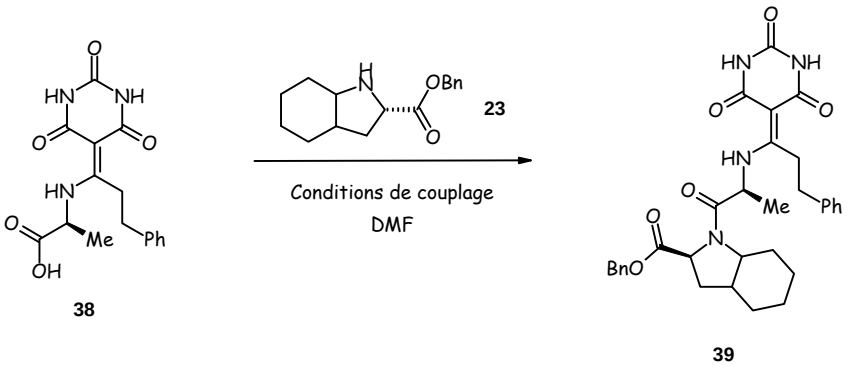


Schéma 84

Essais	Conditions de couplage	Acide/ Amine	Température	Temps	Rendement 39
1	Activation de acide NEt_3 (3,5 équiv.), HOBt (0,25 équiv.), TBTU (1,08 équiv.) DMAP(0,1 équiv.)	1/ 1	t.a. + 110°C	60 h + 24 h	-
2			90°C µ-ondes	2 h 30 à 4 h	5 % à 11 %
3		1/ 2	110°C µ-ondes	2 h 30	2 %
4			150°C µ-ondes	2 h 30	dégradation
5	**PyBOP (1,3 équiv.), NMM (3,5 équiv.), DMF**	**1,2/ 1**	**t.a.**	**48 h**	**62 %**

Tableau 9 : Essais de couplage peptidique

Afin d'améliorer ces résultats, un dernier réactif le PyBOP[198] (hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium) a été essayé. Il présente les mêmes analogies structurales que le TBTU. Dans des conditions de chauffage classique, le composé **39** a été isolé avec un rendement de 24 %. Par contre, après deux jours de réaction à température ambiante, le couplage peptidique s'est produit avec un bon rendement de 62 % (essai 5).

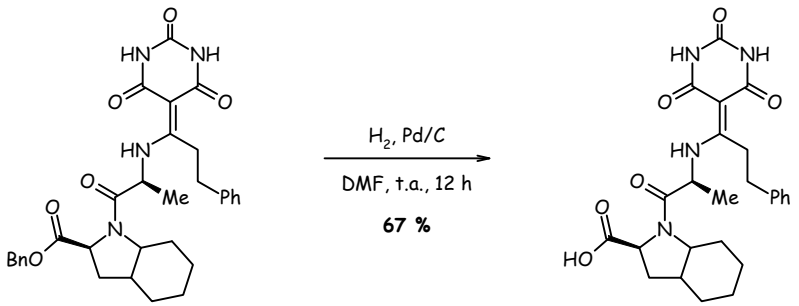
[197] Murkin, A.S. ; Tanner, M.E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8389-8394.
[198] Valls, N. ; Lopez-Canet, M. ; Vallribera, M. ; Bonjoch, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3446-3460.

La stéréochimie indiquée pour les centres stéréogènes est théorique. Un premier essai de cristallisation, dans un mélange acétone/ dichlorométhane, n'a pas été concluant. La structure est maclée en raison d'une cristallisation apparemment trop rapide. A l'heure actuelle, une autre tentative de cristallisation à diffusion lente, dans un mélange dichlorométhane/ méthanol, est en cours.

Les deux étapes de déprotection (Schéma 83) et de couplage (Schéma 84) atteignent un rendement global de 56 % ce qui conforte notre argument de séparer les deux types de réaction.
Le produit **39**, isolé de ce couplage peptidique, peut alors être déprotégé en acide carboxylique, ce qui est décrit ci-après.

I.1.5. Déprotection de l'ester en acide carboxylique

La dernière étape d'hydrogénolyse permet de transformer l'ester benzylique en acide carboxylique (Schéma 85). Cette réaction est menée suivant la même stratégie qu'auparavant, en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène.



39 **40**

Schéma 85

Le produit final **40**, obtenu avec un rendement satisfaisant de 67 %, a subi des tests biologiques afin d'évaluer son activité inhibitrice.

Le bilan général de cette synthèse en cinq étapes est présenté dans le schéma ci-dessous.

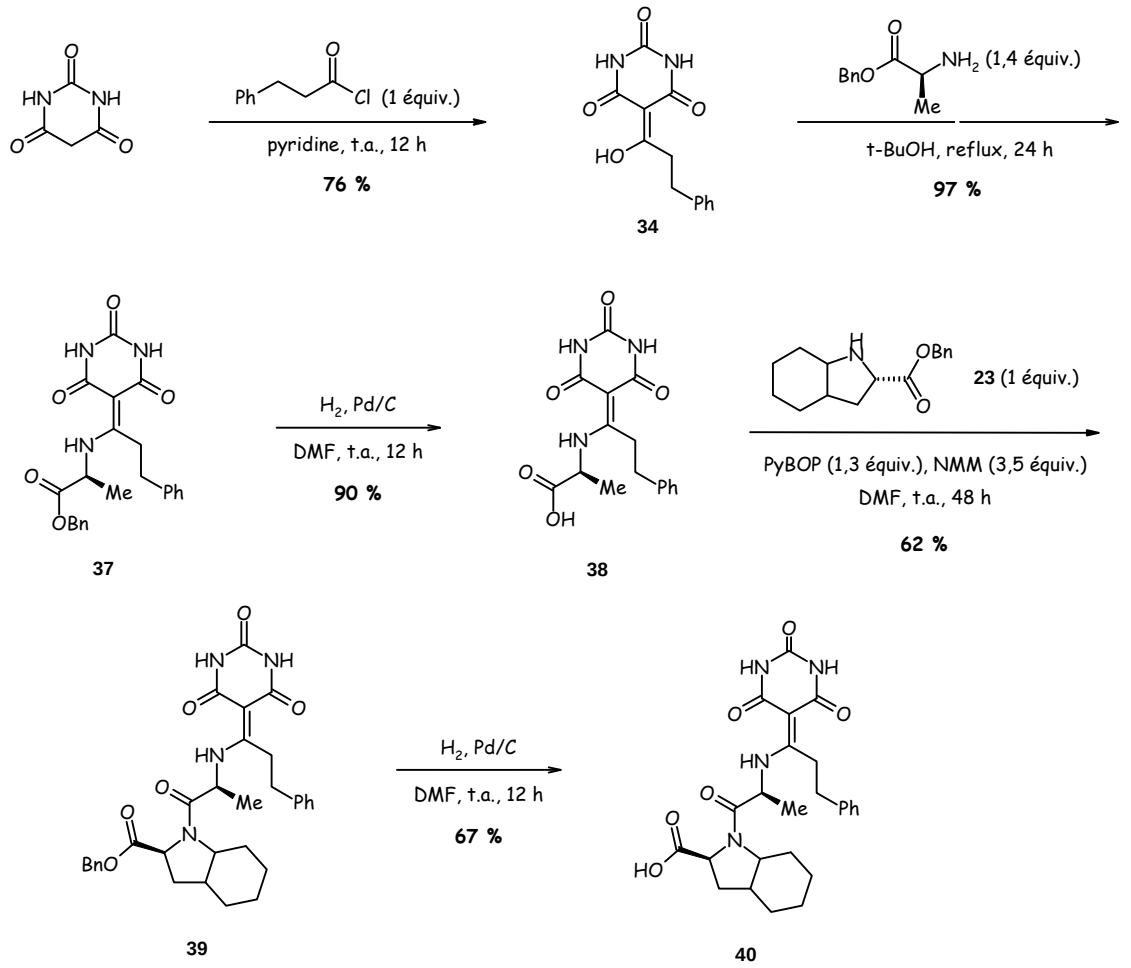


Schéma 86

Notre objectif, consistant à isoler l'acide **40**, a été atteint cependant nous souhaitions l'avoir sous sa forme réduite, or la double liaison est encore présente. Afin de parvenir à notre but, de nouvelles stratégies ont été développées aussi bien à partir du composé **37** que de substrats différents comme le malonate de diéthyle.

I.2. Vers une réduction de la double liaison en α de la dicétone

Tout d'abord, de nombreuses conditions ont été testées sur les dérivés **37** et **38** qui possèdent déjà la double liaison. En parallèle, deux autres voies qui utilisent une réduction en cours de synthèse selon un processus équivalent à une amination réductrice, ont également été envisagées.

*I.2.1. A partir de l'ester **37** ou de l'acide **38***

Plusieurs méthodes permettent la réduction d'une double liaison en α d'un carbonyle. La première fait usage du zinc[184] dans l'acide acétique et la seconde du borohydrure de sodium[190]. Au départ de l'ester ni l'une ni l'autre de ces stratégies n'a permis d'isoler le produit réduit. Dans un troisième cas, le magnésium[199] fait office de réducteur dans un

[199] Haigh, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3177.

mélange méthanol/ *tert*-butanol, nécessaire en raison d'une mauvaise solubilité du composé **37**. A l'issu de cette réaction, de l'alanine qui proviendrait de l'hydrolyse de l'imine intermédiaire, a été isolée. Cette explication peut être envisagée en raison de l'équilibre qui existe entre les isoformes imine et enamine.
Ces résultats, peu concluants au départ de l'ester, ont nécessité d'autres essais qui ont été engagés sur l'acide en présence du catalyseur d'Adam[200] au sein du tétrahydrofurane.
Que la réaction ait lieu pendant quelques heures ou plusieurs jours, à faible pression (ballon) ou à 200 psi, à température ambiante ou en chauffant jusqu'à 90°C, avec de l'acide acétique ou sans, en prenant soin d'activer l'oxyde de platine au préalable ou non, seul l'acide de départ a été isolé. Nous ne sommes pas parvenus à réduire cette liaison α, β insaturée.
En partant de composés dont la double liaison est stabilisée par conjugaison, la probabilité d'observer une réduction est amoindrie. Ainsi, la nouvelle stratégie devait favoriser l'addition de l'amine selon un processus 1,4, qui entraînerait la rupture du système insaturé.

I.2.2. A partir du malonate de diéthyle

Dans le même temps, en s'inspirant d'une synthèse précédente développée dans le premier chapitre, nous avons tenté de greffer le malonate de diéthyle sur une imine (Schéma 87). De cette façon, une liaison simple C-C serait créée entre ces deux résidus.

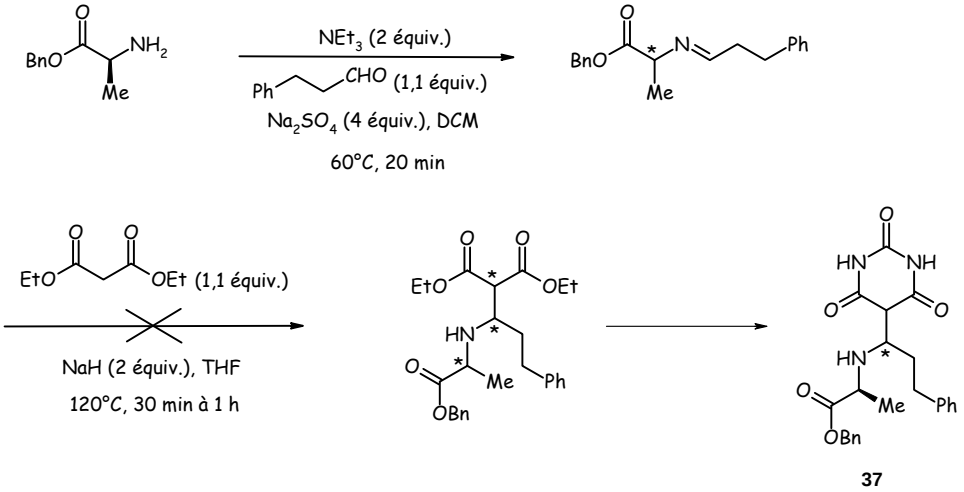


Schéma 87

La première étape n'a subi aucun changement tandis que la seconde a été partiellement modifiée. La déprotonation est assurée par l'hydrure de sodium qui conduit à l'anion correspondant, solubilisé dans le tétrahydrofurane. Les temps de réaction sont compris entre trente minutes et une heure, la température quant à elle, est conservée à 120°C sous irradiations micro-ondes. L'addition du malonate ne fait pas ses preuves puisque le produit réduit n'a pas été isolé.
Cette stratégie n'étant pas concluante, une autre méthode a été entreprise où, l'alanine est introduite selon une réaction de Michaël 1,4[201].

[200] (a) Ikemoto, N. ; Tellers, D.M. ; Dreher, S.D. ; Liu, J. ; Huang, A. ; Rivera, N.R. ; Njolito, E. ; Hsiao, Y. ; McWilliams, J.C. ; Williams, J.M. ; Armstrong, J.D.III , Sun, Y. ; Mathre, D.J. ; Grabowski, E.J.J. ; Tillyer, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3048-3049.
(b) Hussaini, S.R. ; Moloney, M.G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2600-2615.
[201] Wabnitz, T.C. ; Yu, J.Q. ; Spencer, J.B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493.

Le but de cette nouvelle voie est de passer intermédiairement par une double liaison en position 5 puis de la réduire en introduisant la L-alanine (Schéma 88). Le schéma réactionnel proposé fait entrer tout d'abord une chaîne phénylpropane sur le malonate de diéthyle puis il s'en suit une cyclisation et une bromation du résidu. Enfin, avant de procéder à l'étape clé, une débromation est nécessaire pour créer la liaison α, β insaturée.

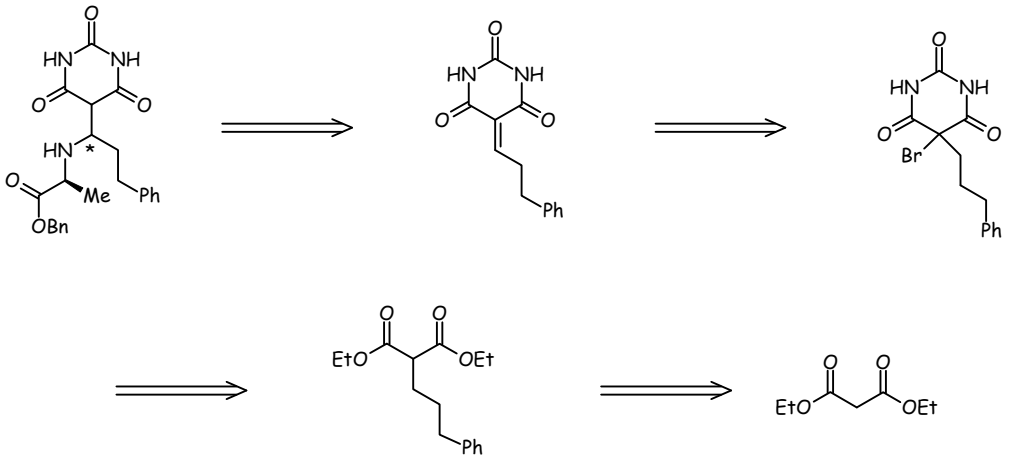


Schéma 88

Pour mettre au point cette méthode, nous nous sommes inspirés de la littérature. La synthèse a débuté avec la déprotonation du malonate de diéthyle par l'hydrure de sodium[202] (Schéma 89). L'anion généré a réagi sur le 1-bromo-3-phénylpropane pour conduire au produit alkylé **41** avec un rendement de 48 %. Une réaction de cyclisation[203], en présence d'hydrure de sodium et d'urée, a permis de construire le cycle à six chaînons. Cette étape a généré sans difficulté le composé **42** avec 73 % de rendement.

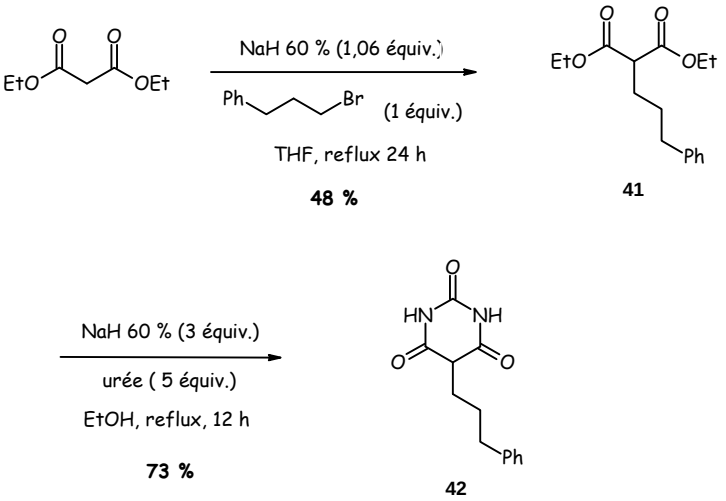


Schéma 89

La bromation[204] en position 5 a été réalisée avec de l'acide hydrobromique, 48 % dans l'eau et

[202] Wu, Z. ; Minhas, G.S. ; Wen, D. ; Jiang, H. ; Chen, K. ; Zimniak, P. ; Zheng, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3282-3294.
[203] Srivastava, P.C. ; Guyer, C.E. ; Knapp, F.F. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1081-1084.
[204] Breyholz, H.J. ; Schäfers, M. ; Wagner, S. ; Höltke, C. ; Faust, A. ; Rabeneck, H. ; Levkau, B. ; Schober, O. ; Kopka, K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3400-3409.

du dibrome. A température ambiante et après une ou plusieurs heures de réaction, la bromation n'a pas été obtenue. Pourtant, cette synthèse a été menée parallèlement sur un autre composé où l'addition a bien lieu. Une autre alternative a donc été proposée dans laquelle nous nous sommes affranchis de l'introduction d'un brome.

Ces deux réactions ont été retentées, cette fois-ci, avec l'acide barbiturique afin de comparer les réactivités.

I.2.3. A partir de l'acide barbiturique

La voie précédente a été appliquée au système cyclique (Schéma 90).

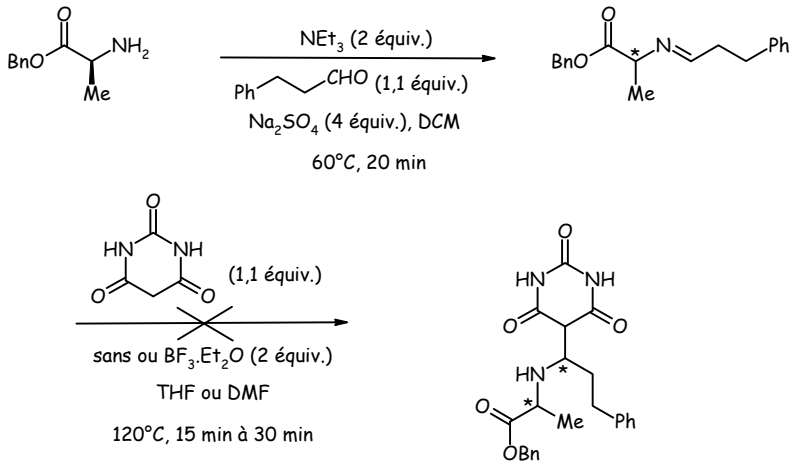


Schéma 90

La stratégie adoptée s'est effectuée « one pot » et sous irradiations micro-ondes. La première étape correspond à l'addition du 3-phénylpropionaldéhyde sur la L-alanine dans le dichlorométhane. Dans la seconde, plusieurs possibilités ont été testées. Soit l'acide barbiturique est directement engagé en présence d'éthérate de trifluorure de bore, soit le carbanion est formé préalablement par déprotonation avec de l'hydrure de sodium ou de la pyridine. Dans le tétrahydrofurane ou le *N*,*N*-diméthylformamide sur une durée de quinze à trente minutes à 120°C, cette réaction n'a pas permis d'isoler le produit d'addition. Aucune des conditions envisagées n'a été efficace dans cette synthèse.

Une dernière méthode passe par la formation d'une double liaison en position 5, générée par l'addition d'un aldéhyde sur le méthylène activé de l'acide barbiturique. Cette condensation de Knoevenagel est catalysée ou non[185] par une amine comme ici la pyridine[205]. La base azotée s'additionne sur le 3-phénylpropionaldéhyde pour donner naissance à un ion iminium intermédiaire. Ainsi, l'attaque du méthylène déprotoné est favorisée sur cette espèce. Cependant, cette réaction n'est pas plus efficace avec l'un ou l'autre des solvants choisis, la pyridine aussi bien que le méthanol (Schéma 91).

[205] Pearson, A.J. ; Mesaros, E.F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2001-2004.

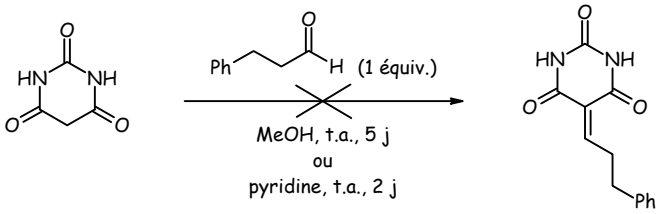


Schéma 91

L'échec de cette étape a mis un terme à la voie de synthèse, l'addition de Michaël n'a donc pas été testée.
Les deux stratégies principales de réduction, soit à partir de la molécule déjà synthétisée soit au cours de la construction du composé, se sont avérées inefficaces. La double liaison en position 5 du cycle est toujours présente.

Les composés que nous allons maintenant étudier sont directement substitués au pied du cycle à six chaînons. Certaines méthodes, développées précédemment, ont été réitérées sur cette nouvelle famille alors que d'autres ont été testées pour introduire la chaîne aliphatique.

II. Les 2,4,6-trioxopyrimidines substituées en position 5 du cycle

II.1. Synthèse de ces dérivés au départ de l'acide barbiturique

En reprenant deux voies évoquées précédemment, nous avons tenté d'en constituer une troisième qui permettrait de gagner une étape dans la synthèse (Schéma 92). Elle consiste à greffer sur l'acide barbiturique le 2-bromoéthylbenzène. Le malonate de diéthyle laisse place à un hétérocycle tandis que l'halogénure d'acide est remplacé par un halogénoalcane. Ces changements impliquent des différences de réactivité mais l'expérience est intéressante.

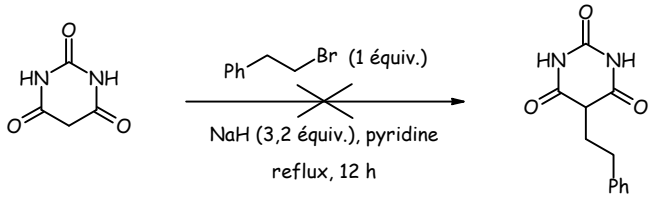


Schéma 92

Un essai a été tenté dans la pyridine jouant à la fois le rôle de solvant et de base tandis qu'un autre a été effectué en ajoutant de l'hydrure de sodium. Dans les deux cas, seuls des sels de pyridine sont isolés, l'addition n'a donc pas eu lieu. Les divergences ne proviennent pas du substrat de départ, en effet la déprotonation de l'hétérocyle est plus aisée que celle du malonate en comparant leur pKa. Par contre, entre les réactifs, l'attaque du nucléophile est plus rapide sur le chlorure d'acyle que sur le bromoalcane qui procède selon une substitution d'ordre 2. Face à l'échec de cette tentative pour réduire le nombre d'étapes, nous sommes revenus à une méthode plus longue mais qui a fait ses preuves.

Selon un processus, maintenant connu, le chlorure de phénylacétyle réagit avec l'acide barbiturique dans la pyridine (Schéma 93). Même en présence de ce dérivé chloré qui possède un carbone de moins, l'efficacité de cette addition a été confirmé puisque le composé **43** a été

obtenu avec un rendement de 78 %.

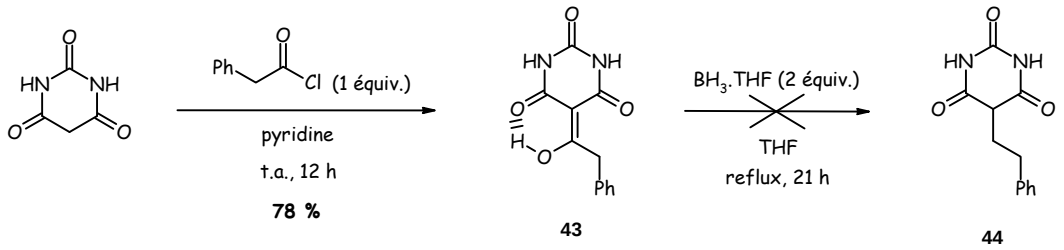


Schéma 93

Afin de retrouver la chaîne alkyle attendue en position 5, la réduction du carbonyle a été opérée. L'utilisation du zinc[184], soit avec de l'acide chlorhydrique dans l'eau soit dans l'acide acétique, comme dans le cas d'une double liaison, n'a donné respectivement que du produit de départ et de la dégradation à température ambiante. Hiroi[206] propose d'utiliser un complexe borane-THF qui permet de générer un méthylène. Cette réaction, après quelques heures de reflux, n'a pas conduit au composé **44**. Cette stratégie n'a donc pas été poursuivie, en effet, nous avons préféré nous réorienter vers une autre voie en trois étapes, déjà optimisée.

II.2. Synthèse de l'acide 1-phényl-4-[5-(2,4,6-trioxopyrimidine])-6-méthyl-7-oxo-9-perhydroindol-5,8-diaza-10-oïque au départ du malonate de diéthyle

En partant du malonate de diéthyle, les réactions d'alkylation et de cyclisation (Schéma 94) reprennent le schéma réactionnel abordé lors de l'addition du 1-bromo-3-phénylpropane. L'introduction d'un brome, en position 5 du cycle, devrait permettre par une substitution l'entrée de la L-alanine dans l'étape suivante. Enfin, un couplage peptidique entre l'acide engendré et l'hétérobicycle, suivi d'une hydrogénolyse, sont envisagés pour achever la synthèse.

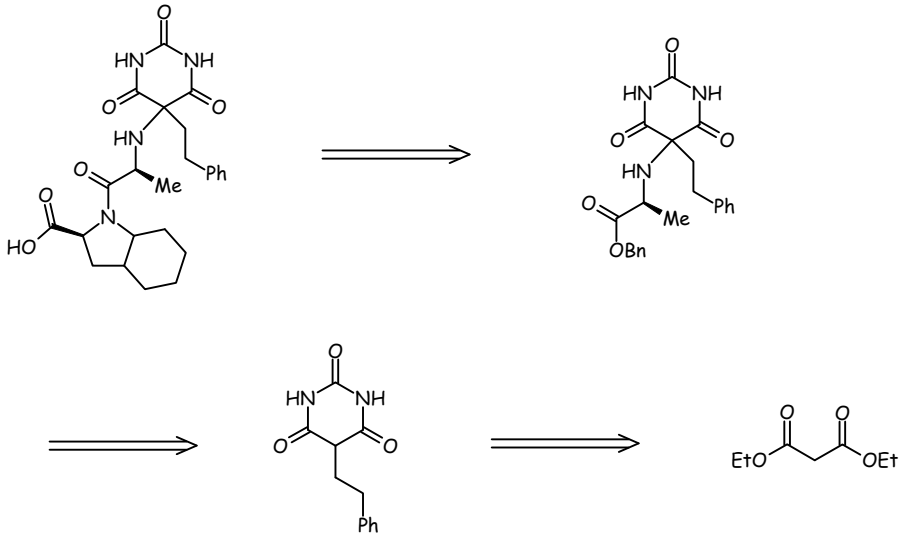


Schéma 94

[206] Hiroi, K. ; Suzuki, Y. ; Abe, I. ; Hasegawa, Y. ; Suzuki, K. *Tetrahedron Assymetry* **1998**, *9*, 3797-3817.

II.2.1. Addition du 2-bromoéthylbenzène puis cyclisation

Le substrat de départ, mis en présence d'hydrure de sodium, a été déprotoné pour attaquer le bromophénéthyle qui se fixe en α de la dicétone (Schéma 95). Le dérivé alkylé **45** a été isolé avec un rendement de 75 %. La seconde étape construit le cycle barbiturique à partir des diesters éthyliques. Cette cyclisation a conduit au composé **44** avec un faible rendement de 32 %.

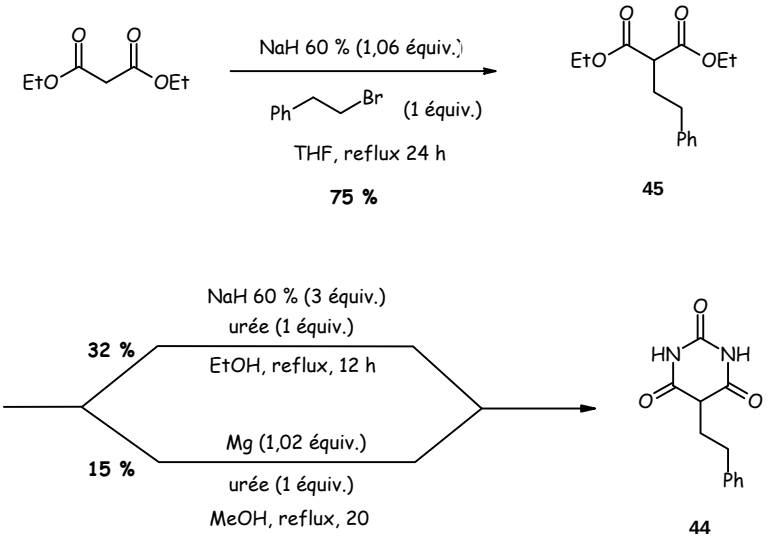


Schéma 95

Une autre méthode, moins classique, utilise le méthoxyde de magnésium[207], formé in situ, mais elle ne nous a pas permis d'obtenir le produit attendu avec plus de 15 % de rendement.

La synthèse s'est poursuivie avec l'introduction d'un brome au pied de la 2,4,6-trioxopyrimidine.

II.2.2. Bromation en position 5

Le composé **44** a été engagé dans une réaction de bromation en présence de dibrome et d'acide hydrobromique, 48 % dans l'eau (Schéma 96). Ces conditions ont permis de générer, après deux heures à température ambiante, le dérivé bromé **46** avec un rendement de 91 %.

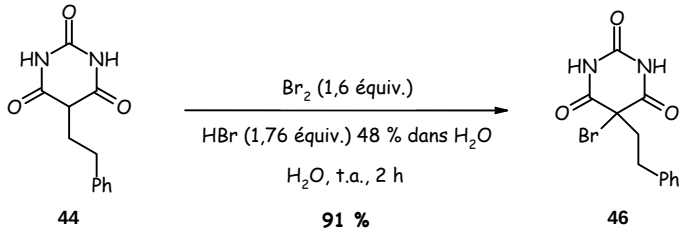


Schéma 96

[207] Blicke, F.F. ; Zienty, M.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63(11)*, 2991-2993.

Bien que l'entrée d'un brome en position 5 est eu lieu sans difficulté, la prochaine étape de substitution par la L-alanine s'avère relativement complexe.

II.2.3. Substitution du brome par un acide aminé protégé

Dans la littérature, plusieurs exemples de substitution nucléophile d'un brome par un dérivé azoté sont recensés sur des noyaux 2,4,6-trioxopyrimidiniques. Le premier[204] (Schéma 97) met en jeu des amines cycliques. Afin de tester la réussite de cette méthode sur notre molécule, nous avons reproduit la réaction dans les conditions décrites. A savoir, le composé **46** a été solubilisé dans le méthanol puis la 1-méthylpipérazine est ajoutée. Dans ce solvant, le produit n'a pas été identifié. Notre choix s'est alors orienté vers l'acétonitrile et le tétrahydrofurane, solvants aprotiques et assurant une bonne solubilité du dérivé bromé. Cette modification a été profitable puisque la 1-méthylpipérazine s'est additionnée, respectivement, avec un rendement de 27 % pour l'un et 40 % pour l'autre.

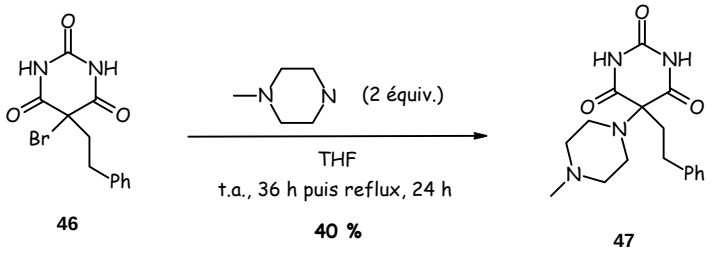


Schéma 97

Un second exemple[208] expose l'addition d'amines aliphatiques dans l'acétonitrile (Schéma 98). La L-alanine faisant partie de cette classe, nous avons tenté la substitution nucléophile selon le même processus. Après quelques heures de réaction, nous ne pouvons confirmer avec certitude la présence du composé souhaité. Une étude plus approfondie est alors nécessaire pour s'assurer de la faisabilité de cette substitution.

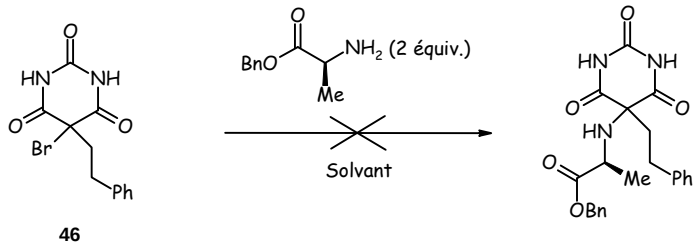


Schéma 98

Différents essais, reportés dans le tableau suivant, ont été tentés pour trouver les paramètres qui puissent conduire au substrat désiré.

[208] Meusel, M. ; Ambrozak, A. ; Hecker, T.K. ; Gütschow, M. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4684-4692.

Essais	Conditions	Amine	Solvant	Température/ Temps	Résultats
1		2	CH_3CN	t.a./ 40 h	-
2		2	MeOH	t.a./ 45 h	dégradation
3		2	THF	t.a./ 31 h	dégradation
4		2	CH_3CN	reflux/ 36 h	sous-produit
5		1,2	CH_3CN	120°C/ 2+1+2 h μ-ondes	dégradation

Tableau 10 : Essais de substitution du brome par la L-alanine

Comme précédemment, pour l'amine cyclique, le tétrahydrofurane et le méthanol, décrits dans ce type de réaction, sont choisis. Malheureusement, ce changement n'a pas été aussi profitable puisque de la dégradation a été observée dans ces deux cas (essai 2 et 3).
Tout en conservant l'acétonitrile, des variations de température ont été opérées. Par chauffage classique (essai 4), un sous-produit a été isolé mais son identification n'a pas été possible malgré toutes les analyses effectuées. Comparativement l'utilisation des micro-ondes (essai 5) n'a pas amélioré le résultat, au contraire, seule de la dégradation a été obtenue.
La substitution (essai 1) a également été essayée sans purification par chromatographie sur gel de silice. Ainsi, nous nous sommes rendus compte que le sous-produit non caractérisé se formait au contact de la silice. Cet élément n'est pas encore suffisant pour connaître la structure de la molécule, néanmoins, il en explique sa provenance. Au cours de cette réaction, un précipité se forme et nous identifions des pics caractéristiques du produit attendu. Une nouvelle méthode de purification doit être mise au point pour l'isoler puis le caractériser.

La synthèse s'est donc arrêtée au produit bromé pour cette première stratégie. Les essais réalisés pourraient être repris pour achever ce projet par la suite. La substitution n'a pas été observée sur le composé cyclique mais cette même réaction est tentée sur le composé **45**, avant sa cyclisation.

II.3. Nouvelle stratégie adoptée

Une autre voie, qui met en jeu les mêmes réactions que précédemment mais dans un ordre différent, est testée. L'objectif étant de favoriser l'étape de substitution du brome, nous avons opté pour le composé **45** comme substrat de départ.

II.3.1. Alkylation puis bromation du malonate de diéthyle

La première étape d'alkylation, précédemment optimisée, a été réitérée dans les mêmes conditions. Le composé **45** a été obtenu avec un bon rendement de 75 % ce qui nous a permis d'envisager la réaction de bromation (Schéma 99). La seconde étape, en présence de dibrome[209], a été très efficace puisque le composé **48** a été isolé avec un rendement de 98 %.

[209] Aigner, R. ; Kappe,T. *J.Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 1105-1109.

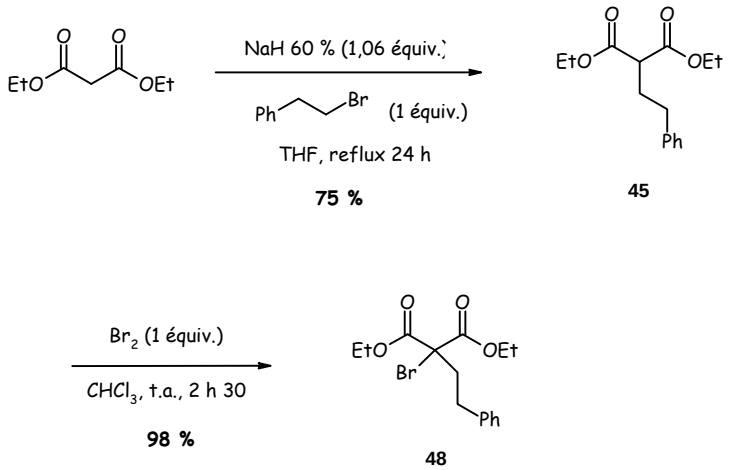


Schéma 99

Le dérivé bromé maintenant obtenu, nous en sommes au même point que pour la stratégie développée sur la molécule cyclique. La substitution nucléophile doit désormais faire ses preuves sur ce nouveau substrat, en présence de L-alanine protégée.

II.3.2. Substitution du brome avant la cyclisation

Les intervenants de cette réaction sont toujours un dérivé bromé, ici le composé **48**, et une amine aliphatique, la L-alanine (Schéma 100). Le seul changement implique le solvant qui a du être adapté au nouveau substrat. Le dichlorométhane assurant une bonne solubilité du diester a été adopté pour tester cette étape.

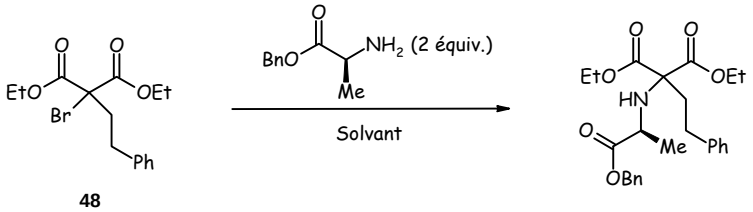


Schéma 100

Un premier essai a été effectué, en présence de deux équivalents de triéthylamine, mais après plusieurs jours de reflux, du produit de départ était encore présent. Le solvant initial a été remplacé par le dichloroéthane qui permet d'élever davantage la température. Après vingt quatre heures de reflux, nous avons observé du produit débromé ainsi que l'amine de départ.
Un mélange d'acétonitrile et de dichlorométhane a été essayé, l'un reprend les conditions décrites[208] et l'autre assure la solubilité. Après une purification du milieu, le composé **47** a été retrouvé à 87 %. Un dernier solvant, le tétrahydrofurane, n'a pas amélioré les résultats précédents contrairement à l'exemple, développé dans le cas des amines cycliques.

Afin de déterminer l'origine du nouvel échec de cette réaction, d'autres amines ont été additionnées, la 1-méthylpipérazine et la *n*-butylamine. Le THF, favorable à ces substitutions, a été réutilisé. Dans le premier cas, le dérivé bromé a été isolé avec un rendement de 76 % et dans le second, aucun produit n'a pu être identifié. Ainsi, l'alanine n'est pas remise en cause.

Ce second produit final n'a pas été obtenu malgré les nombreuses stratégies essayées. La réaction de substitution est encore à étudier pour parvenir à introduire une amine aliphatique au pied du cycle. Dès que cette étape sera franchie, il sera aisé de parvenir au dérivé 2,4,6-trioxopyrimidinique, substitué en position 5.
Ce travail s'est poursuivi avec des composés issus de l'hydantoïne. Sachant que la chaîne alkyle est identique à celle que nous greffons sur le cycle à six, des analogies vont être retrouvées dans ce second chapitre. Néanmoins le passage d'un cycle à six vers un cycle à cinq, nécessite des réadaptations importantes qui impliqueront de nouvelles stratégies de synthèse.

Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs issus de l'hydantoïne

Notre objectif dans ce second chapitre a été de construire des dérivés de l'hydantoïne (Figure 50). Deux familles sont à distinguer, celle qui porte une chaîne aliphatique directement sur le cycle et celle dont une liaison C-C la sépare du cycle à cinq chaînons.

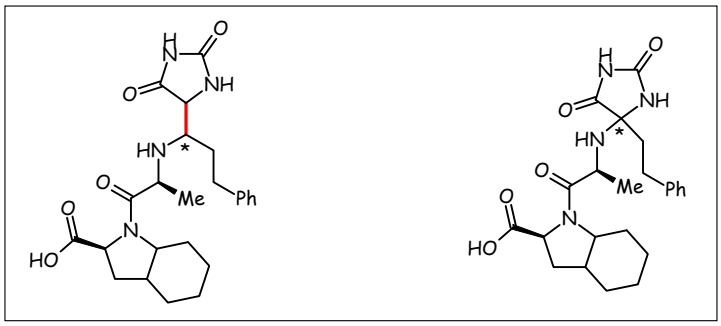


Figure 50

Pour chacun de ces composés, plusieurs voies de synthèse ont été envisagées, l'une d'elle débute avec un substrat identique, l'hydantoïne. Dans les autres, la constitution du cycle à cinq chaînons sera réalisée à partir d'un carbonyle. Nous découvrirons dans un premier temps, la réactivité de l'hydantoïne face à une réaction d'acylation puis la démarche entreprise pour parvenir à un aldéhyde à partir d'un composé commercial. Dans un deuxième paragraphe, nous aborderons l'alkylation du cycle puis sa bromation qui permettront d'obtenir, après l'addition du dérivé azoté, des hétérocyclopentanes substitués en position 5 du cycle. A noter, avant de débuter la description de ces deux produits que le proton, porté par l'azote entre les deux carbonyles, est le plus acide.

I. Les hétérocyclopentanes substitués en α du cycle

I.1. Au départ de l'hydantoïne

La stratégie adoptée au départ de l'hydantoïne s'inspire de celle que nous avons développée pour les 2,4,6-trioxopyrimidines (Schéma 101). La première étape correspond à l'addition du chlorure d'hydrocinnamoyle en position 5. Elle est suivie d'une amination réductrice qui permettra d'introduire la L-alanine protégée. Lorsque l'acide sera isolé, il subira un couplage peptidique en présence d'une amine secondaire bicyclique. Enfin, une dernière étape d'hydrogénolyse devrait conduire au produit final.

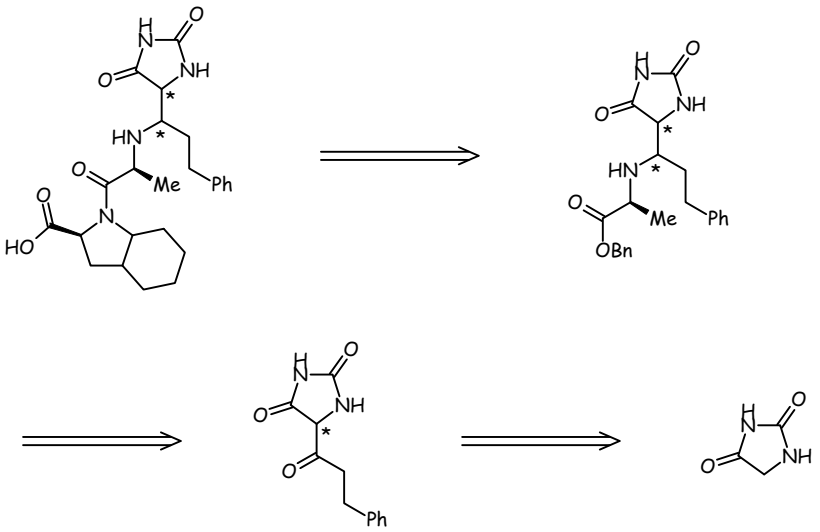


Schéma 101

Par analogie avec le chapitre précédent, les conditions réactionnelles d'acylation ont été testées sur l'hydantoïne. Néanmoins, nous devons considérer que dans le cas de ce cycle à cinq chaînons, les protons méthyléniques ne sont pas aussi acides qu'entre deux carbonyles. Cette addition peut nécessiter une base plus forte que la pyridine.
L'addition du chlorure d'hydrocinnamoyle (Tableau 11) a tout d'abord été essayée sans ajout de base (essai 1). L'entrée de l'acyle n'a pas été observée sur le carbone attendu, il est présent en α des carbonyles c'est-à-dire sur l'azote[210]. Le composé **49** qui en est issu a été obtenu avec un rendement de 74 %. Cet exemple confirme la nécessité d'introduire une base pour rendre le méthylène plus nucléophile.

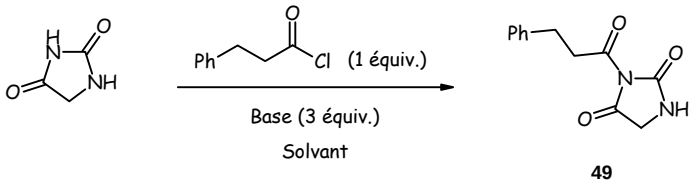


Schéma 102

Essais	Conditions		Température/ Temps	Rendements 49
	Base (3 équiv.)	Solvant		
1	-	pyridine	t.a. 12 h	74 %
2	NaH	THF	t.a. 24 h	10 %
3	BuLi	dioxane	t.a. 60 h	29 %

Tableau 11 : Essais d'acylation de l'hydantoïne

[210] Ware, E. *The Chemistry of the hydantoïns* **1949**, 403-470.

Différentes tentatives menées avec l'hydrure de sodium (essai 2) dans le tétrahydrofurane ou encore le butyllithium (essai 3) dans le dioxane, convergent vers un résultat commun. L'azote étant plus réactif, la chaîne hydrocinnamoyle a été greffée préférentiellement en position 2.

La seule façon de remédier à une addition sur les amides est de les protéger (Schéma 103). Le di-*tert*-butyldicarbonate semble adapté pour remplir ce rôle. Son addition s'effectue, en position 2 et 4, selon des conditions classiques[211].

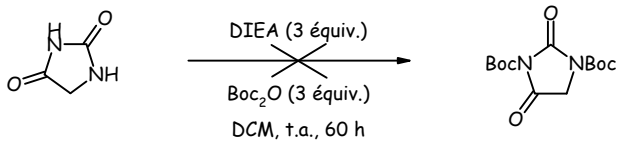


Schéma 103

La protection n'a pas été observée, notamment, à cause d'une mauvaise solubilité de l'hydantoïne dans le dichlorométhane. La réussite de cette réaction aurait permis d'orienter l'acylation et ainsi de tendre vers le composé attendu. Une étude, que nous n'avons pas eu le temps de développer, serait nécessaire pour adapter les paramètres au substrat de départ.
Compte tenu des difficultés rencontrées, dès la première étape, cette stratégie n'a pas été poursuivie.

La seconde méthode abordée est assez différente et débute avec un produit commercial qui porte déjà les résidus phénéthyle et alanine.

I.2. A partir du *N*-[(S)-(+)-1-Ethoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanine

L'objectif est de parvenir à introduire un aldéhyde sur le produit commercial. Ce composé présente l'avantage d'être déjà doté de la chaîne aliphatique souhaitée. Cependant, quelques étapes sont encore indispensables avant d'atteindre le but final (Schéma 104). Premièrement, l'ester éthylique doit être réduit en alcool avant d'être réoxydé. A partir du dérivé carbonylé, nous pourrons entreprendre la construction du cycle à cinq chaînons qui sera suivie d'un couplage peptidique puis d'une hydrogénolyse de l'ester benzylique.

[211] Shi, Q. ; Ornstein, P.L. ; Briner, K. ; Richardson, T.I. ; Arnold, M.B. ; Backer, R.T. ; Buckmaster, J.L. ; Canada, E.J. ; Doecke, C.W. ; Hertel, L.W. ; Honigschmidt, N. ; Hsiung, H.M. ; Husain, S. ; Kuklish, S.L. ; Martinelli, M.J. ; Mullaney, J.T. ; O'Brien, T.P. ; Reinhard, M.R. ; Rothhaar, R. ; Shah, J. ; Wu, Z. ; Xie, C. ; Zgombick, J.M. ; Fisher, M.J. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 2341-2346.

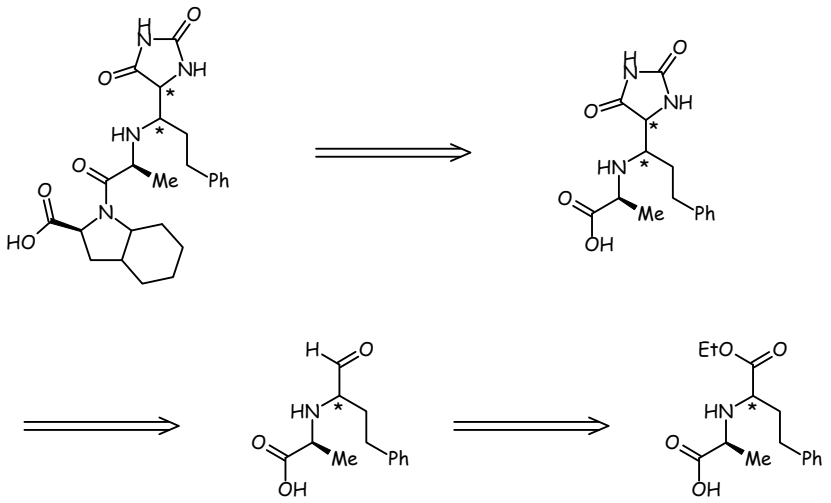


Schéma 104

Le passage d'un ester vers un aldéhyde est une réaction pourtant connue et souvent utilisée mais en fonction des substrats qui le portent, elle peut rapidement se compliquer.

I.2.1. Réduction de l'ester éthylique puis oxydation de l'alcool primaire

La transformation de l'ester éthylique a tout d'abord été tentée avec l'hydrure de diisobutylaluminium[212], permettant de générer l'aldéhyde en une étape. Dans le tétrahydrofurane, cette réaction n'a conduit qu'à de la dégradation du substrat. Nous avons alors opté pour une méthode en deux étapes *via* un alcool (Schéma 105). La réduction a tout d'abord été essayée avec de l'hydrure d'aluminium lithium[213] et dans ce cas, nous n'avons également obtenu que de la dégradation. Un autre réducteur[214], plus spécifique des esters, le borohydrure de lithium, a permis de générer l'alcool primaire. Ce composé a été réduit avec un rendement moyen de 48 %.

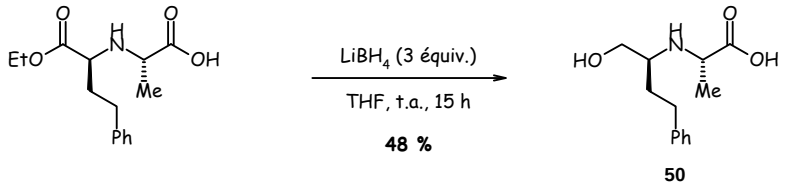


Schéma 105

La seconde étape est la clé de cette synthèse puisque le produit, qui en est issu, est à la base de la construction de l'hydantoïne. L'oxydation de l'alcool primaire a été effectuée de façon classique avec du chlorochromate de pyridinium dans le dichlorométhane[215]. Dès la mise en

[212] Emtenas, H. ; Soto, G. ; Hultgren, S.J. ; Marshall, G.R. ; Almqvist, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2065-2067.
[213] Tordeux, M. ; Marival-Hodebar, L. ; Pouet, M.J. ; Halle, J.C. ; Wakselman, C. *Journal Fluorine Chemistry* **2001**, *111*, 147-152.
[214] Yang, S. ; Jen, S.J. ; Hsu, M.F. ; Wu, J.D. ; Tseng, C.T.K. ; Liu, Y.F. ; Chen, H.C. ; Kuo, C.W. ; Wu, C.S. ; Chang, L.W. ; Chen, W.C. ; Liao, S.Y. ; Chang, T.Y. ; Hung, H.H. ; Shr, H.L. ; Liu, C.Y. ; Huang, Y.A. ; Chang, L.Y. ; Hsu, J.C. ; Peters, C.J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4971-4980.
[215] Nakamura, T. ; Tsuji, T. ; Iio, Y. ; Miyazaki, S. ; Takemoto, T. ; Nishi, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 2781-2792.

solution du composé **50**, nous rencontrons des problèmes de solubilité, la réaction n'a donc pas été essayée. Le diméthylsulfoxyde a alors été utilisé même si son élimination peut engendrer quelques difficultés. Ces nouvelles conditions s'inspirent de celles de la réaction de Swern, à la différence près qu'un complexe de trioxyde de soufre-pyridine[214] active l'alcool et surtout, elles ne font pas usage de dichlorométhane. Malgré des paramètres bien mieux adaptés, nous ne retrouvons que du produit de départ après douze heures de réaction.
Cette oxydation n'aboutissant pas, nous avons décidé de poursuivre la synthèse par le couplage peptidique sur le composé **50** afin de gagner en solubilité. Ainsi, nous pourrions réenvisager l'utilisation du dichlorométhane.

*I.2.2. Couplage peptidique de l'alcool **50** et du bicycle*

Dans la seconde étape, nous avons couplé l'amine bicyclique **23** avec l'acide carboxylique **50** (Schéma 106). Les réactifs hydroxybenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide, en présence de triéthylamine ont été choisis pour créer la liaison peptidique.

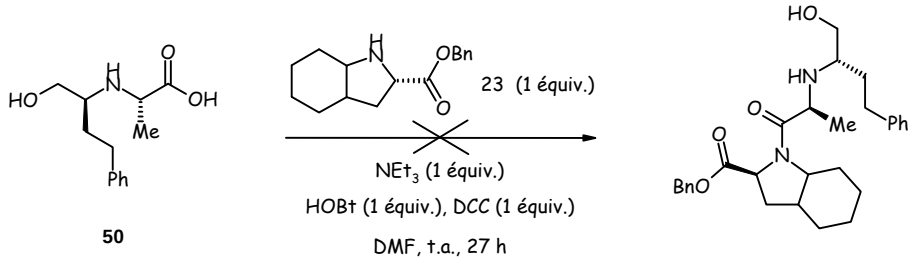


Schéma 106

Cependant, le milieu réactionnel est difficile à purifier et aucun produit, même après un passage sur une colonne de gel de silice, n'a pu être caractérisé. L'alcool primaire pourrait en être la cause puisque ces conditions s'avèrent habituellement efficaces.
L'idéal serait alors de conserver l'ester éthylique dans les premières étapes puis de réaliser la transformation en alcool en fin de synthèse.

I.2.3. Modulation du schéma réactionnel

La synthèse a été reprise en commençant par le couplage peptidique (Schéma 107). Nous avons comparé l'efficacité de ce remodelage au schéma réactionnel originel, dans lequel seule la première étape avait été franchie avec succès.

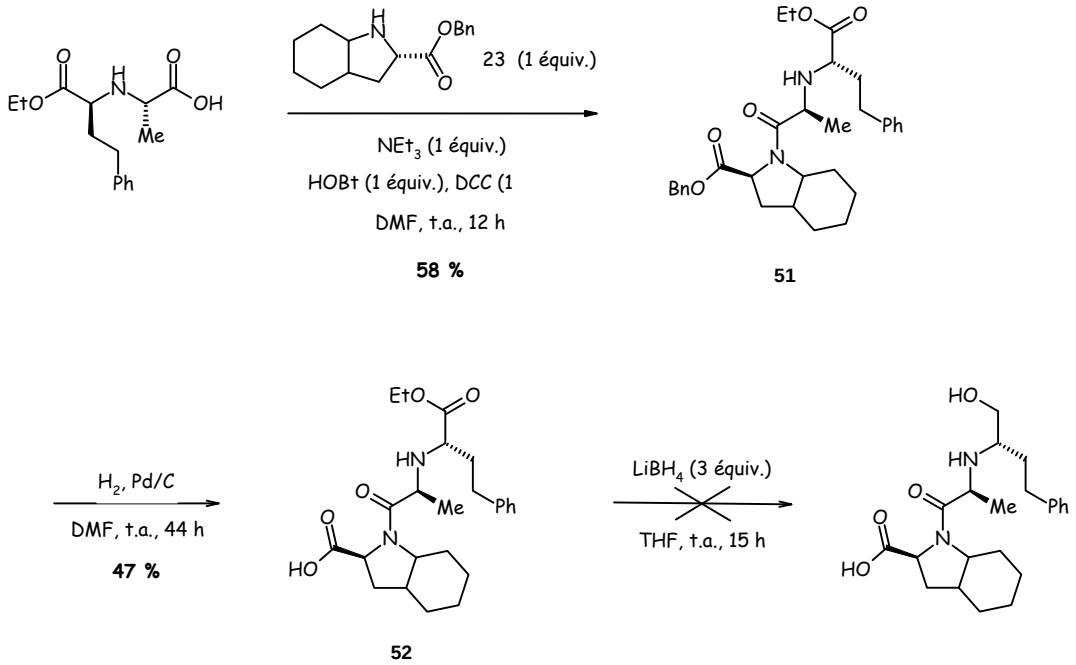


Schéma 107

Les conditions précédentes nous ont amenés, en partant du produit commercial, au composé **51** avec un rendement de 58 %. La réussite de cette étape confirme notre hypothèse, l'alcool est la cause des difficultés rencontrées lors du couplage.
La seconde réaction consiste à hydrogénolyser l'ester benzylique en acide carboxylique pour éviter, par la suite, une compétition entre les deux esters. Cette déprotection a conduit à la molécule **52** avec un rendement de 47 %. Tous les groupements sont maintenant additionnés sur le squelette de départ, nous pouvons désormais envisager la réduction puis l'oxydation.
L'acide carboxylique **52** mis en présence de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane a été réduit. La présence du pic moléculaire du composé souhaité en spectrométrie de masse témoigne de la réduction. Cependant, celui-ci n'ayant pas été isolé, l'obtention de l'alcool primaire n'a donc pas été confirmée.
Le bilan de cette réorganisation, même si nous n'atteignons pas l'objectif final, est meilleur. Deux étapes ont été accomplies avec succès par contre la troisième nécessite encore une mise au point des conditions de purification sachant que la réduction de l'ester éthylique se produit.

Les stratégies mises en jeu pour synthétiser des dérivés substitués en α du cycle n'ont pas été concluantes. En effet, de nombreuses difficultés ont été rencontrées mais des perspectives encourageantes sont proposées. Tout d'abord, le blocage des fonctions azotés s'avère indispensable si nous souhaitons acyler le méthylène de l'hydantoïne. Ainsi, une étude sur les solvants et les groupements protecteurs devra être entreprise. La seconde est la purification de l'alcool après le couplage peptidique et la réduction. La protection de cet hydroxyle par un dérivé silylé pourrait être envisagée afin d'isoler plus aisément les composés réduits.

Une autre série d'hétérocyclopentanes est développée mais celle-ci porte la chaîne aliphatique directement au pied du cycle. Le paragraphe suivant présente les prémices de la synthèse qui conduiront au produit attendu.

II. Les hétérocyclopentanes substitués en position 5 du cycle

Au départ, trois structures de base avaient été envisagées pour synthétiser ces dérivés hétérocycliques. La première est l'hydantoïne sur laquelle, un alkyle doit être introduit en position 5. La seconde est le 3-phénylpropionaldéhyde qui permet la construction du cycle en s'appuyant sur la fonction carbonyle. La troisième résulte de l'addition du chlorure d'hydrocinnamoyle sur la L-alanine. Cette voie a été choisie pour faire un parallèle avec les synthèses précédentes dans lesquelles le cycle est construit ou greffé à partir de la chaîne aliphatique. Cependant, elle ne sera pas davantage développée car dans ce cas le carbonyle est celui d'un amide. Or, la réaction de Bücherer-Bergs a lieu sur des aldéhydes ou cétones, plus réactifs.

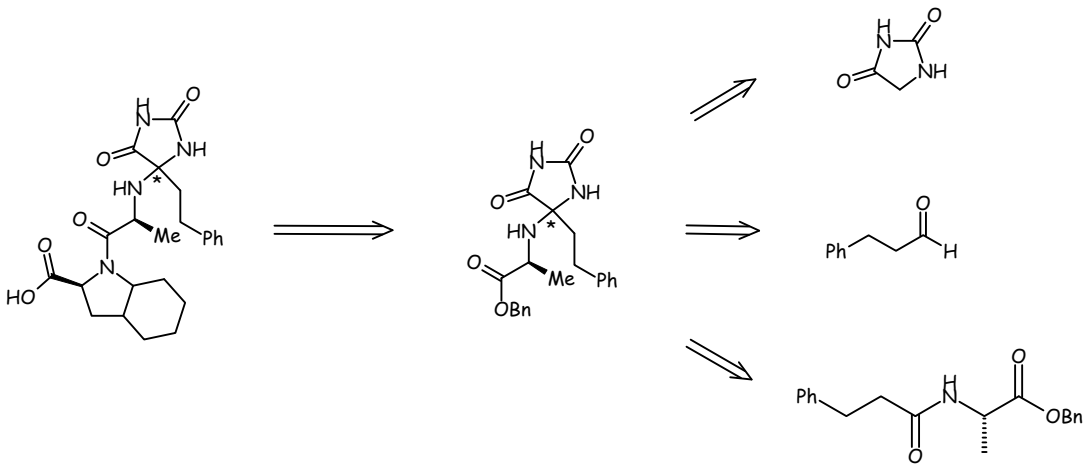


Schéma 108

Les deux premières stratégies présentent deux façons d'introduire un phénéthyle en position 5 par une alkylation ou une cyclisation.

II.1. A partir de l'hydantoïne

L'addition de la chaîne phénéthyle sur l'hydantoïne procède selon une condensation de Knoevenagel mais diffère au niveau du catalyseur. L'amine n'est pas utilisée dans cet exemple et est remplacé par l'acétate de sodium en solution dans l'anhydride acétique (Schéma 108). De plus, l'avantage de ce solvant est d'assurer une très bonne solubilité du cycle à cinq chaînons. La littérature décrit cette réaction avec la 2-nitrobenzaldéhyde[196] que nous utilisons pour tenter de reproduire ces conditions.

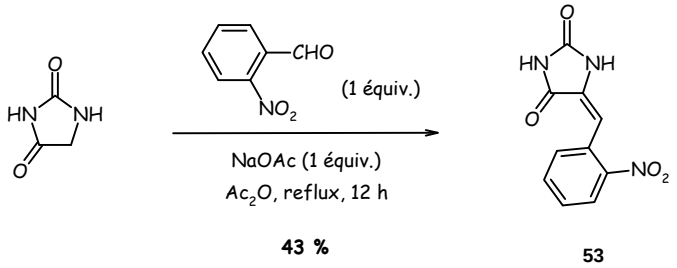


Schéma 109

Le composé **53** a été isolé avec un rendement de 43 %. Cette méthode, appliquée au phénylacétaldéhyde qui présente un carbone supplémentaire sur la chaîne alkyle, n'a pas conduit au composé attendu (Schéma 110), nous avons uniquement observé de la dégradation.

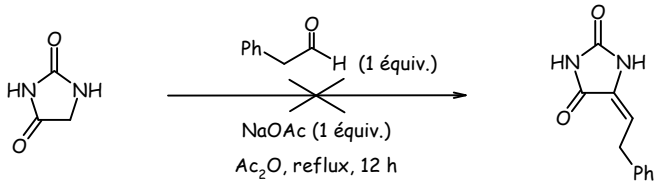


Schéma 110

La méthode de Meanwell n'étant pas applicable à notre structure, nous avons repris la pyridine comme solvant et catalyseur, en rajoutant de la diéthylamine. Malheureusement, cet essai n'a pas non plus conduit au produit attendu.

Un autre moyen d'obtenir ces composés présente un avantage incontestable dans la mesure où le composé issu de la réaction n'a pas de double liaison au pied du cycle. Nous savons en effet que cette réduction est peu évidente, même si des conditions sont décrites[216] plus spécifiquement sur les dérivés de l'hydantoïne. Ainsi, nous optons pour une cyclisation à partir d'un aldéhyde.

II.2. A partir du 3-phénylpropionaldéhyde

Cette deuxième voie illustre une méthode de cyclisation, ici, à partir d'un aldéhyde le 3-phénylpropionaldéhyde (Schéma 111). Les conditions d'obtention de l'hétérocycle à cinq chaînons sont celles de Bücherer-Bergs. Le carbonyle, à la base de la construction, réagit avec du carbonate d'ammonium et du cyanure de potassium en « one pot »[210, 217]. Une autre méthode selon Strecker existe mais elle se scinde en deux étapes[218], dans la première un dérivé cyané est isolé et dans la seconde, du carbonate d'ammonium est introduit pour fermer le cycle. Nous avons d'abord testé la réaction où tous les réactifs sont introduits en une fois.

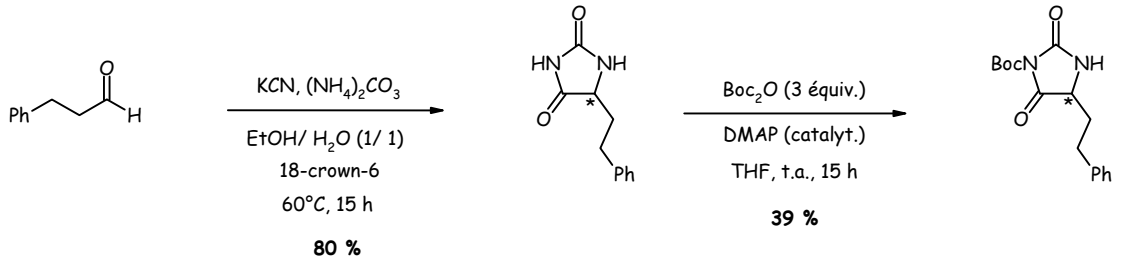


Schéma 111

[216] Teng, X. ; Degterev, A. ; Jagtap, P. ; Xing, X. ; Choi, S. ; Denu, R. ; Yuan, J. ; Cuny, G.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5039-5044.
[217] Dominguez, C. ; Prieto, L. ; Valli, M.J. ; Massey, S.M. ; Bures, M. ; Wright, R.A. ; Johnson, B.G. ; Andis, S.L. ; Kingston, A. ; Schoepp, D.D. ; Monn, J.A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3605-3612.
[218] (a) Mann, S. ; Carillon, S. ; Breyne, O. ; Marquet, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 439-450.
(b) Faghihi, K. ; Zamani, K. ; Mirsamie, A. ; Sangi, M.R. *European Polymer Journal* **2003**, *39*, 247-254.

Essais	Conditions KCN/ $(NH_4)_2CO_3$	Température/ Temps	Rendement 54
1	1,1/ 3	60°C/ 20 h	-
2	1,1/ 3	reflux/ 20 h	-
3	2/ 4	t.a./ 12h	17 %
4	2/ 4	t.a./ 24 h reflux/ 24 h	24 %
5	2/ 4 18-crown-6	60°C/ 15 h	80 %

Tableau 12 : Essais de cyclisation

La quantité de réactifs introduite est un facteur déterminant dans la réussite de la réaction. Si elle n'est pas suffisante, aucun produit n'est isolé. Dès lors, nous poursuivons avec respectivement deux et quatre équivalents de cyanure de potassium et de carbonate d'ammonium. La variation de la température est un autre paramètre influant. En effet, à température ambiante, le composé **54** a été obtenu avec un rendement de 17 % alors qu'en chauffant, il est légèrement amélioré à 24 %. Malgré ces deux modifications, le résultat reste encore assez faible. L'introduction d'un éther couronne[219], pour piéger le cation potassium, induit une différence notable par rapport aux essais précédents. En effet, ce réactif supplémentaire permet d'atteindre un rendement de 80 % en molécule cyclisée.

Désormais, nous pouvons envisager l'étape suivante à savoir la bromation au pied du cycle. Cependant, afin d'éviter des réactions secondaires sur les amides, nous retentons préalablement une protection de ces fonctions (Schéma 112). Le composé **54** a été solubilisé, cette fois-ci, dans le tétrahydrofurane et la *N*,*N*-diméthylaminopyridine a été utilisée comme catalyseur[218]

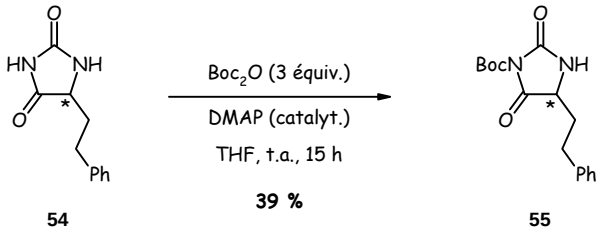


Schéma 112

Deux substrats ont été isolés à l'issue de cette réaction avec le di-*tert*-butyldicarbonate, le monosubstitué **55** a été obtenu seul avec un rendement de 39 % ainsi qu'en mélange avec des traces de disubstitué. Nous constatons ici le blocage d'un seul des deux azotes mais ceci est peu gênant puisqu'il correspond au plus réactif.

Les amides étant protégés, la bromation en position 5 pourra être tentée dans les conditions mises au point sur le cycle à 6. Cependant, les conditions de substitution de l'étape suivante, en test sur le cycle à six chaînons, nécessitent encore des améliorations pour s'assurer de la faisabilité de la poursuite de cette voie.

[219] Smith, A.B. III ; Charnley, A.K. ; Mesaros, E.F. ; Kikuchi, O. ; Wang, W. ; Benowitz, A. ; Chu, C.L. ; Taylor, L. ; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 399-402.

Cette synthèse qui doit conduire aux composés substitués en position 5 du cycle en est encore à ses débuts. Cependant, les résultats intéressants qui ont été obtenus, à savoir l'introduction d'un phénéthyle sur le méthylène et la protection de l'amide en position 2 de l'hydantoïne, permettent d'envisager avec optimisme les étapes suivantes.

Chapitre 3 : Résultats pharmacologiques et conclusion

I. Résultats pharmacologiques

Dans la série des 2,4,6-trioxopyrimidines substituées en α du cycle, seule la synthèse du composé **37** a pu être achevée. Cependant, il porte toujours une double liaison au pied du cycle qui empêche la libre rotation de la chaîne aliphatique.

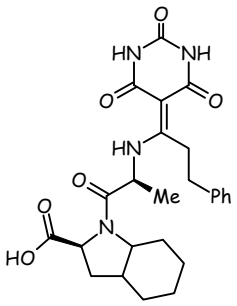
Inhibiteur	Structure	ECA (% d'inhibition)	ECE (% d'inhibition)	EPN (% d'inhibition)
45634	 40	8-4	n.t.	n.t

Tableau 13 : Evaluation du pouvoir inhibiteur du composé 40 par des tests in vitro

L'inhibition de cette structure étant trop faible sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine, elle n'a pas été évaluée sur les autres. Ce résultat décevant peut être en partie dû à la présence de la double liaison qui diminue le degré de liberté de la structure et influe alors sur son pouvoir inhibiteur. Dès que la réduction sera mise au point, nous pourrons comparer ces deux molécules.

II. Conclusion et perspectives

Dans cette partie, notre objectif était de substituer l'acide barbiturique et l'hydantoïne en introduisant une chaîne aliphatique soit directement sur le cycle soit en α de celui-ci.

Le premier chapitre consacré aux dérivés hexacycliques nous a conduit à un produit final, obtenu en cinq étapes et avec un rendement global de 36 %. Cette molécule a été modifiée par rapport à la structure initiale puisque nous souhaitions une liaison C-C simple au pied de l'hétérocycle. Après de nombreuses stratégies, l'obtention d'un tel composé ou même la réduction de celui déjà synthétisé n'a pu être réalisée. Des perspectives, en modifiant la synthèse, pourraient être envisageables, comme par exemple tenter une condensation du 3-phénylpropionaldéhyde sur le malonate de diéthyle.

En additionnant les résidus directement sur le cycle, n'ayant plus de soucis de réduction, nous pensions introduire la chaîne sans difficulté. Cette hypothèse n'a pas été confirmée, au contraire, et l'entrée de l'acide aminé n'a même pas pu être menée à bien. Cette substitution nucléophile du brome est une étape clé et nécessitera encore une étude approfondie.

Dans le second chapitre, nous avons repris certaines méthodes employées sur les acides barbituriques et nous avons pu constater une différence de réactivité entre ces deux cycles. Elle était prévisible mais nous avons souhaité la confirmer et ainsi une réadaptation des conditions, notamment en protégeant les amides, a été apportée. Ainsi l'acylation qui n'a pas permis de greffer la chaîne dans la position souhaitée doit désormais fonctionner grâce à l'introduction des groupements *tert*-butyloxycarbonyles L'avancement de la synthèse, au départ du produit commercial présentant les résidus phénéthyle et L-alanine, est encourageante. Cette stratégie doit être poursuivie en mettant au point soit des conditions de purification soit en protégeant l'alcool primaire.

Les dérivés substitués en position 5 du cycle ont été peu développés dans ce travail mais offrent des perspectives intéressantes. L'hydantoïne se dote d'un phénéthyle puis est protégé au niveau des fonctions amides dans les deux premières étapes. Ainsi, la bromation peut être envisagée sans risque en position 5. La substitution qui suit pourra être comparée à celle du cycle à 6 mais il sera préférable de mettre au point des conditions efficaces, avant de l'essayer sur cette molécule.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de recherche a permis de progresser vers la synthèse d'inhibiteurs qui puissent combiner les composantes ECE et ECA. En effet, seul un type de structure est à l'heure actuelle connu pour bloquer la production à la fois de l'angiotensine II et de l'endothéline-1. Ainsi, nos résultats plus ou moins bons ont contribué à l'avancement des connaissances contre les maladies cardiovasculaires, et plus particulièrement dans le domaine de l'hypertension, pathologie directement ciblée dans le cadre de cette inhibition mixte.

Dans la première partie, trois types de composés aldéhydiques constituent les éléments centraux des schémas réactionnels proposés.

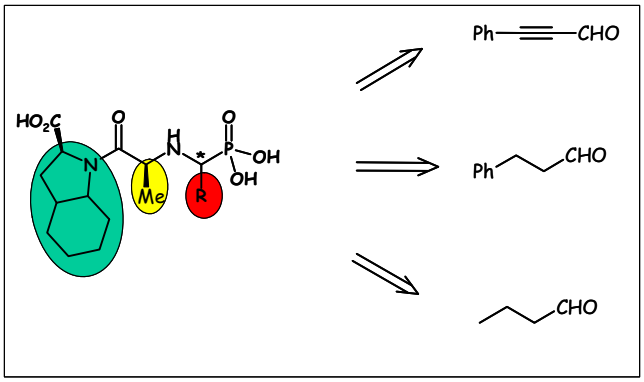


Figure 51

Ces structures ne se sont pas imposées dès le début, en effet de nombreuses stratégies notamment, au départ du *N*-hydroxyméthylphthalimide ou du phénylacétylène, ont été étudiées avant qu'une méthode ne se distingue davantage. Six étapes ont été nécessaires pour parvenir aux produits souhaités. Les deux premières jouent un rôle clé puisqu'elles construisent le squelette de la molécule en additionnant les trois synthons principaux, à savoir la L-alanine, l'aldéhyde et le triéthylphosphite. La suite de la synthèse est rythmée par la succession d'une hydrogénolyse, d'un couplage peptidique puis de la déprotection des esters benzyliques et phosphoniques. Grâce à cette voie qui a été mise au point, nous avons pu finaliser la synthèse multi-étapes de deux composés cibles.
Le premier qui porte une chaîne phénéthyle révèle une inhibition encourageante qui laisse présager de bons résultats sur le phosphore déprotégé. En effet, cette hypothèse a pu être confirmée par l'évaluation de l'IC_{50} du dérivé de l'acide phosphonique **27**. Néanmoins, ces essais biologiques ne donnent des résultats que sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et, dans le cas de l'acide **26**, ils ne sont pas poursuivis sur les autres cibles en raison d'un pouvoir inhibiteur trop faible. En revanche, son analogue avec une chaîne propyle et sous sa forme d'acide phosphonique présente une inhibition conséquente et fait l'objet de tests plus avancés sur l'enzyme de conversion de l'endotheline-1 et l'endopeptidase neutre. Une faible efficacité de la molécule est constatée dans ces deux cas. Ainsi, ces dérivés phosphorés ne peuvent être considérés comme inhibiteurs mixtes ECA/ ECE. Des modulations devront être entreprises, par exemple au niveau de l'acide aminé de départ pour modifier la chaîne de configuration *S* ou encore au niveau du résidu R en additionnant d'autres aldéhydes, judicieusement choisis, pour prétendre améliorer l'affinité de ce type de composés.

Le second projet s'est intéressé aux inhibiteurs dans lesquels la fonction phosphorée est remplacée par des groupements hétérocycliques tels que l'acide barbiturique et l'hydantoïne.

Sur chacun de ces cycles, une chaîne aliphatique commune est additionnée par diverses méthodes soit en α soit directement en position 5.
Le premier dérivé hexacyclique se construit à partir de l'addition du chlorure d'hydrocinnamoyle sur l'acide barbiturique (Figure 52). Les étapes suivantes s'appuient sur le carbonyle greffé et débute par l'introduction d'un acide aminé. Cette seconde réaction constitue le pivot de la synthèse. En effet, afin d'accomplir notre premier objectif, nous avons tenté une amination réductrice qui devait à la fois condenser le substrat azoté et réduire la double liaison.

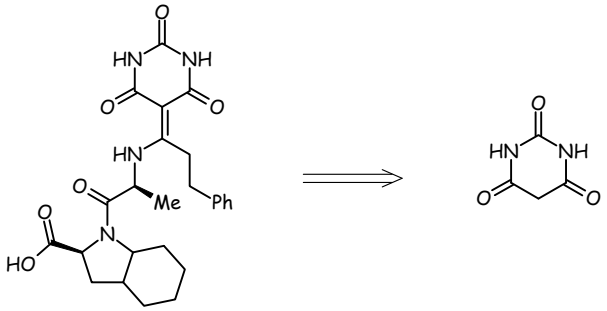


Figure 52

Cependant, les résultats obtenus nous ont conduits à abandonner l'utilisation d'un agent réducteur, nécessitant alors une réorientation des conditions. Cet échec nous a contraint à poursuivre la synthèse en conservant une double liaison au pied du cycle. Néanmoins, ce changement n'a pas été uniquement négatif puisqu'il nous a permis de développer une stratégie efficace, alliant des réactions d'hydrogénolyse et un couplage peptidique, qui a abouti à une molécule finale. Parallèlement à cette voie, des essais de réduction ont été poursuivis. De l'hydrogénation de la double liaison sur la molécule déjà synthétisée à la conception de nouvelles méthodes passant par l'addition de la chaîne aliphatique sur l'acide barbiturique, le malonate de diéthyle ou encore l'introduction de l'acide aminé selon une réaction de Michaël 1,4, aucune n'est concluante.
Les dérivés substitués en position 5 n'ont pas eu autant de succès puisque leur synthèse n'a pu être achevée.

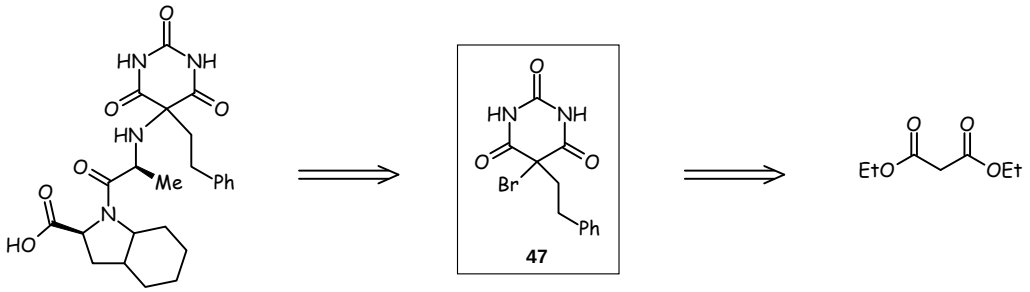


Figure 53

Les premières étapes relatives à l'addition du bromophénéthyle et à la formation d'un cycle à six chaînons, préparent à la bromation (Figure 53). Cette réaction d'abord tentée au pied du cycle a été reproduite en α du diester toujours avec de bons rendements. Par contre, les difficultés sont apparues lors de la substitution nucléophile de cet élément. Malgré des variations de solvant, l'ajout d'une base lithiée, à température ambiante ou en chauffant, la solution n'est pas apportée pour introduire l'amine directement sur le cycle. D'autres

tentatives devront être réalisées en jouant sur le mode de purification du milieu réactionnel notamment par précipitation.
Dans cette série hexacyclique, le premier composé est soumis à des tests pharmacologiques. Les résultats de ceux-ci sont très moyens et se limitent donc à l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En effet, le pourcentage d'inhibition étant particulièrement faible, cette structure ne peut prétendre à une efficacité vis-à-vis des cibles visées ECA/ ECE. Ce résultat met donc en évidence la nécessité de réduire la double liaison. La réussite de cette réaction confèrerait une libre rotation de la chaîne, ce qui accentuerait, certainement, le pouvoir inhibiteur de ces composés.

En appliquant une démarche équivalente, la synthèse des dérivés issus de l'hydantoïne a été abordée dans le troisième projet. Lors de l'addition, comme précédemment, d'un chlorure d'acide pour obtenir les dérivés substitués en α, une réactivité plus importante de l'azote des fonctions amides est constatée. Ainsi, dans cette série, nous avons dû adapter les stratégies mises au point sur les 2,4,6-trioxopyrimidines pour contrecarrer ces réactions secondaires. Cette modulation s'est traduite par un essai de protection des azotes qui a échoué en raison d'une mauvaise solubilité de l'hydantoïne.

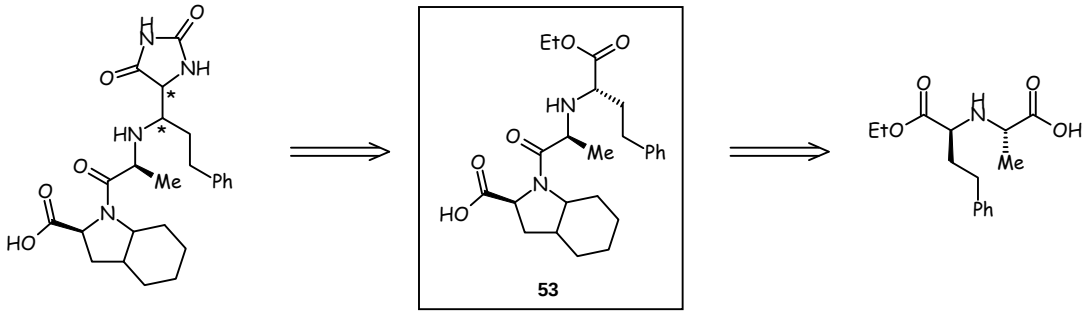


Figure 54

La seconde stratégie (Figure 54) nous a permis de franchir deux étapes. L'introduction du bicycle et l'hydrogénolyse de l'ester benzylique ont conduit à un acide qui, après une tentative de réduction, n'a pu être isolé. La purification de ce composé vaut la peine d'être davantage approfondie sachant que les autres voies sont peu encourageantes et que celle-ci est proche du but final.
La dernière molécule n'a été que peu étudiée mais quelques résultats sont dès lors prometteurs.

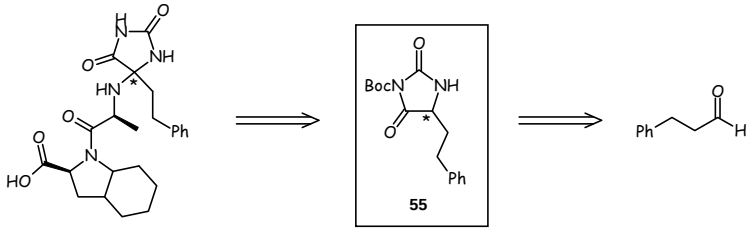


Figure 55

Au départ du 3-phénylpropionaldéhyde, la cyclisation de Bücherer-Bergs permet de générer une hydantoïne substituée en position 5 (Figure 55). Cette étape est suivie de la protection de la fonction amide la plus réactive qui conduit à un substrat en mesure de subir une bromation. La synthèse s'achève à ce stade, nous avons préféré mettre au point l'étape suivante de

substitution sur le cycle à six chaînons avant de poursuivre sur le cycle à cinq. Néanmoins, nous devons considérer, que comme les réactivités de ces deux systèmes cycliques sont différentes, l'échec de cette réaction sur l'un ne remettra pas obligatoirement en cause sa réussite sur l'autre. Ainsi, nous pouvons garder bon espoir quant à l'obtention de composés finaux.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Solvants de réaction

Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sauf indication contraire. Ceux qui doivent être anhydres sont distillés selon les procédés ci-dessous :

- l'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sur sodium et benzophénone
- le toluène et le dichlorométhane sur hydrure de calcium
- le *N*,*N*-diméthylformamide est séché sur hydrure de calcium, filtré puis distillé sous pression réduite
- le méthanol sur son sel de magnésium

Suivi des réactions et purification

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F_{254} (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous irradiation ultraviolette à 254 nm puis par une solution de permanganate de potassium et chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 mM (230-400 mesh) sous pression d'azote.

Techniques d'analyse

Point de fusion : les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Spectrométrie de masse (SM) : les spectres de masse sont réalisés sur un spectromètre de type Perkin-Elmer SCIEX API 300. Les échantillons sont analysés *via* une technique d'ion-spray (IS) en mode positif ou négatif.
Les produits finaux ont été analysés en masse haute résolution (HRMS) à Rennes avec un spectromètre haute résolution Varian MAT 311 (EI) ou un spectromètre MS/ MS haute résolution ZabSpec TOF Micromass (ESI).

Infrarouge (IR) : les spectres d'absorption infrarouge sont réalisés sur un spectrophotomètre de type Perkin-Elmer FT Paragon 1000. Les échantillons sont étudiés en dispersion dans une matrice de bromure de potassium pour les solides et sous forme de film déposé entre deux pastilles de chlorure de sodium pour les huiles. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1}.

Résonance magnétique nucléaire : Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^{1}H et du carbone ^{13}C découplé du proton sont effectués sur un appareil de type Bruker Advance DXP250 (250 MHz pour le proton et 62,9 MHz pour le carbone 13) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le proton, 100,6 MHz pour le carbone 13 et 162 MHz pour le phosphore 31). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) par rapport :

- au tétraméthylsilane pris comme étalon interne dans le cas d'un spectre effectué dans le chloroforme deutérié ($CDCl_3$)

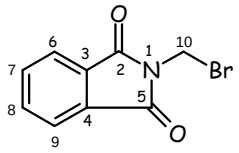
- au signal résiduel du diméthylsulfoxyde pour les spectres effectués dans le DMSO hexadeutérié (DMSO-d_6).
- au signal résiduel du méthanol pour les spectres effectués dans le MeOH deutérié (MeOD).
- au signal résiduel de l'acétone pour les spectres effectués dans l'acétone hexadeutérié ($(CD_3)_2CO$).

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d) ; doublet dédoublé (dd), triplet (t), triplet dédoublé (td), quadruplet (q), multiplet (m). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

Pouvoir rotatoire : Les pouvoirs rotatoires optiques sont déterminés à 20°C au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer (modèle 41).

N-(Bromométhyl)phthalimide*

$C_9H_6BrNO_2$
M = 240,05 g.mol^{-1}



1

CAS : 5332-26-3

Dans un ballon de 25 mL, 500 mg (2,8 mmoles, 1 équiv.) de *N*-(hydroxyméthyl)phthalimide et 0,53 mL (5,6 mmoles, 2 équiv.) de tribromure de phosphore sont portés à reflux pendant douze heures. La solution orange est refroidie à température ambiante puis versée dans 50 mL d'eau glacée. Le précipité jaune pâle formé est collecté par filtration sur büchner. La poudre est séchée sous vide, pendant une nuit, dans un dessicateur contenant du P_2O_5. Le solide obtenu est recristallisé dans 20 mL d'une solution chloroforme/ hexane (1/1) donnant ainsi le *N*-(bromométhyl)phthalimide **1** avec un rendement de **26 %** (175 mg).

Aspect : Solide jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
5,49 (s, 2H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,77-7,81 (m, 2H, $\mathbf{H_{7,8}}$) ; 7,92-7,96 (m, 2H, $\mathbf{H_6}$, $\mathbf{H_9}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
67,0 ($\mathbf{C_{10}}$, II) ; 124,1 ($\mathbf{C_{6,9}}$, III) ; 132,2 ($\mathbf{C_{3,4}}$, IV) ; 134,7 ($\mathbf{C_{7,8}}$, III) ; 167,8 ($\mathbf{C_{2,5}}$, IV).

SM : m/z = 241 $[M + H]^+$

IR : 734 (C-Br) ; 1026 (C-N) ; 1417 (phényle) ; 1726 (C=O amide) ; 3364 (amide).

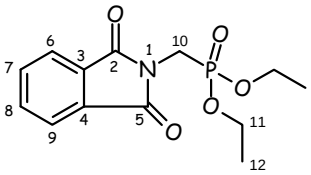
Point de fusion : 147°C (lit.* : 149-150°C)

---

* Denmark, S.E. ; Chen, C.T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2922.

N-(Diéthoxyphosphoryl)méthyl-phthalimide *

$C_{13}H_{16}NO_5P$
M = 297,24 g.mol^{-1}



2

CAS : 33512-26-4

Dans un ballon de 10 mL, 149 mg (0,6 mmoles, 1 équiv.) de *N*-(bromométhyl)phthalimide **1** et 0,12 mL (0,7 mmoles, 1,2 équiv.) de triéthyle phosphite sont chauffés à 120°C pour que le produit **1** se solubilise. Le bromure d'éthyle (T_{eb} = 37-40°C), formé au cours de la réaction, est collecté *via* un appareil de distillation. L'agitation est maintenue pendant une heure puis le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante. La solution est diluée avec 60 ml de chloroforme puis lavée trois fois avec 60 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le composé **2** est isolé avec un rendement de **96 %** (175 mg).

Aspect : Solide blanc

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,25 (m, 6H, $\mathbf{H_{12}}$) ; 4,03 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 11,6 Hz, 2H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 4,07-4,19 (m, 4H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 7,65-7,68 (m, 2H, $\mathbf{H_{6,9}}$) ; 7,77-7,81 (m, 2H, $\mathbf{H_{7,8}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,0 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,9 Hz, $\mathbf{C_{12}}$, I) ; 32,9 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 155,4 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, II) ; 62,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,1 Hz, $\mathbf{C_{11}}$, II) ; 123,1 ($\mathbf{C_{6,9}}$, III) ; 131,5 ($\mathbf{C_{3,4}}$, IV) ; 134,0 ($\mathbf{C_{7,8}}$, III) ; 166,5 ($\mathbf{C_{2,5}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 19,06.

SM : m/z = 298 $[M + H]^+$; 320 $[M + Na]^+$

IR : 1022 (P-O-C) ; 1190 (C-N) ; 1243 (P=O) ; 1403 (phényle) ; 1716 (C=O amide) ; 2986 (C-CH_3).

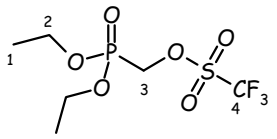
Point de fusion : 54°C (lit. : 67°C)*

---

* Yamauchi, K. ; Kinoshita, M. ; Imoto, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2531.

Trifluorométhylsulfonate de diéthoxyphosphorylméthyle

$C_6H_{12}F_3O_6PS$
M = 300,19 g.mol^{-1}



3

CAS : 106938-62-9

Dans un ballon de 25 mL, une solution de 0,44 mL (3 mmoles, 1 équiv.) de diéthyl(hydroxyméthyl)phosphonate dans 5 mL de dichlorométhane est refroidie à -50°C sous argon. Dans le milieu réactionnel, sont ajoutés 0,44 mL (3,7 mmoles, 1,23 équiv.) de 2,6-lutidine puis, goutte à goutte, 0,58 mL (3,48 mmoles, 1,16 équiv.) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. La solution qui est agitée à 0°C pendant vingt-cinq heures devient jaunâtre. L'hydrolyse est effectuée avec 5 mL d'une solution froide d'acide chlorhydrique 10 %. La phase aqueuse est extraite avec 5 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée avec 10 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu **3** est isolé avec un rendement de **83 %** (748 mg).

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD)
1,34 (m, ^3J = 4,4 Hz, 6H, $\mathbf{H_1}$) ; 3,81 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 7,2 Hz, 1H, $\mathbf{H_{3a}}$) ; 3,87 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 6,8 Hz, 1H, $\mathbf{H_{3b}}$) ; 4,16 (m, 4H, $\mathbf{H_2}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CD_3OD)
19,3 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,6 Hz, $\mathbf{C_1}$, I) ; 60,0 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 172,1 Hz, q, $^4J_{C\text{-}F}$ = 52,7 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 66,5 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,7 Hz, $\mathbf{C_2}$, II) ; 124,3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 316,4 Hz, $\mathbf{C_4}$, IV).

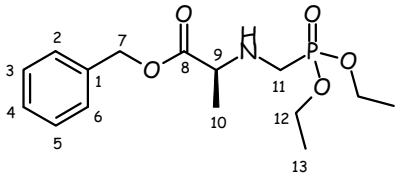
RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 27,83.

SM : m/z = 301 $[M + H]^+$

IR : 1027 (P-O-C) ; 1177 (CF_3) ; 1226 (P=O) ; 1458 (C-O).

2(*S*)-2-[*N*-(Diéthoxyphosphorylméthyl)-amino]-propionate de benzyle

$C_{15}H_{24}NO_5P$
M = 329,34 g.mol^{-1}



4

Dans un ballon de 25 mL, sous atmosphère d'argon, 250 mg (1,4 mmoles, 1 équiv.) de L-alanine benzylée et 0,74 mL (1,8 mmoles, 1,3 équiv.) de *N*,*N*-diisopropyléthylamine sont dilués dans 2,5 mL de dichlorométhane à 0°C. Après quinze minutes d'agitation, 540 mg (1,8 mmoles, 1,3 équiv.) du composé **3**, en solution dans 2,5 mL de dichlorométhane, sont additionnés lentement. La solution remonte à température ambiante et est agitée pendant soixante heures. Le milieu est hydrolysé avec 20 mL d'eau puis extrait deux fois avec 40 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et enfin concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 5/5, 3/7 puis 2/8). Le composé **4** est alors isolé avec un rendement de **40 %** (185 mg) sous forme d'un mélange d'énantiomères.

Aspect : Gomme jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,29-1,35 (m, 9H, $\mathbf{H_{10,13}}$) ; 2,88 (dd, ^2J = 12,5 Hz, $^2J_{H\text{-}P}$ = 14,3 Hz, 1H, $\mathbf{H_{11a}}$) ; 3,06 (dd, ^2J = 12,5 Hz, $^2J_{H\text{-}P}$ = 14,3 Hz, 1H, $\mathbf{H_{11b}}$) ; 3,48 (q, ^3J = 7,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 4,08-4,20 (m, 4H, $\mathbf{H_{12}}$) ; 5,07 (dd, ^2J = 12,1 ; 14,9, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 7,34 (sl, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,7 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, I) ; 18,9 ($\mathbf{C_{13}}$, I) ; 43,4 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 157,6 Hz, $\mathbf{C_{11}}$, II) ; 57,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 16,2 Hz $\mathbf{C_9}$, III) ; 62,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{12}}$, II) ; 62,5 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{12'}}$, II) ; 67,0 ($\mathbf{C_7}$, I) ; 128,5 ($\mathbf{C_{3,5}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 128,9 ($\mathbf{C_{2,6}}$, III) ; 135,7 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 174,8 ($\mathbf{C_8}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 23,83.

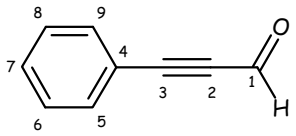
SM : m/z = 330 $[M + H]^+$; 352 $[M + Na]^+$

IR : 1029 (P-O-C) ; 1162 (C-N) ; 1249 (P=O) ; 1738 (C=O ester) ; 2935 (C-CH_3) ; 2986 (amine).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 8,4 (c = 2,5, CH_2Cl_2).

Phényl-propynal

$C_9H_6O_6$
M = 130,15 g.mol^{-1}



5

CAS : 2579-22-8

Dans un ballon de 250 mL sous argon, 15 mL (24 mmoles, 1,2 équiv.) d'une solution de *n*-butyllithium 1,6 M dans l'hexane est refroidie à -78°C. 2 g (20 mmoles, 1 équiv.) de phénylacétylène, dilués dans 20 mL d'éther diéthylique, sont ajoutés goutte à goutte. Après quinze minutes d'agitation à -78°C, la température remonte à 0°C. 2 mL (20 mmoles, 1 équiv.) de *N*-formylmorpholine, dilués dans 30,4 mL d'éther diéthylique, sont alors ajoutés au milieu réactionnel. L'agitation est poursuivie pendant trente minutes à température ambiante. La solution est hydrolysée avec 12 ml d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH = 2. Elle est lavée deux fois avec 70 mL d'eau puis avec 70 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et enfin 70 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 100/0, 98/2) pour conduire au produit attendu **5** avec un rendement de **90 %** (2,34 g).

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
6,37-6,62 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 8,46 (s, 1H, $\mathbf{H_1}$).

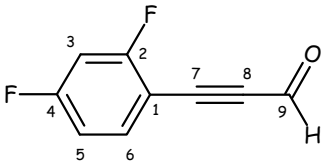
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
88,7 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 95,3 ($\mathbf{C_3}$, IV) ; 119,6 ($\mathbf{C_4}$, IV) ; 129,0 ($\mathbf{C_{6,8}}$, III) ; 131,5 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 133,5 ($\mathbf{C_{5,9}}$, III) ; 177,0 ($\mathbf{C_1}$, IV).

SM : m/z = 131 $[M + H]^+$

IR : 1490 (phényle) ; 1659 (C=O aldéhyde) ; 2188 (alcyne).

(2,4-(Difluorophényl)-propynal

$C_9H_4F_2O$
M = 166,13 g.mol^{-1}



6

Dans un ballon de 25 mL sous argon, 1,7 ml (4,3 mmoles, 1,2 équiv.) d'une solution de *n*-butyllithium 2,5 M dans l'hexane est refroidie à -78°C. 500 mg (3,6 mmoles, 1 équiv.) de 1-éthynyl-2,4-difluorobenzène, dilués dans 3 mL d'éther diéthylique, sont ajoutés goutte à goutte. Après quinze minutes d'agitation à -78°C, la température remonte à 0°C. 0,36 mL (3,6 mmoles, 1 équiv.) de *N*-formylmorpholine, dilués dans 4,5 mL d'éther diéthylique, sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. L'agitation est poursuivie pendant deux heures à température ambiante. La solution est hydrolysée avec 3 ml d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH = 2. Elle est lavée deux fois avec 10 mL d'eau puis avec 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et enfin 10 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 100/0, 99/1) pour conduire au produit attendu **6** avec un rendement de **48 %** (285 mg).

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
6,88-6,99 (m, 2H, $\mathbf{H_{3,6}}$) ; 7,54-7,63 (m, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 9,44 (s, 1H, $\mathbf{H_9}$).

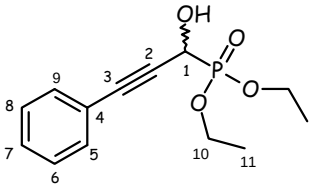
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
87,2 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 92,7 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 104,9 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 3,9 Hz, $\mathbf{C_1}$, IV) ; 105,0 (dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 24,0 ; 25,9 Hz, $\mathbf{C_3}$, III) ; 112,6 (dd, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3,6 Hz, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22,3 Hz, $\mathbf{C_5}$, III) ; 136,3 (dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 1,8 ; 10,2 Hz, $\mathbf{C_6}$, III) ; 164,6 (dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12 Hz, $^1J_{C\text{-}F}$ = 260 Hz, $\mathbf{C_2}$, IV) ; 165,0 (dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 12 Hz, $^1J_{C\text{-}F}$ = 260 Hz, $\mathbf{C_4}$, IV) ; 176,4 ($\mathbf{C_9}$, IV).

SM : m/z = 167 $[M + H]^+$

IR : 1093 (C-F) ; 1504 (phényle) ; 1592 (C=O aldéhyde) ; 3323 (alcyne).

1-Hydroxy-3-phényl-prop-2-ynylphosphonate de diéthyle

$C_{13}H_{17}O_4P$
M = 268,25 g.mol^{-1}



7

CAS : 23157-62-2

A un mélange de 0,98 mL (7,7 mmol, 1 équiv.) de diéthylphosphite et de 2,2 g (38 mmol, 5 équiv.) de fluorure de potassium, est ajouté 0,94 mL (7,7 mmol, 1 équiv.) de phényl-propynal à température ambiante. Après une heure et demi sous agitation, un mélange de 160 mL d'éther diéthylique et d'eau distillée (1/1) est additionné et l'agitation est poursuivie pendant cinq minutes. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois avec 50 mL d'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et enfin concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux se solidifie pour donner le produit **7** avec un rendement de **96 %** (2,0 g) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Solide orange

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,33 (m, 6H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 3,42 (sl, 1H, **OH**) ; 4,20-4,35 (m, 4H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 4,87 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 16,3 Hz, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 7,27-7,31 (m, 3H, $\mathbf{H_{6,7,8}}$) ; 7,43-7,46 (m, 2H, $\mathbf{H_{5,9}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{11}}$, I) ; 16,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{11'}}$, I) ; 59,3 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 170,3 Hz, $\mathbf{C_1}$, III) ; 64,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, II) ; 64,2 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10'}}$, II) ; 84,0 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 3,0 Hz, $\mathbf{C_3}$, IV) ; 87,2 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 10,2 Hz, $\mathbf{C_2}$, IV) ; 122,2 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 3,6 Hz, $\mathbf{C_4}$, IV) ; 128,3 ($\mathbf{C_{6,8}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 131,8 (d, $^5J_{C\text{-}P}$ = 3,0 Hz, $\mathbf{C_{5,9}}$, III).

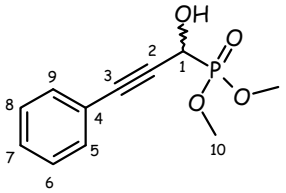
SM : m/z = 269 $[M + H]^+$; 291 $[M + Na]^+$

IR : 1021 (P-O-C) ; 1190 (C-O) ; 1234 (P=O) ; 1490 (phényle) ; 2265 (alcyne) ; 2982 (C-CH_3) ; 3229 (OH).

Point de fusion : 69°C

1-Hydroxy-3-phényl-prop-2-ynylphosphonate de diméthyle

$C_{11}H_{13}O_4P$
M = 240,19 g.mol^{-1}



8

CAS : 23157-61-1

A un mélange de 0.81 ml (7,7 mmol, 1 équiv.) de diméthyle phosphite et de 2,2 g (38 mmol, 5 équiv.) de fluorure de potassium sont ajoutés 0,93 ml (7,7 mmol, 1 équiv.) de phényl-propynal à température ambiante. Après une heure et demi d'agitation, 80 ml d'éther diéthylique et 80 ml d'eau distillée sont additionnés et l'agitation est poursuivie pendant cinq minutes. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois avec 50 ml d'eau puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 100/0, 99/1, 80/20, 50/50) pour donner le composé **8** avec un rendement de **14 %** (988 mg) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Huile marron

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
3,89 (d, $^3J_{H-P}$ = 5,8 Hz, 3H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 3,91 (d, $^3J_{H-P}$ = 5,8 Hz, 3H, $\mathbf{H_{10'}}$) ; 4,35 (sl, 1H, **OH**) ; 4,93 (d, $^3J_{H-P}$ = 16,3 Hz, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 7,30-7,34 (m, 3H, $\mathbf{H_{6,7,8}}$) ; 7,45-7,48 (m, 2H, $\mathbf{H_{5,9}}$).

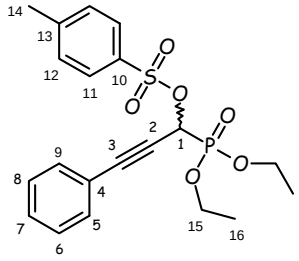
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
54,7 (d, $^2J_{C-P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, I) ; 54,9 (d, $^2J_{C-P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10'}}$, I) ; 59,4 (d, $^1J_{C-P}$ = 170,3 Hz, $\mathbf{C_1}$, III) ; 83,5 (d, $^3J_{C-P}$ = 3,6 Hz, $\mathbf{C_3}$, IV) ; 88,1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10,8 Hz, $\mathbf{C_2}$, IV) ; 122,2 (d, $^4J_{C-P}$ = 3,6 Hz, $\mathbf{C_4}$, IV) ; 128,5 ($\mathbf{C_{6,8}}$, III) ; 129,1 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 132,1 (d, $^5J_{C-P}$ = 3,0 Hz, $\mathbf{C_{5,9}}$, III).

SM : m/z = 241 $[M + H]^+$

IR : 1042 (P-O-C) ; 1187 (C-O) ; 1243 (P=O) ; 1488 (phényle) ; 2202 (alcyne) ; 2958 (C-CH_3) ; 3266 (OH).

p-Toluènesulfonate de 1-diéthoxyphosphoryl-3-phényl-prop-2-ynyle

$C_{20}H_{23}O_6PS$
M = 422,43 g.mol^{-1}



9

A un mélange de 1 g (3,7 mmol, 1 équiv.) du composé **8** et 0.93 ml (6,7 mmol, 1.8 équiv.) de triéthylamine dans 21 ml de dichlorométhane, préalablement refroidi dans un bain de glace, sont ajoutés 925 mg (4,9 mmol, 1,3 équiv.) de chlorure de tosyle. La solution est agitée à 0°C pendant douze heures puis diluée en ajoutant 20 mL d'acétate d'éthyle et enfin neutralisée avec 20 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 10/0, 8/2, 7/3) pour conduire au produit attendu **9** avec un rendement de **35 %** (552 mg) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,39 (t, ^3J = 6,9 Hz, 6H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 2,42 (s, 3H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 4,14-4,26 (m, 4H, $\mathbf{H_{15}}$) ; 5,68 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 3,8 Hz, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 7,30 (d, ^3J = 8,2 Hz, 2H, $\mathbf{H_{12}}$) ; 7,39-7,55 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 7,81 (d, ^3J = 8,2 Hz, 2H, $\mathbf{H_{11}}$).

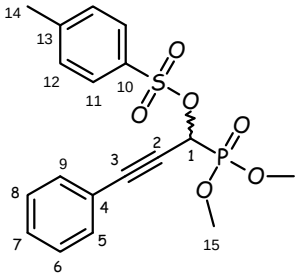
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{16}}$, I) ; 16,5 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{16'}}$, I) ; 21,8 ($\mathbf{C_{14}}$, I) ; 63,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5,7 Hz, $\mathbf{C_{15}}$, II) ; 64,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5,7 Hz, $\mathbf{C_{15'}}$, II) ; 110,3 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 10,8 Hz, $\mathbf{C_1}$, III) ; 114,4 ($\mathbf{C_3}$, IV) ; 118,4 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 128,6 ($\mathbf{C_{11}}$, III) ; 128,7 ; 129,0 ; 129,7 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 129,8 ($\mathbf{C_{12}}$, IV) ; 130,9 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_4}$, IV) ; 133,2 ($\mathbf{C_{13}}$, IV) ; 201,6 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 23,5 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, IV).

SM : m/z = 423 $[M + H]^+$

IR : 1021 (P-O-C) ; 1125 (C-O) ; 1190 (P=O) ; 1461 (phényle) ; 2915 (C-CH_3) ; 3385 (alcyne).

p-Toluènesulfonate de 1-diméthoxyphosphoryl-3-phényl-prop-2-ynyle

$C_{18}H_{19}O_6PS$
M = 394,38 g.mol^{-1}



10

A un mélange de 261 mg (0,98 mmol, 1 équiv.) du composé **9**, 0,24 mL (1,75 mmol, 1,8 équiv.) de triéthylamine dans 5,4 mL de dichlorométhane, préalablement refroidi dans un bain de glace, sont ajoutés 241 mg (1,27 mmol, 1,3 équiv.) de chlorure de tosyle. La solution est agitée à 0°C pendant douze heures puis diluée en ajoutant 5 mL d'acétate d'éthyle et enfin neutralisée avec 5 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec 40 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3, 6/4) pour donner le composé **10** avec un rendement de **56 %** (203 mg) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Huile marron

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
2,17 (s, 3H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 3,78 (d, $^3J_{H\text{-}P}$ = 11,3 Hz, 3H, $\mathbf{H_{15}}$) ; 3,82 (d, $^3J_{H\text{-}P}$ = 11,3 Hz, 3H, $\mathbf{H_{15'}}$) ; 6,89 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 10,1 Hz, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 7,20 (d, ^3J = 8,4 Hz, 2H, $\mathbf{H_{12}}$) ; 7,28-7,36 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 7,76 (d, ^3J = 8,4 Hz, 2H, $\mathbf{H_{11}}$).

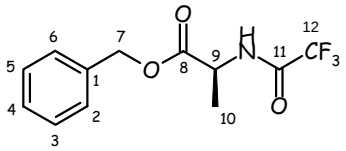
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
21,8 ($\mathbf{C_{14}}$, I) ; 54,2 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_{15}}$, I) ; 54,3 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_{15'}}$, I) ; 110,2 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 10,8 Hz, $\mathbf{C_1}$, III) ; 113,1 ($\mathbf{C_3}$, IV) ; 117,2 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 128,6 ($\mathbf{C_{11}}$, III) ; 128,8 ; 128,9 ; 129,1 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 129,9 ($\mathbf{C_{12}}$, IV) ; 130,6 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_4}$, IV) ; 133,0 ($\mathbf{C_{13}}$, IV) ; 201,6 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 24,7 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, IV).

SM : m/z = 395 $[M + H]^+$

IR : 1032 (P-O-C) ; 1123 (C-O) ; 1178 (P=O) ; 1447 (phényle) ; 2969 (C-CH_3) ; 3380 (alcyne).

(2*S*)-2-[(*N*-Trifluoroacétyl)amino]propionate de benzyle

$C_{12}H_{12}F_3NO_3$
M = 275,23 g.mol^{-1}



11

CAS : 114285-13-1

Dans un ballon de 50 mL, 500 mg (2,8 mmoles, 1 équiv.) de L-alanine benzylée et 0,69 mL (4,2 mmoles, 1,5 équiv.) de *N*,*N*-diisopropyléthylamine sont mis en solution dans 28 mL de tétrahydrofurane à 0°C, sous atmosphère d'argon. Après cinq minutes d'agitation, 0,42 mL (3,1 mmoles, 1,1 équiv.) d'anhydride trifluoroacétique sont lentement ajoutés. La solution remonte progressivement à température ambiante puis est agitée pendant douze heures. Le milieu est concentré puis le résidu est repris dans 20 mL d'eau et acidifié avec 2 mL d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique. Le mélange est ensuite extrait deux fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. La molécule **11** est obtenue avec un rendement de **83 %** (748 mg) sous forme d'un mélange d'énantiomères.

Aspect : Huile verdâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,50 (d, ^3J = 7,3 Hz, 3H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 4,59-4,70 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 5,22 (dd, ^2J = 12,3 Hz, 12,8 Hz, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 7,13 (sl, 1H, N**H**) ; 7,37 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
17,2 ($\mathbf{C_{10}}$, I) ; 48,9 ($\mathbf{C_9}$, III) ; 67,8 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 115,8 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285,8 Hz, $\mathbf{C_{12}}$, III) ; 128,2 ; 128,6 ; 128,7 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,0 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 157,1 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 37,9 Hz, $\mathbf{C_{11}}$, III) ; 171,5 ($\mathbf{C_8}$, III).

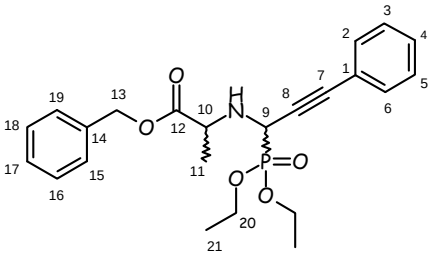
SM : m/z = 276 $[M + H]^+$

IR : 1050 (CF_3) ; 1182 (C-N) ; 1456 (phényle) ; 1559 (C=O amide) ; 1708 (C=O ester) ; 3305 (amide).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 2,7 (c = 5,5, CH_2Cl_2).

1-[*N*-(1-Benzyloxycarbonyl-éthyl)-amino]-3-phényl-prop-2-ynylphosphonate de diéthyle

$C_{23}H_{28}NO_5P$
M = 429.46 g.mol^{-1}



12

A une solution de 752 mg (4,2 mmol, 1 équiv.) de L-alanine benzylée dans 14,7 mL de dichlorométhane sont ajoutés 0,58 mL (4,2 mmol, 1 équiv.) de triéthylamine, 0,57 mL (4,6 mmol, 1,1 équiv.) de phényl-propynal et 2,4 g (16,8 mmol, 4 équiv.) de sulfate de sodium. Ce mélange hétérogène est agité, sous argon, pendant vingt quatre heures puis filtré. Le filtrat est maintenu sous argon et refroidi dans un bain de glace. A cette solution, sont additionnés 10 mL de dichlorométhane, 1,1 mL (6,7 mmol, 1,6 équiv.) de triéthylphosphite et 0,58 mL (4,6 mmol, 1,1 équiv.) d'éthérate de trifluorure de bore. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant vingt quatre heures. Le milieu est dilué avec 20 mL de dichlorométhane et lavé deux fois avec 20 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/0, 6/4 puis dichlorométhane/ méthanol : 100/0, 99/1) pour donner le produit **12** à l'état de traces (35 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (a minoritaire, b majoritaire en RMN).

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,33-1,42 (m, 9H, $\mathbf{H_{11,\,21}}$) ; 3,70 (q, ^3J = 6,9 Hz, 0,4 H, $\mathbf{H_{10diaa}}$) ; 3,95 (q, ^3J = 6,9 Hz, 0,6 H, $\mathbf{H_{10diab}}$) ; 4,19-4,33 (m, 5H, $\mathbf{H_{9,\,20}}$) ; 5,12 (dd, ^2J = 3,6 Hz, 5,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 7,26-7,43 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 5,94.

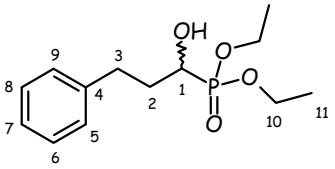
SM : m/z = 430 $[M + H]^+$

IR : 1042 (P-O-C) ; 1162 (C-N) ; 1264 (P=O) ; 1454 (phényle) ; 1722 (C=O ester) ; 2923 (C-CH_3) ; 3253 (NH).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 7,8 (c = 0,9, MeOH).

1-Hydroxy-3-phényl-propylphosphonate de diéthyle

$C_{13}H_{21}O_4P$
M = 272,28 g.mol^{-1}



13

CAS : 81364-33-2

Dans un ballon de 25 mL, un mélange de 0,48 mL (3,7 mmol, 1 équiv.) de diéthylphosphite et 1 g (18,6 mmol, 5 équiv.) de fluorure de potassium dihydrate est additionné à 0,50 mL (3,7 mmol, 1 équiv.) de 3-phénylpropionaldéhyde. Après douze heures d'agitation à température ambiante, 10 mL d'éther diéthylique et 10 mL d'eau qui permettent d'hydrolyser la réaction, sont ajoutés. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois avec 10 mL d'eau. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit **13** est isolé avec un rendement de **98 %** (996 mg) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Huile incolore

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,14-1,22 (m, 6H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 1,86-2,00 (m, 2H, $\mathbf{H_3}$) ; 2,59-2,68 (m, 1H, $\mathbf{H_{2a}}$) ; 2,81-2,92 (m, 1H, $\mathbf{H_{2b}}$) ; 3,73-3,81 (m, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 3,95-4,07 (m, 4H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,05-7,18 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,5 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,4 Hz, $\mathbf{C_{11}}$, I) ; 16,6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,4 Hz, $\mathbf{C_{11'}}$, I) ; 31,8 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 13,8 Hz, $\mathbf{C_2}$, II) ; 33,2 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1,8 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 62,7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, II) ; 62,8 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10'}}$, II) ; 66,8 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 161,3 Hz, $\mathbf{C_1}$, III) ; 126,0 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{6,8}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_{5,9}}$, III) ; 141,6 ($\mathbf{C_4}$, IV).

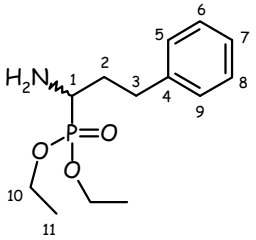
RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 25,42.

SM : m/z = 273 $[M + H]^+$; 295 $[M + Na]^+$

IR : 1023 (P-O-C) ; 1228 (P=O) ; 1454 (phényle) ; 2981 (C-CH_3) ; 3295 (OH).

1-Amino-3-phényl-propylphosphonate de diéthyle

$C_{13}H_{22}NO_3P$
M = 271,30 g.mol^{-1}



14

CAS : 104044-88-4

Dans un réacteur de 20 mL, sous argon, 250 mg (1,4 mmol, 1 équiv.) de L-alanine benzylée, neutralisée au préalable avec une solution saturée de carbonate de sodium, sont dilués dans 4,8 mL de dichlorométhane. 0,39 mL (2,8 mmol, 2 équiv.) de triéthylamine, 0,20 mL (5,1 mmol, 1,1 équiv.) de 3-phénylpropionaldéhyde et 793 mg (5,6 mmol, 4 équiv.) de sulfate de sodium sont ajoutés. Ce mélange hétérogène est agité pendant vingt minutes à 60°C sous irradiations μ-ondes puis le desséchant est filtré. Le filtrat, lui, est maintenu sous argon et refroidi dans un bain de glace à 0°C. A cette solution, sont ajoutés 0,25 mL (1,5 mmol, 1,1 équiv.) de triéthylphosphite et 0,35 mL (2,8 mmol, 2 équiv.) d'éthérate de trifluorure de bore. L'agitation est poursuivie à 100°C pendant quinze minutes sous irradiations μ-ondes. 10 mL d'eau sont ajoutés puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée deux fois avec 10 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/0 à 6/4) et le produit **14** est isolé avec un rendement de **32 %** (122 mg) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Gomme jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,20-1,28 (m, 6H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 1,90-2,02 (m, 2H, $\mathbf{H_3}$) ; 2,59-2,72 (m, 1H, $\mathbf{H_{2a}}$) ; 2,84-2,95 (m, 1H, $\mathbf{H_{2b}}$) ; 3,74-3,79 (m, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 3,97-4,14 (m, 4H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,07-7,26 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{11}}$, I) ; 16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{11'}}$, I) ; 31,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 14,4 Hz, $\mathbf{C_2}$, II) ; 33,2 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,4 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 62,7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, II) ; 62,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{10'}}$, II) ; 66,9 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 160,1 Hz, $\mathbf{C_1}$, III) ; 126,0 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{6,\,8}}$, III) ; 128,8 ($\mathbf{C_{5,\,9}}$, III) ; 141,6 ($\mathbf{C_4}$, IV).

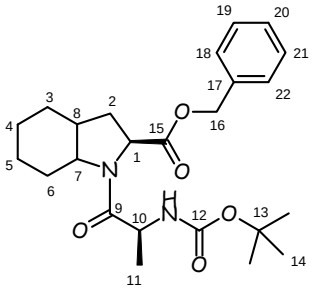
RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 24,97.

SM : m/z = 272 $[M + H]^+$; 294 $[M + Na]^+$

IR : 1025 (P-O-C) ; 1216 (P=O) ; 1453 (phényle) ; 3310 (amine).

(2*S*, 2'*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-[2'-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl)aminopropionyl]-2-benzyloxycarbonyl-perhydroindole

$C_{24}H_{34}N_2O_5$
M = 430,55 g.mol^{-1}



15

A une solution de 500 mg (2,6 mmol, 1 équiv.) d'acide *N*-Boc-L-alanine dans 13,0 mL de *N*,*N*-diméthylformamide sont ajoutés 545 mg (2,6 mmol, 1 équiv.) de dicyclohexylcarbodiimide et 357 mg (2,6 mmol, 1 équiv.) d'hydroxybenzotriazole. L'acide est activé pendant trente minutes. 1,1 g (2,6 mmol, 1 équiv.) d'amine (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]perhydroindole, préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, sont dilués dans 2,6 mL de *N*,*N*-diméthylformamide. Cette solution est additionnée à la précédente en présence de 0,37 mL (2,6 mmol, 1 équiv.) de triéthylamine. Après vingt heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans 30 mL d'acétate d'éthyle. Un premier lavage est effectué avec 20 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis un second avec 20 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit **15** est obtenu avec un rendement de **40 %** (459 mg).

Aspect : Gomme jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)
1,31 (d, ^3J = 6,5 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 1,42 (s, 9H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 1,16-2,21 (m, 10H, $\mathbf{H_{2,3,4,5,6}}$) ; 2,40-2,43 (m, 1H, $\mathbf{H_8}$) ; 4,09-4,13 (m, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 4,48-4,55 (m, 2H, $\mathbf{H_{7,10}}$) ; 5,17 (m, 3H, $\mathbf{H_{16}}$, **NH**) ; 7,33 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$)
20,1 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 20,1 ; 23,9 ; 25,8 ; 28,9 ; 30,6 ($\mathbf{C_{2,3,4,5,6}}$, II) ; 28,6 ($\mathbf{C_{14}}$, I) ; 37,8 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 47,3 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 58,3 ($\mathbf{C_1}$, III) ; 59,0 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 67,0 ($\mathbf{C_{16}}$, II) ; 79,9 ($\mathbf{C_{13}}$, IV) ;128,3 ($\mathbf{C_{19,21}}$, III) ; 128,4 ($\mathbf{C_{20}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_{18,22}}$, III) ; 135,9 ($\mathbf{C_{17}}$, IV) ; 155,4 ($\mathbf{C_{12}}$, IV) ; 172,2 ($\mathbf{C_{15}}$, IV) ; 172,4 ($\mathbf{C_9}$, IV).

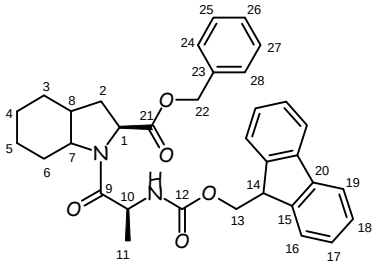
SM : m/z = 431 $[M + H]^+$; 453 $[M + Na]^+$

IR : 1168 (C-N) ; 1455 (phényle) ; 1639 (C=O amide) ; 1701 (C=O ester) ; 2932 (C-CH_3) ; 3306 (amide).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 98,5 (c = 2,0, CH_2Cl_2).

(2*S*, 2'*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-[2'-*N*-(9H-Fluorèn-9-yl-méthoxycarbonyl)aminopropionyl]-2-benzyloxycarbonylperhydroindole

$C_{34}H_{36}N_2O_5$
M = 552,68 g.mol^{-1}



16

A une solution de 2 g d'acide *N*-Fmoc-L-alanine (6,4 mmol, 1 équiv.) dans 32 mL de *N*,*N*-diméthylformamide sont ajoutés 1,3 g (6,4 mmol, 1 équiv.) de dicyclohexylcarbodiimide et 867 mg (6,4 mmol, 1 équiv.) d'hydroxybenzotriazole. L'acide est activé pendant trente minutes. 2,8 g (6,4 mmol, 1 équiv.) d'amine (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]perhydroindole, préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, sont dilués dans 6,4 mL de *N*,*N*-diméthylformamide. Cette solution est additionnée à la précédente en présence de 0,89 mL (6,4 mmol, 1 équiv.) de triéthylamine. Après vingt et une heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans 60 mL d'acétate d'éthyle. Un premier lavage est effectué avec 40 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis un second avec 40 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit **16** est obtenu avec un rendement de **78 %** (2,8 g).

Aspect : Gomme jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)

1,36 (d, ^3J = 6,8 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11}}$) ; [1,19-1,76 ; 1,89-2,04 ; 2,12-2,19] (m, 10H, $\mathbf{H_{2,3,4,5,6}}$) ; 2,39-2,44 (m, 1H, $\mathbf{H_8}$) ; 4,07-4,13 (m, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 4,19 (t, ^3J = 7,2 Hz, 1H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 4,29-4,37 (m, 2H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 4,50-4,61 (m, 2H, $\mathbf{H_{7,10}}$) ; 5,18 (dd, ^2J = 12,4 Hz ; 38,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_{22}}$) ; 5,55 (d, ^3J = 8,8 Hz, , 1H, **NH**) ; 7,30-7,41 (m, 9H, $\mathbf{H_{17,18}}$, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 7,58 (dd, ^3J = 7,2 Hz, ^4J = 2,4 Hz, 2H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 7,75 (d, ^3J = 7,6 Hz, 2H, $\mathbf{H_{19}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)

20,1 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 20,1 ; 24,0 ; 25,8 ; 28,9 ; 30,6 ($\mathbf{C_{2,3,4,5,6}}$, II) ; 37,8 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 47,3 ($\mathbf{C_{14}}$, III) ; 47,9 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 58,4 ($\mathbf{C_1}$, III) ; 59,0 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 67,0 ($\mathbf{C_{22}}$, II) ; 67,3 ($\mathbf{C_{13}}$, II) ; 120,2 ($\mathbf{C_{19}}$, III) ; 125,4 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 127,3 ; 127,9 ($\mathbf{C_{17,18}}$, III); 128,3 ($\mathbf{C_{25,27}}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{26}}$, III) ; 128,8 ($\mathbf{C_{24,28}}$, III) ; 135,9 ($\mathbf{C_{23}}$, IV) ; 141,5 ($\mathbf{C_{20}}$, IV) ; 144,0 ($\mathbf{C_{15}}$, IV) ; 156,0 ($\mathbf{C_{12}}$, IV) ; 171,9 ($\mathbf{C_{21}}$, IV) ; 172,2 ($\mathbf{C_9}$, IV).

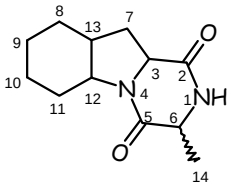
SM : m/z = 553 $[M + H]^+$

IR : 1171 (C-N) ; 1450 (phényle) ; 1633 (C=O amide) ; 1711 (C=O ester) ; 2932 (C-CH_3) ; 3293 (amide).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 16,2 (c = 9,2, CH_2Cl_2).

(2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2',5'-Dioxo-3'-méthyl-perhydro-pyrazino[1,2-a]indole

$C_{12}H_{18}N_2O_2$
M = 222,29 g.mol^{-1}



17

Dans un ballon de 10 mL, 352 mg (0,8 mmol, 1 équiv.) de **15** et 0,21 mL (2,9 mmol, 3,5 équiv.) d'acide trifluoroacétique dans 0,6 mL d'un mélange dichlorométhane/ méthanol (9/1) sont portés au reflux. Après sept heures de réaction, la solution est concentrée puis le résidu est repris dans 10 mL d'eau et enfin traité avec une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à atteindre un pH = 12. Le mélange est extrait trois fois avec 20 mL de choroforme. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées avant d'être concentrées sous pression réduite. Le produit cyclique **17** est obtenu avec un rendement de **73 %** (133 mg) dans le cas de la *N*-Boc-L-alanine.
ou
Dans un ballon de 100 mL, 8 mL (80 mmol, 20 équiv.) de pipéridine 20% dans le *N*-méthylpyrrolidone est ajouté à 2,2 g du composé **16** (4,0 mmol, 1 équiv.), solubilisé dans 40 mL de dichlorométhane. Après deux heures d'agitation à température ambiante, la solution est lavée avec 60 mL d'acide chlorhydrique 1 M puis 60 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 5/5). Le produit **17** est alors isolé avec un rendement de **70 %** (62 mg) dans le cas de la *N*-Fmoc-L-alanine.

Aspect : Gomme jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,46 (d, ^3J = 7,0 Hz, 3H, $\mathbf{H_{14}}$) ; [1,00-1,80 ; 2,00-2,10 ; 2,20-2,43] (m, 10H, $\mathbf{H_{7, 8, 9, 10, 11}}$) ; 2,24-2,31 (m, 1H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 3,98-4,06 (m, 2H, $\mathbf{H_{3, 6}}$) ; 4,15-4,22 (m, 1H, $\mathbf{H_{12}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
15,3 ($\mathbf{C_{14}}$, I) ; 21,0 ; 23,5 ; 26,0 ; 27,6 ; 29,0 ($\mathbf{C_{7, 8, 9, 10, 11}}$, II) ; 35,9 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 51,3 ($\mathbf{C_6}$, III) ; 56,4 ($\mathbf{C_3}$, III) ; 59,6 ($\mathbf{C_{12}}$, III) ; 167,1 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 172,0 ($\mathbf{C_5}$, IV).

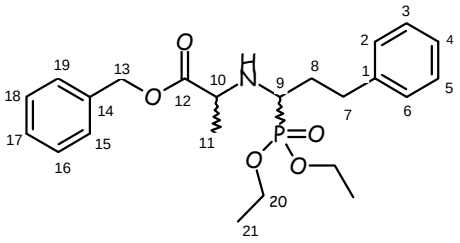
SM : m/z = 223 $[M + H]^+$

IR : 1186 (C-N) ; 1422 (C-O) ; 1655 (C=O amide) ; 2933 (C-CH_3) ; 3357 (amide).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 19,4 (c = 1,8, CH_2Cl_2).

1-[*N*-(1-Benzyloxycarbonyl-éthyl)-amino]-3-phényl-propylphosphonate de diéthyle

$C_{23}H_{32}NO_5P$
M = 433,49 g.mol^{-1}



18

A une solution de L-alanine benzylée (1 g, 4,6 mmol, 1 équiv.) dans du dichlorométhane (12,6 mL) est ajouté de la triéthylamine (1,3 mL 9,3 mmol, 2 équiv.), du 3-phénylpropionaldéhyde (0,34 mL, 5,1 mmol, 1,1 équiv.) et du sulfate de sodium (2,6 g, 19 mmol, 4 équiv.). Ce mélange hétérogène est agité pendant vingt minutes à 60°C sous irradiations µ-ondes puis filtré. Le filtrat est maintenu sous argon et refroidi dans un bain de glace. A cette solution, sont ajoutés successivement du dichlorométhane (2,8 mL), de la triéthylphosphite (0,84 mL, 5,1 mmol, 1,1 équiv.) et de l'éthérate de trifluorure de bore (1,2 mL, 9,3 mmol, 2 équiv.). L'agitation est poursuivie à 120°C pendant quinze minutes sous irradiations µ-ondes. La solution est lavée deux fois avec 20 mL d'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/0, 6/4) pour donner le produit **18** avec un rendement de **78 %** (1,57 g) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (a minoritaire, b majoritaire en RMN).

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,14-1,22 (m, 9H, $\mathbf{H_{11,21}}$) ; 1,66-1,80 (m, 1H, $\mathbf{H_7}$) ; 1,90-2,01 (m, 1H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,52-2,68 (m, 1H, $\mathbf{H_8}$) ; 2,74-2,86 (m, 2H, $\mathbf{H_{8,9}}$) ; 3,62 (q, ^3J = 6,9 Hz, 0,4H, $\mathbf{H_{10diaa}}$) ; 3,74 (q, ^3J = 6,9 Hz, 0,6H, $\mathbf{H_{10diab}}$) ; 3,92-4,08 (m, 4H, $\mathbf{H_{20}}$) ; 5,01 (dd, ^2J = 12,9, 16,9 Hz, 2H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 7,03-7,20 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
15,9 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{21diaa}}$, I) ; 16,3 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{21diab}}$, I) ; 19,0 ($\mathbf{C_{11diaa}}$, I) ; 19,4 ($\mathbf{C_{11diab}}$, I) ; 31,5 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1,2 Hz, $\mathbf{C_{7diaa}}$, II) ; 31,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 10,2 Hz, $\mathbf{C_{8diaa}}$, II) ; 32,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 10,2 Hz, $\mathbf{C_{8diab}}$, II) ; 32,3 ($\mathbf{C_{7diab}}$, II) ; 52,7 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 151,9 Hz, $\mathbf{C_{9diaa}}$, III)) ; 54,3 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 151,9 Hz, $\mathbf{C_{9diab}}$, III) ; 54,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_{10diaa}}$, III)) ; 56,1 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 3,6 Hz, $\mathbf{C_{10diab}}$, III)) ; 61,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{20diab}}$, II) ; 62,2 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{20diaa}}$, II) ; 66,3 ($\mathbf{C_{13}}$, II) ; 125,7 ; 127,9-128,4 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,6 ($\mathbf{C_{14}}$, IV) ; 141,3 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 174,4 ($\mathbf{C_{12diab}}$ IV) ; 175,3 ($\mathbf{C_{12diaa}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 27,02 ; 27,63.

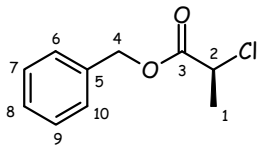
SM : m/z = 434 $[M + H]^+$

IR : 1024 (P-O-C) ; 1149 (C-N) ; 1234 (P=O) ; 1454 (phényle) ; 1735 (C=O ester) ; 2981 (C-CH_3).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_{D}$ = -11,4 (c = 5,0, CH_2Cl_2).

(2*S*)-2-Chloropropionate de benzyle

$C_{10}H_{11}ClO_2$
M = 198,65 g.mol^{-1}



19

CAS : 153052-86-9

Dans un ballon de 25 mL, 0,25 mL (2,8 mmoles, 1 équiv.) d'acide (*S*)-(-)-2-chloropropionique, 0,4 mL (2,9 mmoles, 1,05 équiv.) de triéthylamine et une quantité catalytique de 34 mg (0,28 mmoles, 0,1 équiv.) de *N*,*N*-diméthylaminopyridine sont mis en solution dans 8,5 mL de dichlorométhane. Le chloroformiate de benzyle est additionné à 0°C, et l'agitation est maintenue, à cette température, pendant une heure et quart. Le milieu est ensuite dilué avec 30 mL de dichlorométhane. Un premier lavage est réalisé avec 20 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, un second avec 10 mL d'une solution d'acide chorhydrique 0,1 M et un troisième avec 20 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 8/2) et le produit **19** est isolé avec un rendement de **40 %** (222 mg) sous forme d'un mélange d'énantiomères.

Aspect : Huile incolore

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,60 (d, ^3J = 7,0 Hz, 3H, $\mathbf{H_1}$) ; 4,34 (q, ^3J = 7,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_2}$) ; 5,11 (s, 2H, $\mathbf{H_4}$) ; 7,27 (sl, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
21,7 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 52,7 ($\mathbf{C_2}$, III) ; 67,8 ($\mathbf{C_4}$, II) ; 128,4 ($\mathbf{C_{7,9}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 128,8 ($\mathbf{C_{6,10}}$, III) ; 135,4 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 170,1 ($\mathbf{C_3}$, IV).

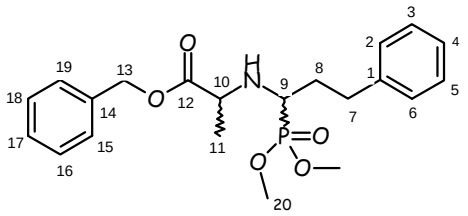
SM : m/z = 221 $[M + Na]^+$

IR : 737 (C-Cl) ; 1455 (phényle) ; 1744 (C=O ester) ; 2972 (C-CH_3).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 2,9 (c = 15,1, CH_2Cl_2).

1-[*N*-(1-Benzyloxycarbonyl-éthyl)-amino]-3-phényl-propylphosphonate de diméthyle

$C_{21}H_{28}NO_5P$
M = 405,43 g.mol^{-1}



20

A une solution de L-alanine benzylée (250 mg, 1,4 mmoles, 1 équiv.) dans du dichlorométhane (4,8 mL) est ajouté de la triéthylamine (0,39 mL, 2,8 mmoles, 2 équiv.), du 3-phénylpropionaldéhyde (0,20 mL, 1,5 mmol, 1,1 équiv.) et de sulfate de sodium (793 mg, 5,6 mmol, 4 équiv.) sous argon. Ce mélange hétérogène est agité pendant vingt minutes à 60°C sous irradiations µ-ondes puis filtré. Le filtrat est maintenu sous argon et refroidi dans un bain de glace. A cette solution, sont ajoutés successivement du dichlorométhane (3,5 mL), de la triméthylphosphite (0,33 mL, 1,5 mmol, 1,1 équiv.) et de l'éthérate de trifluorure de bore (0,35 mL, 2,8 mmol, 2 équiv.) distillé. L'agitation est poursuivie à 120°C pendant quinze minutes sous irradiations µ-ondes. La solution est lavée deux fois avec 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 2/8) pour donner le produit **20** avec un rendement de **56 %** (315 mg) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (a minoritaire, b majoritaire en RMN).

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,29 ; 1,32 (d, ^3J = 7,2 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11diaa}}$, $\mathbf{H_{11diab}}$) ; 1,81-1,88 (m, 1H, $\mathbf{H_8}$) ; 2,00-2,17 (m, 1H, $\mathbf{H_8}$) ; 2,63-2,77 (m, 1H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,83-2,94 (m, 2H, $\mathbf{H_{7,9}}$) ; 3,72-3,80 (m, 7H, $\mathbf{H_{10,20}}$) ; 5,14 (dd, ^2J = 7,5 Hz ; 15,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 7,16-7,36 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
19,5 ($\mathbf{C_{11diaa}}$, I) ; 19,9 ($\mathbf{C_{11diab}}$, I) ; 31,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1,7 Hz, $\mathbf{C_{7diaa}}$, II) ; 32,3 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11,1 Hz, $\mathbf{C_{8diaa}}$, II) ; 32,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11,1 Hz, $\mathbf{C_{8diab}}$, II) ; 32,6 ($\mathbf{C_{7diab}}$, II) ; 53,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,5 Hz, $\mathbf{C_{20diaa}}$, I) ; 53,1 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,5 Hz, $\mathbf{C_{20diab}}$, I) ; 53,9 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 159,5 Hz, $\mathbf{C_{9diaa}}$, III) ; 54,0 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 159,5 Hz, $\mathbf{C_{9diab}}$, III) ; 55,9 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 3,8 Hz, $\mathbf{C_{10diaa}}$, $\mathbf{C_{10diab}}$, III) ; 66,8 ($\mathbf{C_{13}}$, II) ; 126,2 ; 128,4-128,8 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,9 ($\mathbf{C_{14}}$, IV) ; 141,6 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 174,9 ($\mathbf{C_{12diaa}}$, IV) ; 175,7 ($\mathbf{C_{12diab}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 29,18 ; 29,85.

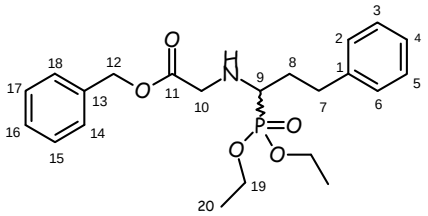
SM : m/z = 406 $[M + H]^+$; 428 $[M + Na]^+$

IR : 1026 (P-O-C) ; 1213 (P=O) ; 1455 (phényle) ; 1745 (C=O ester) ; 2943 (C-CH_3) ; 3329 (amine).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_{D}$ = - 27,0 (c = 1,0, CH_2Cl_2).

1-[*N*-(Benzyloxycarbonyl-méthyl)-amino]-3-phényl-propylphosphonate de diéthyle

$C_{22}H_{30}NO_5P$
M = 419,46 g.mol^{-1}



21

A une solution de glycine benzylée (250 mg, 1,5 mmoles, 1 équiv.) dans du dichlorométhane (6,1 mL) sont ajoutés de la triéthylamine (0,42 mL, 3,0 mmoles, 2 équiv.), du 3-phénylpropionaldéhyde (0,22 mL, 1,7 mmol, 1,1 équiv.) et du sulfate de sodium (861 mg, 6,1 mmol, 4 équiv.). Ce mélange hétérogène est agité pendant trente minutes à 60°C sous irradiations µ-ondes puis filtré. Le filtrat est maintenu sous argon et refroidi dans un bain de glace. A cette solution sont ajoutés du dichlorométhane (3,8 mL), de la triéthylphosphite (0,27 mL, 1,7 mmol, 1,1 équiv.) et de l'éthérate de trifluorure de bore (0,38 mL, 3,0 mmol, 2 équiv.). L'agitation est poursuivie à 120°C pendant quinze minutes sous irradiations µ-ondes. La solution est lavée deux fois avec 10 mL d'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et enfin concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 3/7) pour donner le produit **21** avec un rendement de **39 %** (247 mg) sous forme d'un mélange racémique.

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,25-1,35 (m, 6H, $\mathbf{H_{20}}$) ; 1,76-1,95 (m, 1H, $\mathbf{H_{7a}}$) ; 1,98-2,19 (m, 1H, $\mathbf{H_{7b}}$) ; 2,68-2,77 (m, 1H, $\mathbf{H_{8a}}$) ; 2,80-2,96 (m, 2H, $\mathbf{H_{8a,\,9}}$) ; 3,66 (ddd, ^2J = 17,6 Hz, 22,2 Hz, $^4J_{\text{H-P}}$ = 1,5 Hz, 2H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 4,03-4,16 (m, 4H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 5,15 (s, 2H, $\mathbf{H_{12}}$) ; 7,15-7,33 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,5 (d, $^3J_{\text{C-P}}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{20}}$, I) ; 31,6 (d, $^3J_{\text{C-P}}$ = 1,2 Hz, $\mathbf{C_7}$, II) ; 32,2 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 11,4 Hz, $\mathbf{C_8}$, II) ; 49,4 (d, $^3J_{\text{C-P}}$ = 3,6 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, II) ; 54,1 (d, $^1J_{\text{C-P}}$ = 150,0 Hz, $\mathbf{C_9}$, III) ; 62,2 (t, $^2J_{\text{C-P}}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{19}}$, II) ; 66,6 ($\mathbf{C_{12}}$, II) ; 126,1 ; 128,4 ; 128,5 ; 128,6 ; 128,7 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,7 ($\mathbf{C_{13}}$, IV) ; 141,5 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 172,1 ($\mathbf{C_{11}}$, IV).

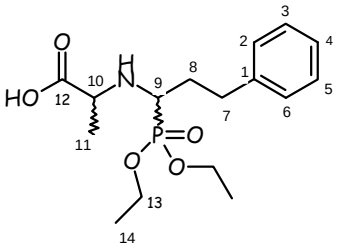
RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 24,75.

SM : m/z = 420 $[M + H]^+$; 442 $[M + Na]^+$

IR : 1022 (P-O-C) ; 1158 (C-N) ; 1208 (P=O) ; 1454 (phényle) ; 1738 (C=O ester) ; 2979 (C-CH_3).

Acide 2-[*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-3-phényl-prop-1-yl)-amino]propionique

$C_{16}H_{26}NO_5P$
M =343,46 g.mol^{-1}



22

Dans un ballon de 250 mL, 11 g du composé **19** (25 mmol, 1 équiv.) sont solubilisés dans 102 mL d'éthanol puis 270 mg (2,5 mmol, 0,1 équiv.) de palladium sur charbon sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant douze heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 5 mL de dichlorométhane puis 20 mL d'éther diéthylique sont rajoutés, entraînant alors une précipitation du milieu. Le précipité est alors filtré sur büchner puis séché sous pression réduite. Un des diastéréoisomères **22** est isolé avec un rendement de **47 %** (4,1 g)**.**

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,29-1,37 (m, 6H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 1,40 (d, ^3J = 7,0 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 1,77-1,96 (m, 1H, $\mathbf{H_{7a}}$) ; 2,06-2,25 (m, 1H, $\mathbf{H_{7b}}$) ; 2,67-2,79 (m, 1H, $\mathbf{H_{8a}}$) ; 2,86-2,99 (m, 2H, $\mathbf{H_{8b,\,9}}$) ; 3,74 (q, ^3J = 7,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 4,07-4,22 (m, 4H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 7,17-7,31 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,4 Hz, $\mathbf{C_{14}}$, II) ; 16,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,4 Hz, $\mathbf{C_{14'}}$, II) ; 19,4 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 32,4 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 32,6 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11,4 Hz, $\mathbf{C_8}$, II) ; 54,1 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 152,0 Hz, $\mathbf{C_9}$, III) ; 55,9 (d, ^3J = 3,0 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, III) ; 62,7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{13}}$, II) ; 63,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{13'}}$, II) ; 126.4, 128.6-128.8 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 141,1 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 176 ,6 ($\mathbf{C_{12}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 26,46.

SM : m/z = 344 $[M + H]^+$; 366 $[M + Na]^+$

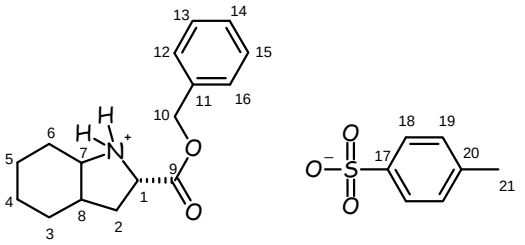
IR : 1028 (P-O-C) ; 1150 (C-N) ; 1255 (P=O) ; 1455 (phényle) ; 1622 (C=O acide) ; 2988 (C-CH_3).

Point de fusion : 104°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 18,6 (c = 3,5, DMF).

Tosylate de (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-benzyloxycarbonyl-perhydro-indolium

$C_{23}H_{29}NO_5S$
M = 431,56 g.mol^{-1}



23

Dans un ballon de 25 mL surmonté d'un Dean Stark, 500 mg (2,8 mmol, 1 équiv.) de (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-carboxyperhydroindole, 1,1 mL (10,9 mmol, 3,7 équiv.) d'alcool benzylique et 900 mg (4,7 mmol, 1,6 équiv.) d'acide *p*-toluènesulfonique sont solubilisés dans 9,3 mL de toluène. La solution est agitée seize heures au reflux puis concentrée. Le résidu est repris dans 30 mL d'éther diisopropylique entraînant une précipitation du milieu. Ce précipité est filtré sur büchner puis rincé avec 40 mL de dichlorométhane. Le produit souhaité **23** est isolé avec un rendement de **91 %** (1,16 g).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
[1,27-1,71 ; 1,88-1,93 ; 2,04-2,17 ; 2,38-2,48] (m, 11H, $\mathbf{H_{2,3,4,5,6,8}}$) ; 2,36 (s, 3H, $\mathbf{H_{21}}$) ; 3,68-3,76 (m, 1H, $\mathbf{H_7}$) ; 4,49-4,60 (m, 1H, $\mathbf{H_1}$) ; 5,30 (dd, ^2J = 11,9 Hz, 15,1 Hz, 2H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,23 (d, ^3J = 8,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 7,32-7,42 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 7,71 (d, ^3J = 8,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_{18}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
21,3 ($\mathbf{C_{21}}$, I) ; 21,3 ; 23,5 ; 25,5 ; 25,9 ; 32,2 ($\mathbf{C_{2,3,4,5,6,}}$, II) ; 38,3 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 59,4 ($\mathbf{C_1}$, III) ; 60,9 ($\mathbf{C_7}$, III) ; 69,6 ($\mathbf{C_{10}}$, II) ; 126,9 ; 129,6 ; 129,7 ; 129,8 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 136,3 ($\mathbf{C_{11}}$, IV) ; 141,7 ($\mathbf{C_{20}}$, IV) ; 143,4 ($\mathbf{C_{17}}$, IV) ; 170,9 ($\mathbf{C_9}$, IV).

SM : m/z = 260 $[M + H]^+$ (amine)

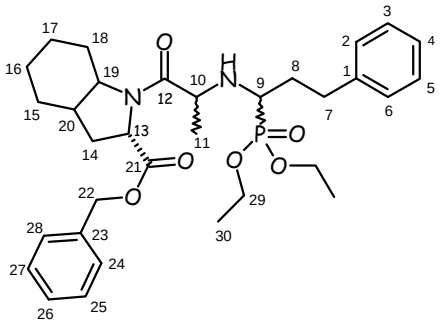
IR : 1154 (C-N) ; 1455 (phényle) ; 1741 (C=O ester) ; 2939 (C-CH_3).

Point de fusion : 127°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 29,4 (c = 1,7, MeOH).

(2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-Diéthoxyphosphoryl-3-phényl-prop-1-yl)amino]propionyl}-2-benzyloxycarbonyl-perhydroindole

$C_{32}H_{45}N_2O_6P$
M = 584,70 g.mol^{-1}



24

A une solution d'acide **22** (2,6 g, 7,6 mmol, 1 équiv.) dans du *N*,*N*-diméthylformamide (38 mL) est ajouté du dicyclohexylcarbodiimide (1,6 g, 7,6 mmol, 1 équiv.) et de l'hydroxybenzotriazole (1 g, 7,6 mmol, 1 équiv.). L'acide est activé pendant trente minutes. L'amine (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]perhydroindole **23** (3,3 g, 7,6 mmol, 1 équiv.), préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, est diluée dans du *N*,*N*-diméthylformamide (7,6 mL). Cette solution est additionnée à la précédente en présence de triéthylamine (1,1 mL, 7,6 mmol, 1 équiv.). Après vingt-quatre heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans 40 mL d'acétate d'éthyle. Un premier lavage est effectué avec 40 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis un second avec 40 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 6/4, 5/5) pour donner le produit **24** diastéréoisomériquement pur avec un rendement de **60 %** (2,64 g).

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)

1,18-1,37 (m, 9H, $\mathbf{H_{11, 30}}$) ; 1,46-2,25 (m, 13H, $\mathbf{H_{7a, 14, 15, 16, 17, 18, 20}}$) ; 2,54-2,61 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 2,64-2,76 (m, 1H, $\mathbf{H_{7b}}$) ; 2,82-2,93 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 4,01-4,24 (m, 6H, $\mathbf{H_{10, 13, 29}}$) ; 4,47 (dd, ^3J = 8,2, 10,1 Hz, 1H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 5,17 (dd, ^2J = 12,2, 36,4 Hz, 2H, $\mathbf{H_{22}}$) ; 7,13-7,35 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)

16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 8,1 Hz, $\mathbf{C_{30}}$, I) ; 16,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 8,1 Hz, $\mathbf{C_{30'}}$, I) ; 20,7 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 20,1 ; 23,9 ; 25,9 ; 28,7 ; 30,4 ($\mathbf{C_{14, 15, 16, 17, 18}}$, II) ; 32,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11,4 Hz, $\mathbf{C_8}$, II) ; 32,4 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,4 Hz, $\mathbf{C_7}$, II) ; 37,9 ($\mathbf{C_{20}}$, I) ; 53,5 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1,8 Hz, $\mathbf{C_{10}}$, III) ; 53,8 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 165,4 Hz, $\mathbf{C_9}$, III) ; 57,8 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 58,9 ($\mathbf{C_{19}}$, III) ; 62,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{29}}$, II) ; 62,9 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{29'}}$, II) ; 66,9 ($\mathbf{C_{22}}$, II) ; 126,0 ; 128,3 ; 128,4 ; 128,7 ; 128,9 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 136,0 ($\mathbf{C_{23}}$, IV) ; 141,6 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 172,3 ($\mathbf{C_{21}}$, IV) ; 174,9 ($\mathbf{C_{12}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 26,76.

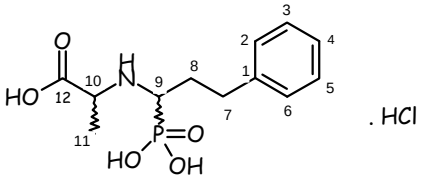
SM : m/z = 585 $[M + H]^+$; 607 $[M + Na]^+$

IR : 1025 (P-O-C) ; 1166 (C-N) ; 1268 (P=O) ; 1453 (phényle) ; 1631 (C=O amide) ; 1745 (C=O ester) ; 2927 ($C-CH_3$).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -76,3 (c = 8,1, CH_2Cl_2).

Acide 2-[*N*-(1-phosphono-3-phényl-prop-1-yl)amino]propionique

$C_{12}H_{18}NO_5P$
M =287,25 g.mol^{-1}



25

Le composé **19** (293 mg, 0,7 mmol, 1 équiv.) est mis en solution dans 3,4 mL d'acide chlorhydrique 6 M. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant douze heures puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit **25** est alors isolé sans purification supplémentaire puis analysé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (a minoritaire, b majoritaire en RMN).

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
1,60 (d, ^3J = 7,2 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 2,06-2,17 (m, 1H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,32-2,37 (m, 1H, $\mathbf{H_{7'}}$) ; 2,91-2,99 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,39-3,46 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 4,60 (q, ^3J = 7,2 Hz, 1H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,19-7,29 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
15,6 ($\mathbf{C_{11diaa}}$, I) ; 16,3 ($\mathbf{C_{11diab}}$, I) ; 31,2 ($\mathbf{C_{7diaa}}$, II) ; 32,7 ($\mathbf{C_{7diab}}$, II) ; 33,4 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,9 Hz, $\mathbf{C_{8diab}}$, II) ; 33,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,9 Hz, $\mathbf{C_{8diaa}}$, II) ; 55,8 (d, ^3J = 2,6 Hz, $\mathbf{C_{10diaa}}$, $\mathbf{C_{10diab}}$, III) ; 55,8 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 134,4 Hz, $\mathbf{C_{9diab}}$, III) ; 56,6 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 134,4 Hz, $\mathbf{C_{9diaa}}$, III) ;127,3 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 129,5 ($\mathbf{C_{3,5}}$, III) ; 129,6 ($\mathbf{C_{2,6}}$, III) ; 141,9 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 172,0 ($\mathbf{C_{12}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD) : 16,02 ; 16,44.

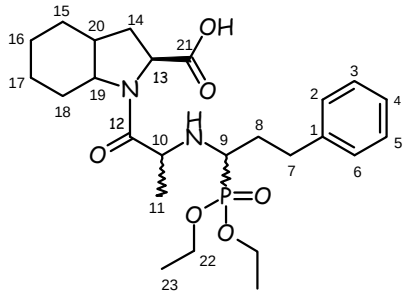
SM : m/z = 286 $[M - H]^-$

IR : 1015 (P-O-C) ; 1135 (C-N) ; 1231 (P=O) ; 1454 (phényle) ; 1736 (C=O ester) ; 2944 (C-CH_3) ; 3403 (OH).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 2,9 (c = 4,9, MeOH).

Acide (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-3-phényl-prop-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole-2-carboxylique

$C_{25}H_{39}N_2O_6P$
M = 494,57 g.mol^{-1}



26

Dans un ballon de 50 mL, 2,6 g (4,5 mmol, 1 équiv.) du composé **24** sont solubilisés dans 18 mL d'éthanol puis 48 mg (0,45 mmol, 0,1 équiv.) de palladium sur charbon sont ajoutés. Le milieu est placé sous atmosphère d'hydrogène et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant trente six heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le composé **26** est isolé diastéréoisomériquement pur avec un rendement de **96 %** (2,14 g).

Aspect : Gomme incolore

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)
1,17-1,36 (m, 9H, $\mathbf{H_{11,\ 23}}$) ; [1,17-1,36 ; 1,40-1,83 ; 1,97-2,37] (m, 11H, $\mathbf{H_{7a,\ 14,\ 15,\ 16,\ 17,\ 18}}$) ; 1,97-2,37 (m, 3H, $\mathbf{H_{7b,\ 20}}$) ; 2,52-2,56 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 2,58-2,70 (m, 1H, $\mathbf{H_{8a}}$) ; 2,84-2,98 (m, 1H, $\mathbf{H_{8b}}$) ; 4,04-4,24 (m, 6H, $\mathbf{H_{10,\ 13,\ 22}}$) ; 4,43 (t, ^3J = 8,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 5,28 (sl, 1H, **NH**) ; 7,15-7,28 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$)
16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_{23}}$, I) ; 16,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,0 Hz, $\mathbf{C_{23'}}$, I) ; 20,7 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 20,0 ; 23,5 ; 26,0 ; 28,6 ; 29,3 ($\mathbf{C_{14,\ 15,\ 16,\ 17,\ 18}}$, II) ; 32,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11,0 Hz, $\mathbf{C_8}$, II) ; 32,1 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,0 Hz, $\mathbf{C_7}$, II) ; 37,4 ($\mathbf{C_{20}}$, I) ; 53,3 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,0 Hz $\mathbf{C_{10}}$, III) ; 53,4 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 165,0 Hz, $\mathbf{C_9}$, III) ; 58,4 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 58,9 ($\mathbf{C_{19}}$, III) ; 62,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,0 Hz, $\mathbf{C_{22}}$, II) ; 63,0 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,0 Hz, $\mathbf{C_{22'}}$, II) ; 125,9 ; 128,2 ; 128,3 ; 128,5 ; 128,6 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 141,1 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 173,3 ($\mathbf{C_{12}}$, IV) ; 205,7 ($\mathbf{C_{21}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 24,09.

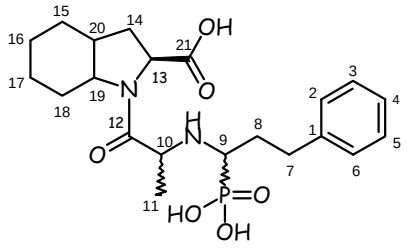
SM : m/z = 493 $[M - H]^-$

IR : 1022 (P-O-C) ; 1181 (C-N) ; 1215 (P=O) ; 1451 (phényle) ; 1639 (C=O amide) ; 1736 (C=O acide) ; 2928 (C-CH_3).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 60,0 (c = 3,3, MeOH).

Acide (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-phosphono-3-phényl-prop-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole-2-carboxylique

$C_{21}H_{31}N_2O_6P$
M = 438,46 g.mol^{-1}



. HCl

27

Dans un ballon de 10 mL, le produit **26** (284 mg, 0,6 mmol, 1 équiv.) est mis en solution dans 2,9 mL d'acide chlorhydrique 6 M. Le milieu est porté au reflux pendant douze heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu **27**, après avoir été séché sous vide, est obtenu diastéréoisomériquement pur avec un rendement de **29 %** (74 mg).

Aspect : Poudre marron

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD)
1,44-2,50 (m, 13H, $\mathbf{H_{7, 14, 15, 16, 17, 18, 20}}$) ; 1,61 (d, ^3J = 7,2 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 2,90-2,98 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$), 3,44-3,50 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 3,73-3,78 (m, 1H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 4,41-4,48 (m, 1H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 4,58 (q, ^3J = 7,2 Hz, 1H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,17-7,29 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CD_3OD)
16,1 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 21,4 ; 23,3 ; 25,5 ; 25,9 ; 32,3 ($\mathbf{C_{14, 15, 16, 17, 18}}$, II) ; 32,2 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 33,1 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5,8 Hz, $\mathbf{C_8}$, II) ; 38,3 ($\mathbf{C_{20}}$, III) ; 55,8 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 146,1 Hz, $\mathbf{C_9}$, III) ; 56,7 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 59,1 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 60,7 ($\mathbf{C_{19}}$, III) ; 127,3 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 129,4 ($\mathbf{C_{3, 5}}$, III) ; 129,5 ($\mathbf{C_{2, 6}}$, III) ; 141,6 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 172,3 ($\mathbf{C_{12}}$, IV) ; 174,7 ($\mathbf{C_{21}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD) : 11,34.

SM : m/z = 437 $[M - H]^-$; HRMS calculée : 439,1998 ; trouvée 439,1984.

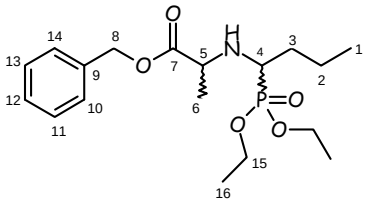
IR : 1052 (P-O-C) ; 1174 (C-N) ; 1252 (P=O) ; 1451 (phényle) ; 1635 (C=O amide) ; 1733 (C=O acide) ; 2929 (C-CH_3) ; 3337 (OH).

Point de fusion : 94°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -23,3 (c = 0,6, MeOH).

2-[*N*-(1-Diéthoxyphosphoryl-but-1-yl)amino]propionate de benzyle

$C_{18}H_{30}NO_5P$
M = 371,42 g.mol^{-1}



28

Dans un réacteur de 20 mL, sous argon, 1 g (4,6 mmol, 1 équiv.) de L-alanine benzylée sont dilués dans 9,3 mL de dichlorométhane. 1,28 mL (9,3 mmol, 2 équiv.) de triéthylamine, 0,46 mL (5,1 mmol, 1,1 équiv.) de butyraldéhyde et 2,64 g (18,5 mmol, 4 équiv.) de sulfate de sodium sont ajoutés. Ce mélange hétérogène est agité pendant vingt minutes à 60°C sous irradiations µ-ondes puis le desséchant est filtré. Le filtrat est maintenu sous argon et refroidi dans un bain de glace à 0°C. A cette solution, sont ajoutés 0,84 mL (5,1 mmol, 1,1 équiv.) de triéthylphosphite et 1,2 mL (9,3 mmol, 2 équiv.) d'éthérate de trifluorure de bore. L'agitation est poursuivie à 120°C pendant quinze minutes toujours sous irradiations µ-ondes. 20 mL d'eau sont ajoutés puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée deux fois avec 20 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/0 à 6/4) et le produit **28** est isolé avec un rendement de **64 %** (1,1 g) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (a minoritaire, b majoritaire en RMN)..

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
0,84-0,91 (m, 3H, $\mathbf{H_1}$) ; 1,24-1,33 (m, 9H, $\mathbf{H_{6,16}}$) ; 1,39-1,80 (m, 4H, $\mathbf{H_{2,3}}$) ; 2,78-2,87 (m, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 3,71 (q, ^3J = 6.9 Hz, 0,4H, $\mathbf{H_{5diaa}}$) ; 3,85 (q, ^3J = 6.9 Hz, 0,6H, $\mathbf{H_{5diab}}$) ; 4,03-4,19 (m, 4H, $\mathbf{H_{15}}$) ; 5,01 (dd, ^2J = 12,3, 14,5 Hz, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 7,29-7,32 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,1 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 16,2 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{16diaa}}$, I) ; 16,6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{16diab}}$, I) ; 19,1 ($\mathbf{C_{6diaa}}$, I) ; 19,4 ; 32,4 ($\mathbf{C_{2diaa,\ 3diaa}}$, II) ; 19,6 ; 32,9 ($\mathbf{C_{2diab,\ 3diab}}$, II) ; 19,7 ($\mathbf{C_{6diab}}$, I) ; 52,9 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 153,5 Hz, $\mathbf{C_{4diaa}}$, III) ; 54,3 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 153,5 Hz, $\mathbf{C_{4diab}}$, III) ; 54,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{5diaa}}$, III) ; 56,0 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6,6 Hz, $\mathbf{C_{5diab}}$, III) ; 62,1 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{15diab}}$, II) ; 62,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{15diaa}}$, II) ; 66,6 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 128,3 ; 128,4 ; 128,7 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,9 ($\mathbf{C_9}$, IV) ; 174,8 ($\mathbf{C_{7diab}}$, IV) ; 175,8 ($\mathbf{C_{7diaa}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 27,05 ; 27,62.

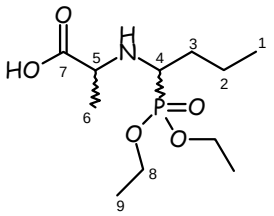
SM : m/z = 372 $[M + H]^+$; 394 $[M + Na]^+$

IR : 1024 (P-O-C) ; 1163 (C-N) ; 1219 (P=O) ; 1455 (phényle) ; 1737 (C=O ester) ; 2952 (C-CH_3).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -11,0 (c = 2,1, CH_2Cl_2).

Acide 2-[*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-but-1-yl)amino]propionique

$C_{11}H_{24}NO_5P$
M =281,29 g.mol^{-1}



29

Dans un ballon de 50 mL, 1,5 g (4 mmol, 1 équiv.) du composé **28** sont solubilisés dans 16 mL d'éthanol puis 42 mg (0,4 mmol, 0,1 équiv.) de palladium sur charbon sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant douze heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 15 mL de dichlorométhane puis 30 mL d'éther diéthylique sont rajoutés, entraînant alors une précipitation du milieu. Le précipité est filtré sur büchner puis séché sous pression réduite. Un des diastéréoisomères **29** est isolé avec un rendement de **33 %** (366 mg)**.**

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
0,94 (t, ^3J = 6,9 Hz, 3H, $\mathbf{H_1}$) ; 1,31-1,40 (m, 9H, $\mathbf{H_{6,9}}$) ; 1,46-1,82 (m, 4H, $\mathbf{H_{2,3}}$) ; 2,86 (td, $^2J_{H\text{-}P}$ = 4,2 Hz, ^3J = 8,9 Hz, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 3,75 (q, ^3J = 7,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 4,10-4,23 (m, 4H, $\mathbf{H_8}$) ; 5,08 (sl, 2H, **NH,OH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,1 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 4,8 Hz, $\mathbf{C_9}$, I) ; 19,5 ($\mathbf{C_6}$, I) ; 19,7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 10,8 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 32,7 ($\mathbf{C_2}$, II) ; 54,6 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 152,2 Hz, $\mathbf{C_4}$, III) ; 56,2 (d, ^3J = 2,4 Hz, $\mathbf{C_5}$, III) ; 62,7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_8}$, II) ; 63,1 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{8'}}$, II) ; 176,9 ($\mathbf{C_7}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$) : 27,11.

SM : m/z = 282 $[M + H]^+$

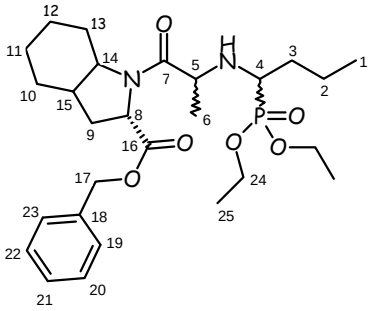
IR : 1023 (P-O-C) ; 1054 (C-N) ; 1240 (P=O) ; 1460 (phényle) ; 1617 (C=O acide) ; 2968 (C-CH_3) ; 3465 (OH).

Point de fusion : 83°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 10,4 (c = 2,3, DMF).

(2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-Diéthoxyphosphoryl-but-1-yl)amino]propionyl}-2-benzyloxycarbonyl-perhydroindole

$C_{27}H_{43}N_2O_6P$
M = 522,63 g.mol^{-1}



30

A une solution d'acide **29** (882 mg, 3,1 mmol, 1 équiv.) dans du *N*,*N*-diméthylformamide (3,1 mL) est ajouté du dicyclohexylcarbodiimide (648 mg, 3,1 mmol, 1 équiv.) et de l'hydroxybenzotriazole (424 mg, 3,1 mmol, 1 équiv.). L'acide est activé pendant trente minutes. L'amine (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]perhydroindole **23** (1,3 g, 3,1 mmol, 1 équiv.), préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, est diluée dans du *N*,*N*-diméthylformamide (16 mL). Cette solution est additionnée à la précédente en présence de triéthylamine (0,4 mL, 3,1 mmol, 1 équiv.). Après vingt huit heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans 20 mL d'acétate d'éthyle. Un premier lavage est effectué avec 20 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis un second avec 20 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 6/4, 5/5) pour donner le produit **30** diastéréoisomériquement pur avec un rendement de **30 %** (505 mg).

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)

0,88 (t, ^3J = 7,1 Hz, 3H, $\mathbf{H_1}$) ; 1,20 (d, ^3J = 6,6 Hz, 3H, $\mathbf{H_6}$) ; 1,26-1,38 (m, 6H, $\mathbf{H_{25}}$) ; 1,47-2,20 (m, 14H, $\mathbf{H_{2, 3, 9, 10, 11, 12, 13}}$) ; 2,35-2,42 (m, 1H, $\mathbf{H_{15}}$) ; 2,53-2,59 (m, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 4,05-4,24 (m, 6H, $\mathbf{H_{5, 8, 24}}$) ; 4,53 (dd, ^3J = 8,2 Hz, 10,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 5,16 (dd, ^2J = 12,2 Hz, 43,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_{17}}$) ; 7,31-7,34 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)

14,1 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 16,7 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,3 Hz, $\mathbf{C_{25}}$, I) ; 16,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,3 Hz, $\mathbf{C_{25'}}$, I) ; 19,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 12,0 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 20,7 ($\mathbf{C_6}$, I) ; 20,1 ; 23,9 ; 25,9 ; 28,7 ; 30,4 ($\mathbf{C_{9, 10, 11, 12, 13}}$, II) ; 32,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 3,0 Hz, $\mathbf{C_2}$, II) ; 38,0 ($\mathbf{C_{15}}$, III) ; 53,5 (d, ^3J = 1,8 Hz, $\mathbf{C_5}$, III) ; 53,8 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 165,5 Hz, $\mathbf{C_4}$, III) ; 57,8 ($\mathbf{C_{14}}$, III) ; 58,9 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 62,0 (d, ^2J = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{24}}$, II) ; 62,9 (d, ^2J = 7,2 Hz, $\mathbf{C_{24'}}$, II) ; 66,9 ($\mathbf{C_{17}}$, II) ; 128,2 ; 128,3 ; 128,6 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 136,0 ($\mathbf{C_{18}}$, IV) ; 172,3 ($\mathbf{C_{16}}$, IV) ; 174,9 ($\mathbf{C_7}$, IV).

RMN ^{31}P (162, $CDCl_3$) : 27,25.

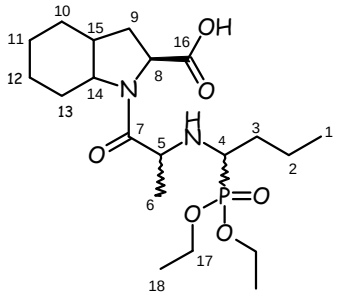
SM : m/z = 523 $[M + H]^+$; 545 $[M + Na]^+$

IR : 1024 (P-O-C) ; 1162 (C-N) ; 1203 (P=O) ; 1443 (phényle) ; 1636 (C=O amide) ; 1749 (C=O ester) ; 2935 ($C-CH_3$).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 16,0 (c = 3,0, CH_2Cl_2).

Acide (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-diéthoxyphosphoryl-but-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole-2-carboxylique

$C_{20}H_{37}N_2O_6P$
M = 432,50 g.mol^{-1}



31

Dans un ballon de 10 mL, 505 mg (1 mmol, 1 équiv.) du composé **30** sont solubilisés dans 3,8 mL d'éthanol puis 10 mg (0,1 mmol, 0,1 équiv.) de palladium sur charbon sont ajoutés. Le milieu est placé sous atmosphère d'hydrogène et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant trente six heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le composé **31** est isolé diastéréoisomériquement pur avec un rendement de **83 %** (345 mg).

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD)
0,90 (t, ^3J = 7,0 Hz, 3H, $\mathbf{H_1}$) ; 1,22 (d, ^3J = 6,8 Hz, 3H, $\mathbf{H_6}$) ; [1,31-1,37 ; 1,44-1,89 ; 1,99-2,10 ; 2,20-2,27] (m, 20H, $\mathbf{H_{2,\,3,\,9,\,10,\,11,\,12,\,13,\,18}}$) ; 2,40-2,46 (m, 1H, $\mathbf{H_{15}}$) ; 2,62-2,66 (m, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 4,09-4,24 (m, 6H, $\mathbf{H_{5,\,8,\,17}}$) ; 4,40-4,45 (m, 1H, $\mathbf{H_{14}}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CD_3OD)
14,2 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 16,8 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{18}}$, I) ; 16,9 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 5,4 Hz, $\mathbf{C_{18'}}$, I) ; 20,1 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11,5 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 20,3 ($\mathbf{C_6}$, I) ; 21,0 ; 24,8 ; 26,7 ; 29,6 ; 31,5 ($\mathbf{C_{9,\,10,\,11,\,12,\,13}}$, II) ; 33,6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,3 Hz, $\mathbf{C_2}$, II) ; 39,1 ($\mathbf{C_{15}}$, III) ; 54,6 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2,5 Hz, $\mathbf{C_5}$, III) ; 55,0 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 164,9 Hz, $\mathbf{C_4}$, III) ; 59,6 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 60,2 ($\mathbf{C_{14}}$, III) ; 63,7 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,4 Hz, $\mathbf{C_{17}}$, II) ; 64,4 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7,4 Hz, $\mathbf{C_{17'}}$, II) ; 175,3 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 176,1 ($\mathbf{C_{16}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD) : -13,06.

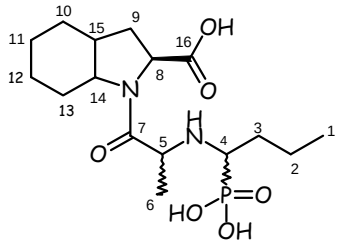
SM : m/z = 433 $[M + H]^+$

IR : 1022 (P-O-C) ; 1199 (C-N) ; 1227 (P=O) ; 1424 (phényle) ; 1639 (C=O amide) ; 1735 (C=O acide) ; 2929 (C-CH_3).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -230 (c = 0,6, MeOH).

Acide (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-phosphono-but-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole-2-carboxylique

$C_{16}H_{29}N_2O_6P$
M = 376,39 g.mol^{-1}



. HCl

32

Dans un ballon de 10 mL, le produit **31** (345 mg, 0,8 mmol, 1 équiv.) est mis en solution dans 4 mL d'acide chlorhydrique 6 M. Le milieu est porté au reflux pendant douze heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu **32**, après avoir été séché sous vide, est obtenu diastéréoisomériquement pur avec un rendement de **33 %** (100 mg).

Aspect : Poudre marron

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
0,90 (t, ^3J = 7,4 Hz, 3H, $\mathbf{H_1}$) ; [1,06-2,18 ; 2,33-2,43] (m, 15H, $\mathbf{H_{3, 6, 9, 10, 11, 12, 13}}$) ; 2,33-2,43 (m, 3H, $\mathbf{H_{2, 15}}$) ; 2,96-2,99 (m, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 3,63-3,71 (m, 1H, $\mathbf{H_{14}}$) ; 4,37-4,55 (m, 2H, $\mathbf{H_{5, 8}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
14,1 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 16,4 ($\mathbf{C_6}$, I) ; 20,5 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5,1 Hz, $\mathbf{C_3}$, II) ; 21,5 ; 23,4 ; 25,6 ; 26,0 ; 32,5 ($\mathbf{C_{9, 10, 11, 12, 13}}$, II) ; 32,5 ($\mathbf{C_2}$, II) ; 38,2 ($\mathbf{C_{15}}$, III) ; 56,4 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 142,9 Hz, $\mathbf{C_4}$, III) ; 56,8 ($\mathbf{C_5}$, III) ; 59,1 ($\mathbf{C_8}$, III) ; 60,7 ($\mathbf{C_{14}}$, III) ; 172,6 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 175,0 ($\mathbf{C_{16}}$, IV).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD) : 11,99.

HRMS : calculée 377,1842 ; trouvée 377,1862.

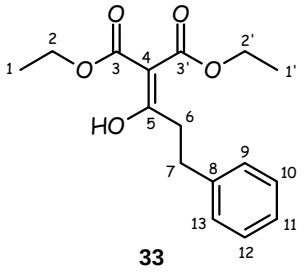
IR : 1048 (P-O-C) ; 1183 (C-N) ; 1211 (P=O) ; 1443 (phényle) ; 1647 (C=O amide) ; 1726 (C=O acide) ; 2944 (C-CH_3) ; 3151 (OH).

Point de fusion : 114°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -17,8 (c = 10,0, MeOH).

2-(1-hydroxy-3-phényl-propylidène)-malonate de diéthyle

$C_{16}H_{20}O_5$
M = 292,33 g.mol^{-1}



33

CAS : 62984-12-7

Dans un bicol de 25 mL, 2,3 mL (3,2 mmoles, 1,01 équiv.,) de *n*-butyllithium 1,4 M dans l'hexane sont refroidis à -78°C puis 0,48 mL (3,1 mmoles, 1 équiv.,) de malonate de diéthyle dilué dans 6,2 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée pendant dix minutes puis 0,23 mL (1,6 mmoles, 0,5 équiv.) de chlorure d'hydrocinnamoyle, dilué également dans le tétrahydrofurane (3,1 mL), est additionné. Le milieu remonte à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant trente minutes. La solution est alors hydrolysée avec 10 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis est concentrée sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite avec deux fois 10 mL d'éther diéthylique puis les phases organiques sont rassemblées. Elles sont soumises à un lavage avec 15 mL d'eau puis 15 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium et enfin séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 95/5) qui conduit à un mélange cétone/ énol (1/ 1,5) **33** avec un rendement de **63 %** (289 mg).

Aspect : Huile jaune

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,22-1,32 (m, 6H, $\mathbf{H_{1,\ 1'}}$) ; [2,76-2,80 ; 2,93-2,99] (m, 4H, $\mathbf{H_{6,\ 7}}$) ; 4,16-4,29 (m, 4H, $\mathbf{H_{2,\ 2'}}$) ; 4,44 (s, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 7,15-7,31 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 13,50 (s, 1H, $\mathbf{OH_{énol}}$).

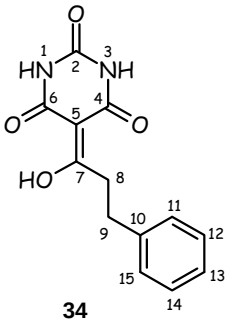
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,1 ($\mathbf{C_{1cé,\ 1'cé}}$, I) ; 14,2 ; 14,3 ($\mathbf{C_{1én,\ 1'én}}$, I) ; 29,6 ; 33,0 ; 35,9 ; 43,6 ($\mathbf{C_{6,\ 7}}$, II) ; 61,1 ; 61,5 ($\mathbf{C_{2én,\ 2'én}}$, II) ; 62,4 ($\mathbf{C_{2cé,\ 2'cé}}$, II) ; 65,6 ($\mathbf{C_{4cé}}$, III) ; 100,2 ($\mathbf{C_{4én}}$, IV) ; 128,4 ($\mathbf{C_{9,\ 13}}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{11}}$, III) ; 128,6 ($\mathbf{C_{10,\ 12}}$, III) ; 140,5 ; 140,6 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 164,7 ; 171,4 ($\mathbf{C_{3én,\ 3'én}}$, IV) ; 166, 1 ($\mathbf{C_{5én}}$, IV) ; 182,0 ($\mathbf{C_{3cé,\ 3'cé}}$, IV) ; 198,2 ($\mathbf{C_{5cé}}$, IV).

SM : m/z = 315 $[M + 23]^+$

IR : 1453 (phényle) ; 1704 (C=O cétone) ; 1733 (C=O ester) ; 2982 (C-CH_3).

Acide 5-(1-hydroxy-3-phényl-propylidène)-barbiturique

$C_{13}H_{12}N_2O_4$
M = 260,25 g.mol^{-1}



34

A une solution d'acide barbiturique (5 g, 39 mmol, 1 équiv.) dans la pyridine (23 ml) est ajouté goutte à goutte du chlorure d'hydrocinnamoyle (5,8 ml, 39 mmol, 1 équiv.). La solution est agitée pendant douze heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est lentement versé dans une solution MeOH/ H_2O (20 mL : 1/1), acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 10 % jusqu'à pH = 1 (7 mL), puis refroidi pendant une heure dans la glace. Le produit précipite puis il est filtré sur verre fritté et enfin séché sous vide à 110°C pendant douze heures. Le composé **34** est isolé avec un rendement de **76 %** (7,7 g).

Aspect : Poudre orangée

RMN ^{1}H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$)
2,41-2,47 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 2,85-2,91 (m, 2H, $\mathbf{H_9}$) ; 6,72-6,88 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 10,63 (sl, 1H, **NH**) ; 11,42 (sl, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $(CD_3)_2SO$)
30,7 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 37,8 ($\mathbf{C_9}$, II) ; 94,8 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 126,1 ; 128,2 ; 128,4 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 140,5 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 148,9 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 190,4 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 197,2 ($\mathbf{C_{4,\,6}}$, IV).

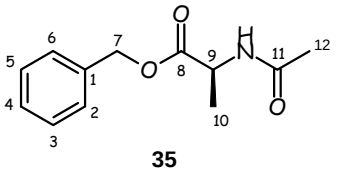
SM : m/z = 259 $[M - H]^-$

IR : 1467 (phényle) ; 1628 (C=C) ; 1696 (C=O amide) ; 1751 (C=O cétone) ; 3168 (amide) ; 3300 (OH).

Point de fusion : 232°C

(2*S*)-2-[(*N*-Acétyl)amino]propionate de benzyle

$C_{12}H_{15}NO_3$
M = 221,26 g.mol^{-1}



35

CAS : 123126-24-9

Dans un ballon de 25 mL sous argon, 319 mg (1,5 mmol, 1 équiv.) de L-alanine benzylée sont neutralisée avec de la triéthylamine dans 8,7 mL de dichlorométhane. 500 mg (1,9 mmol, 1,3 équiv.) du composé **34** ainsi que 407 mg (1,9 mmol, 1,3 équiv.) de triacétoxyborohydrure de sodium sont ajoutés et la réaction est mise sous agitation pendant vingt quatre heures à température ambiante. Le milieu est hydrolysé avec 15 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis concentré sous vide. La phase aqueuse est extraite avec deux fois 20 mL de dichlorométhane puis les phases organiques sont rassemblées. Elles sont soumises à un lavage avec 15 mL d'eau puis 15 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium et enfin séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 5/5) qui conduit au composé **35** avec un rendement de **41 %** (134 mg).

Aspect : Huile orange

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,40 (d, ^3J = 7,2 Hz, 3H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 1,99 (s, 3H, $\mathbf{H_{12}}$) ; 4,58-4,70 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 5,17 (s, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 6,29 (sl, 1H, **NH**) ; 7,34 (sl, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
18,7 ($\mathbf{C_{10}}$, I) ; 23,3 ($\mathbf{C_{12}}$, I) ; 48,4 ($\mathbf{C_9}$, III) ; 67,4 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 128,3 ($\mathbf{C_{2,6}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 128,8 ($\mathbf{C_{3,5}}$, III) ; 135,5 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 170,0 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 173,3 ($\mathbf{C_{11}}$, IV).

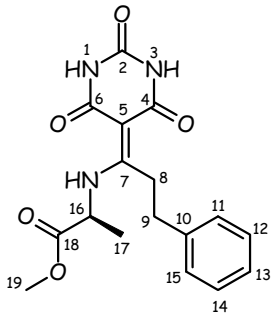
SM : m/z = 222 $[M + H]^+$; 244 $[M + Na]^+$

IR : 1454 (phényle) ; 1654 (C=O amide) ; 1739 (C=O ester) ; 2972 (C-CH_3) ; 3274 (NH amide).

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = - 36,0 (c = 1,0, CH_2Cl_2).

Acide (2*S*)-5-{1-[*N*-(1-méthoxycarbonyl-éthyl)amino]-3-phényl-propylidène}barbiturique

$C_{17}H_{19}N_3O_5$
M = 345,36 g.mol^{-1}



36

A une solution d'alanine benzylée (415 mg, 1,9 mmol, 1 équiv.) dans le méthanol (38 ml), neutralisée avec de la triéthylamine (0,27 ml, 1,9 mmol, 1 équiv.), est ajouté le composé **34** (500 mg, 1,9 mmol, 1 équiv.). Après vingt quatre heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré puis repris dans 50 ml d'éther diéthylique où un précipité se forme. Celui-ci est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 5/5, 3/7) pour éliminer les dernières impuretés. Le produit **36** est isolé avec un rendement de **67 %** (444 mg).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,43 (d, ^3J = 7,1 Hz, 3H, $\mathbf{H_{17}}$) ; 2,94 (dd, ^3J = 7,5 Hz, 7,9 Hz, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,30-3,43 (m, 2H, $\mathbf{H_9}$) ; 3,77 (s, 3H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 4,11-4,24 (m, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 7,19-7,35 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 8,88 (sl, 1H, **NH**) ; 8,98 (sl, 1H, **NH**) ; 12,78 (d, ^3J = 7,8 Hz, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
19,1 ($\mathbf{C_{17}}$, I) ; 32,5 ($\mathbf{C_9}$, II,) ; 34,0 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 51,9 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 53,1 ($\mathbf{C_{19}}$, I) ; 89,5 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 126,9 ; 128,8 ; 129,0 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 140,2 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 150,5 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 164,3 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 168,5 ; 171,0 ($\mathbf{C_{4,\,6}}$, IV) ; 176,1 ($\mathbf{C_{18}}$, IV).

SM : m/z = 344 $[M - H]^-$

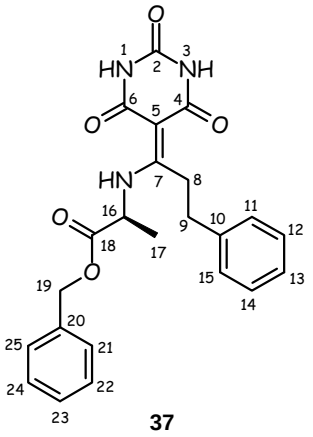
IR : 1156 (C-N) ; 1450 (phényle) ; 1636 (C=C) ; 1718 (C=O amide) ; 1740 (C=O ester) ; 3090 (amide).

Point de fusion : 189°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 50,9 (c = 1,1, CH_2Cl_2).

Acide (2*S*)-5-{1-[*N*-(1-benzyloxycarbonyl-éthyl)amino]-3-phényl-propylidène}-barbiturique

$C_{23}H_{23}N_3O_5$
M = 421,46 g.mol^{-1}



37

A une solution d'alanine benzylée (2,9 g, 11 mmol, 1 équiv.), préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, dans le *tert*-butanol (111 ml), est ajouté le composé **34** (2,9 g, 11 mmol, 1 équiv.). Après vingt quatre heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est concentré puis repris dans 50 ml d'éther diéthylique où un précipité se forme. Après une filtration sur verre fritté, le produit **37** est isolé avec un rendement de **97 %** (4,56 g).

Aspect : Poudre rosée

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,42 (d, ^3J = 7.2 Hz, 3H, $\mathbf{H_{17}}$) ; 2,89 (t, ^3J = 7,6 Hz, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,30 (t, ^3J = 7,6 Hz, 2H, $\mathbf{H_9}$) ; 4,09-4,17 (m, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 5,17 (s, 2H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 7,18-7,35 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 7,81 (sl, 2H, **NH**) ; 12,73 (d, ^3J = 7,2 Hz, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
19,1 ($\mathbf{C_{17}}$, I) ; 32,5 ($\mathbf{C_9}$, II,) ; 34,1 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 52,1 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 68,0 ($\mathbf{C_{19}}$, II) ; 89,5 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 126,8, 128,6-128,9 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,0 ($\mathbf{C_{20}}$, IV) ; 140,0 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 150,0 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 163,9 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 168,5 ; 170,4 ($\mathbf{C_{4,\,6}}$, IV) ; 176,2 ($\mathbf{C_{18}}$, IV).

SM : m/z = 420 $[M - H]^-$

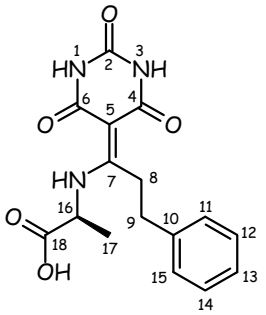
IR : 1161 (C-N) ; 1431 (phényle) ; 1637 (C=C) ; 1665 (C=O amide) ; 1735 (C=O ester) ; 3164 (amide).

Point de fusion : 178°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 39,6 (c = 2,6, CH_2Cl_2).

Acide (2*S*)-5-{1-[*N*-(1-hydroxycarbonyl-éthyl)amino]-3-phényl-propylidène}-barbiturique

$C_{16}H_{17}N_3O_5$
M = 331,33 g.mol^{-1}



38

Le composé **37** (490 mg, 1,2 mmol, 1 équiv.) est solubilisé dans le *N*,*N*-diméthylformamide (4,9 mL) puis du palladium sur charbon (13 mg, 0,12 mmol, 0,1 équiv.) est ajouté. La solution est mise sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante pendant douze heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le produit **38** est obtenu avec un rendement de **90 %** (347 mg).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $(CD_3)_2CO$)
1,40 (d, ^3J = 6,9 Hz, 3H, $\mathbf{H_{17}}$) ; 2,80 (dd, ^3J = 7,2 ; 12,6 Hz, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,22-3,30 (m, 2H, $\mathbf{H_9}$) ; 4,41-4,53 (m, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 7,17-7,32 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 10,51 (sl, 1H, **NH**) ; 10,76 (sl, 1H, **NH**) ; 12,80 (d, ^3J = 7,9 Hz, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $(CD_3)_2CO$)
19,1 ($\mathbf{C_{17}}$, I) ; 31,2 ($\mathbf{C_9}$, II,) ; 33,1 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 51,1 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 88,7 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 126,2 ; 128,3 ; 128,4 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 140,4 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 149,5 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 163,9 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 170,9 ($\mathbf{C_{4,\,6}}$, IV) ; 174,2 ($\mathbf{C_{18}}$, IV).

SM : m/z = 330 $[M - H]^-$

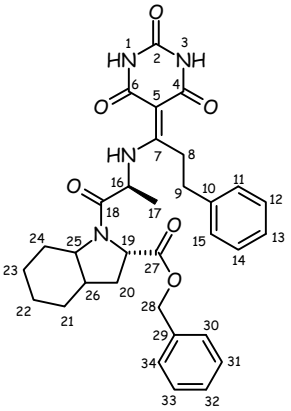
IR : 1148 (C-N) ; 1480 (phényle) ; 1570 (C=C) ; 1622 (C=O amide) ; 1706 (C=O acide) ; 1733 (C=O ester) ; 3280 (amide).

Point de fusion : 234°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 40,8 (c = 1,3, MeOH).

(2*S*, 2'*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(3-phényl-1-(2,4,6-trioxopyrimidinylidèn-5-yl)-prop-1-yl)amino]propionyl}-2-benzyloxycarbonyl-perhydroindole

$C_{32}H_{36}N_4O_6$
M = 572,67 g.mol^{-1}



39

Le composé **38** (500 mg, 1,5 mmol, 1,2 équiv.), l'amine (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]perhydroindole **23** (541 mg, 1,3 mmol, 1 équiv.), préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, sont dilués dans le diméthylformamide (25 ml). La solution est refroidie à 0 °C avant l'ajout du PyBOP (851 mg, 1,6 mmol, 1,3 équiv.) et de la *N*-méthylmorpholine (0,48 mL, 4,4 mmol, 3,5 équiv.). Après quarante huit heures d'agitation à température ambiante, la solution est concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 6/4, 5/5) et le composé **39** est isolé avec un rendement de **62 %** (446 mg).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,38 (d, ^3J = 6,6 Hz, 3H, $\mathbf{H_{17}}$) ; 1,50-2,24 (m, 11H, $\mathbf{H_{20, 21, 22, 23, 24, 26}}$) ; 2,98 (dd, ^3J = 7,2 ; 7,8 Hz, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,28-3,38 (m, 3H, $\mathbf{H_{9, 19}}$) ; 4,10-4,20 (m, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 4,51 (dd, ^3J = 8,2 ; 10,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_{25}}$) ; 5,14 (dd, ^2J = 12,5 ; 27,9 Hz, 2H, $\mathbf{H_{28}}$) ; 7,21-7,36 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 8,09 (sl, 1H, **NH**) ; 8,20 (sl, 1H, **NH**) ; 12,79 (d, ^3J = 7,2 Hz, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, ($CDCl_3$)
21,3 ($\mathbf{C_{17}}$, I) ; 19,9 ; 24,0 ; 25,7 ; 28,6 ; 30,2 ($\mathbf{C_{20, 21, 22, 23, 24,}}$ II) ; 32,9 ($\mathbf{C_9}$, II) ; 34,4 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 38,0 ($\mathbf{C_{26}}$, III) ; 50,8 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 58,6 ($\mathbf{C_{19}}$, III) ; 59,2 ($\mathbf{C_{25}}$, III) ; 67,2 ($\mathbf{C_{28}}$, II) ; 89,0 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 127,1 ; 128,4 - 129,1 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 135,7 ($\mathbf{C_{29}}$, IV) ; 140,5 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 149,3 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 167,6 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 169,3 ($\mathbf{C_{4, 6}}$, IV) ; 171,8 ($\mathbf{C_{18}}$, IV); 174,8 ($\mathbf{C_{27}}$, IV).

SM : m/z = 571 $[M - H]^-$

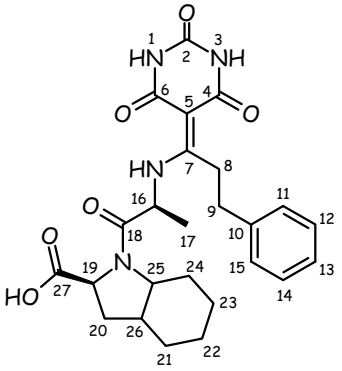
IR : 1171 (C-N) ; 1481 (phényle) ; 1636 (C=C) ; 1721 (C=O amide) ; 1741 (C=O ester) ; 2932 (C-CH_3) ; 3224 (NH amide).

Point de fusion : 160°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -20,3 (c = 3,2, MeOH).

Acide (2*S*, 2'*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(3-phényl-1-(2,4,6-trioxopyrimidinylidèn-5-yl)-prop-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole-2-carboxylique

$C_{25}H_{30}N_4O_6$
M = 482,54 g.mol^{-1}



40

Dans un ballon de 25 mL, 1,58 g du composé **39** (2,8 mmol, 1 équiv.) est solubilisé dans 11 mL d'éthanol puis 29 mg (0,28 mmol, 0,1 équiv.) de palladium sur charbon sont ajoutés. Le milieu est placé sous atmosphère d'hydrogène et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant douze heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le composé **40** est isolé avec un rendement de **67 %** (898 mg).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
1,44 (d, ^3J = 8,0 Hz, 3H, $\mathbf{H_{17}}$) ; [1,52-1,85 ; 1,99-2,18] (m, 11H, $\mathbf{H_{20, 21, 22, 23, 24, 26}}$) ; 2,86-3,04 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,25-3,43 (m, 3H, $\mathbf{H_9}$) ; 3,65-3,70 (m, 1H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 4,34-4,41 (m, 1H, $\mathbf{H_{25}}$) ; 4,51 (q, ^3J = 8,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 7,24-7,37 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
21,0 ($\mathbf{C_{17}}$, I) ; 20,8 ; 24,3 ; 26,5 ; 29,3 ; 31,2 ($\mathbf{C_{20, 21, 22, 23, 24}}$, II) ; 33,2 ($\mathbf{C_9}$, II) ; 34,5 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 38,8 ($\mathbf{C_{26}}$, III) ; 51,8 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 60,1 ($\mathbf{C_{19}}$, III) ; 60,4 ($\mathbf{C_{25}}$, III) ; 90,1 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 127,8 ; 129,5-130,0 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 141,9 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 151,9 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 171,6 ($\mathbf{C_{4, 6}}$, IV) ; 176,1 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 176,6 ($\mathbf{C_{18}}$, IV) ; 213,1 ($\mathbf{C_{27}}$, IV).

HRMS : calculée : 483,2244 ; trouvée 483,2229

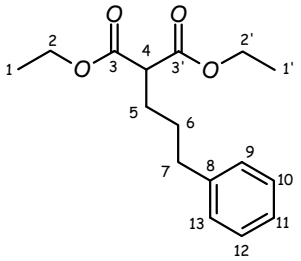
IR : 1162 (C-N) ; 1483 (phényle) ; 1582 (C=C) ; 1621 (C=O amide) ; 1732 (C=O acide) ; 2932 (C-CH_3) ; 3186 (NH amide).

Point de fusion : >250°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 7,2 (c = 5,0, MeOH).

2-(3-phényl-prop-1-yl)-malonate de diéthyle

$C_{16}H_{22}O_4$
M = 278,35 g.mol^{-1}



41

CAS : 26395-09-5

A une solution de 5 g de malonate de diéthyle (31 mmol, 1 équiv.) dans 28 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés 1,3 g d'hydrure de sodium 60 % dans l'huile minérale (33 mmol, 1,06 équiv.) puis 4,7 mL de 1-bromo-3-phénylpropane (31 mmol, 1 équiv.). La solution est portée au reflux pendant vingt quatre heures puis concentrée sous vide. Le milieu est hydrolysé avec 30 mL d'eau puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 30 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 100/0, 95/5). Le composé **41** est alors isolé avec un rendement de **48 %** (4,18 g).

Aspect : Huile jaunâtre

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,24 (t, ^3J = 7,2 Hz, 6H, $\mathbf{H_{1,1'}}$) ; 1,61-1,68 (m, 2H, $\mathbf{H_6}$) ; 1,90-2,03 (m, 2H, $\mathbf{H_5}$) ; 2,63 (dd, ^3J = 7,6 Hz, 8,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 3,32 (t, ^3J = 7,6 Hz, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 4,10-4,22 (m, 4H, $\mathbf{H_{2,2'}}$) ; 7,14-7,27 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

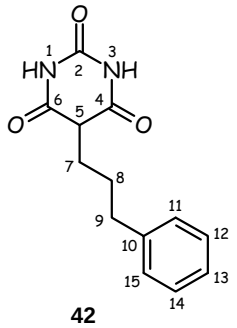
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,3 ($\mathbf{C_{1,1'}}$, I) ; 28,6 ($\mathbf{C_5}$, II) ; 29,4 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 35,8 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 52,2 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 61,6 ($\mathbf{C_{2,2'}}$, II) ; 126,1 ($\mathbf{C_{11}}$, III) ; 128,6 ($\mathbf{C_{9,10,12,13}}$, III) ; 141,9 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 169,7 ($\mathbf{C_{3,3'}}$, IV).

SM : m/z = 279 $[M + H]^+$

IR : 1449 (phényle) ; 1730 (C=O ester) ; 2982 (C-CH_3).

Acide 5-(3-phényl-prop-1-yl)-barbiturique

$C_{13}H_{14}N_2O_3$
M = 246,27 g.mol^{-1}



42

CAS : 23450-68-2

A une solution d'hydrure de sodium 60 % dans l'huile minérale (1,8 g, 45 mmol, 3 équiv.) et d'urée (4,51 g, 75 mmol, 5 équiv.) dans l'éthanol (60 mL), est ajouté le composé **41** (4,18 g, 15 mmol, 1 équiv.). La solution est agitée douze heures au reflux puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 mL d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique (15 mL) jusqu'à pH = 1-2. Le précipité formé est filtré sur verre fritté puis purifié par recristallisation dans 30 mL d'acétate d'éthyle. Le produit **42** est isolé avec un rendement de **73 %** (2,7 g).

Aspect : Solide beige

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
1,64-1,72 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 2,04-2,08 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,63 (dd, ^3J = 7,6 Hz, 8,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_9}$) ; 3,58 (t, ^3J = 5,5 Hz, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 7,12-7,30 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 7,40 (sl, 1H, **NH**) ; 7,53 (sl, 1H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
29,0 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 30,0 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 36,4 ($\mathbf{C_9}$, II) ; 49,2 ($\mathbf{C_5}$, III) ; 126,8 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 129,3 ($\mathbf{C_{11, 12, 14, 15}}$, III) ; 142,7 ($\mathbf{C_{10}}$, IV) ; 152,3 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 172,1 ($\mathbf{C_{4, 6}}$, IV).

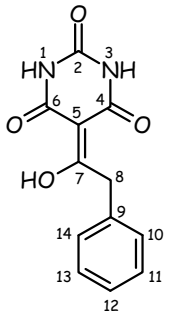
SM : m/z = 247 $[M + H]^+$; 269 $[M + Na]^+$

IR : 1457 (phényle) ; 1696 (C=O amide) ; 3246 (amide).

Point de fusion : > 250°C

Acide 5-(1-hydroxy-2-phényl)-barbiturique

$C_{12}H_{10}N_2O_4$
M = 246,22 g.mol^{-1}



43

CAS : 91974-08-2

A une solution d'acide barbiturique (2 g, 15,6 mmol, 1 équiv.) dans la pyridine (9 ml), est ajouté goutte à goutte le chlorure de phénylacétyle (2 ml, 15,6 mmol, 1 équiv.). La solution se colore en marron puis devient rose. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant douze heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est filtré sur verre fritté puis lavé avec 20 mL de méthanol. Le produit **43** attendu est obtenu avec un rendement de **78 %** (3,0 g).

Aspect : Solide beige

RMN ^{1}H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$)
4,42 (s, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 7,30-7,32 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 11,63 (sl, 2H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $(CD_3)_2SO$)
41,7 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 95,8 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 126,3 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 127,7 ($\mathbf{C_{12}}$, III) ; 129,2 ($\mathbf{C_{11, 13}}$, III) ; 130,3 ($\mathbf{C_{10, 14}}$, III) ; 135,8 ($\mathbf{C_9}$, IV) ; 149,8 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 196,0 ($\mathbf{C_{4, 6}}$, IV).

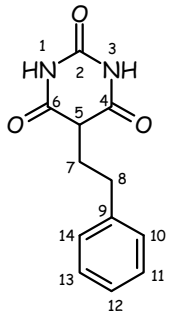
SM : m/z = 245 $[M - H]^-$

IR : 1465 (phényle) ; 1628 (C=C) ; 1684 (C=O amide) ; 3170 (amide) ; 3300 (OH).

Point de fusion : 244°C

Acide 5-phénéthyl-barbiturique

$C_{12}H_{12}N_2O_3$
M = 232,24 g.mol^{-1}



44

CAS : 46804-28-8

A une solution d'hydrure de sodium 60 % dans l'huile minérale (1,63 g, 41 mmol, 3 équiv.) et d'urée (4 g, 68 mmol, 5 équiv.) dans l'éthanol (54 mL), est ajouté le composé **45** (3,58 g, 13,5 mmol, 1 équiv.). La solution est agitée douze heures au reflux puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 mL d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique (15 mL) jusqu'à pH = 1-2. Le précipité formé est filtré sur verre fritté puis purifié par recristallisation dans 30 mL d'acétate d'éthyle. Le produit **44** est isolé avec un rendement de **32 %** (1,12 g).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $(CD_3)_2CO$)
2,30-2,39 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,75 (dd, ^3J = 8,5 Hz, 10,7 Hz, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,57 (dd, ^3J = 5,3 Hz, 5,6 Hz, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 7,15-7,31 (m, 5 H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 10,22 (sl, 2H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $(CD_3)_2CO$)
31,0 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 33,0 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 48,3 ($\mathbf{C_5}$, III) ; 126,9 ($\mathbf{C_{12}}$, III) ; 129,2 ($\mathbf{C_{11, 13}}$, III) ; 129,3 ($\mathbf{C_{10, 14}}$, III) ; 141,8 ($\mathbf{C_9}$, IV) ; 151,0 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 170,5 ($\mathbf{C_{4, 6}}$, IV).

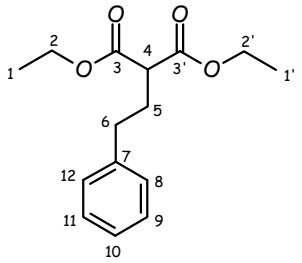
SM : m/z = 231 $[M - H]^-$

IR : 1525 (phényle) ; 1749 (C=O amide) ; 3221 (amide).

Point de fusion : 198°C

2-Phénéthyl-malonate de diéthyle

$C_{15}H_{20}O_4$
M = 264,32 g.mol^{-1}



45

CAS : 6628-68-8

A une solution de malonate de diéthyle (4,8 mL, 31 mmol, 1 équiv.) dans du tétrahydrofurane (31 mL), est ajouté de l'hydrure de sodium 60 % dans l'huile minérale (1,32 g, 33 mmol, 1,06 équiv.) puis du bromophénéthyle (4,3 mL, 31 mmol, 1 équiv.). La solution est portée au reflux pendant vingt quatre heures puis concentrée sous pression réduite. Le milieu est hydrolysé avec 15 mL d'eau puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 20 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/0, 0/1) et le composé **45** est alors isolé avec un rendement de **75 %** (6,2 g).

Aspect : Huile incolore

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,26 (t, ^3J = 7,1 Hz, 6H, $\mathbf{H_{1,1'}}$) ; 2,17-2,26 (m, 2H, $\mathbf{H_5}$) ; 2,66 (dd, ^3J = 7,2 Hz, 8,4 Hz, 2H, $\mathbf{H_6}$) ; 3,33 (dd, ^3J = 7,2 Hz, 7,5 Hz, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 4,19 (q, ^3J = 7,1 Hz, 4H, $\mathbf{H_{2,2'}}$) ; 7,17-7,28 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

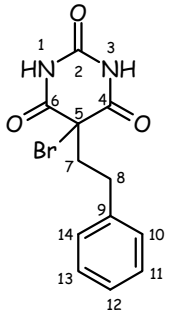
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,1 ($\mathbf{C_{1,1'}}$, I) ; 30,4 ($\mathbf{C_5}$, II) ; 33,3 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 51,3 ($\mathbf{C_4}$, I) ; 61,3 ($\mathbf{C_{2,2'}}$, II) ; 126,2 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{9,11}}$, III), 128,6 ($\mathbf{C_{8,12}}$, III) ; 140,7 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 169,3 ($\mathbf{C_{3,3'}}$, IV).

SM : m/z = 265 $[M + H]^+$

IR : 1454 (phényle) ; 1734 (C=O ester) ; 2923 (C-CH_3).

Acide 5-bromo-5-phénéthyl-barbiturique

$C_{12}H_{11}BrN_2O_3$
M = 311,14 g.mol^{-1}



46

Le composé **44** (500 mg, 2,2 mmol, 1 équiv.) est dilué dans de l'eau (13 mL) puis refroidie à 0°C. Sur cette solution est ajouté, goutte à goutte grâce à une ampoule de coulée, un mélange d'acide bromhydrique 48 % dans l'eau (0,43 mL, 3,8 mmol, 1,76 équiv.) et du dibrome (0,42 mL, 3,4 mmol, 1,6 équiv.). Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante puis agité pendant deux heures. Après une filtration sur verre fritté, le composé est séché sous vide dans un dessicateur contenant du P_2O_5. Le produit **46** est alors isolé avec un rendement de **91 %** (610 mg).

Aspect : Poudre orangée

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
2,57-2,63 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,86-2,92 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 7,14-7,28 (m, 5 H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
32,5 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 37,3 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 47,8 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 127,0 ($\mathbf{C_{12}}$, III) ; 128,9 ($\mathbf{C_{10, 11, 13, 14}}$, III) ; 138,7 ($\mathbf{C_9}$, IV) ; 148,0 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 166,2 ($\mathbf{C_{4, 6}}$, IV).

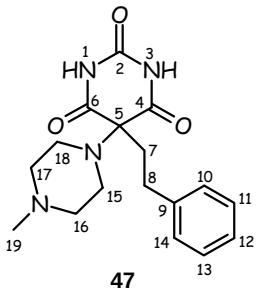
SM : m/z = 309 $[M - H]^-$ ^{79}Br ; 311 $[M - H]^-$ ^{81}Br

IR : 749 (C-Br) ; 1423 (phényle) ; 1720 (C=O amide) ; 3228 (NH amide).

Point de fusion : 138°C

Acide 5-(4-méthylpipérazin1-yl)-5-phénéthyl-barbiturique

$C_{17}H_{22}N_4O_3$
M = 330,39 g.mol^{-1}



47

Dans un ballon de 25 mL, 311 mg (1 mmol, 1 équiv.) du composé **46** sont solubilisés dans 6 mL de tétrahydrofurane puis 0,22 mL (2 mmol, 2 équiv.) de 1-méthylpipérazine sont ajoutés. La solution est agitée trente six heures à température ambiante puis vingt quatre heures au reflux. Un précipité se forme au cours de la réaction. Le milieu est concentré sous pression réduite puis repris dans 10 mL de méthanol et enfin filtré sur verre fritté. Le produit **47** est isolé avec un rendement de **40 %** (131 mg).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$)
2,12 (s, 3H, $\mathbf{H_{19}}$) ; 2,15-2,19 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,28-2,31 (m, 4H, $\mathbf{H_{16,\,17}}$) ; 2,37-2,44 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 2,54-2,57 (m, 4H, $\mathbf{H_{15,\,18}}$) ; 7,09-7,31 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$) ; 11,54 (sl, 2H, **NH**).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $(CD_3)_2SO$)
29,6 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 35,0 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 45,5 ($\mathbf{C_{19}}$, I) ; 46,9 ($\mathbf{C_{15,\,18}}$, II) ; 55,0 ($\mathbf{C_{16,\,17}}$, II) ; 69,2 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 126,2 ($\mathbf{C_{12}}$, III) ; 128,1 ($\mathbf{C_{11,\,13}}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{10,\,14}}$, III) ; 140,4 ($\mathbf{C_9}$, IV) ; 150,0 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 170,4 ($\mathbf{C_{4,\,6}}$, IV).

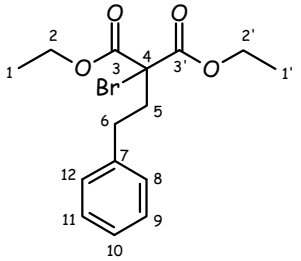
SM : m/z = 329 $[M - H]^-$

IR : 1158 (C-N) ; 1430 (phényle) ; 1691 (C=O amide) ; 3222 (NH amide).

Point de fusion : > 250°C

2-Bromo-2-phénéthyl-malonate de diéthyle

$C_{15}H_{19}BrO_4$
M = 343,22 g.mol^{-1}



48

A une solution du composé **45** (1,8 g, 6,8 mmol, 1 équiv.) dans du chloroforme (34 ml) est ajouté du dibrome (0,83 ml, 6,8 mmol, 1 équiv.). La solution est agitée pendant deux heures et demi à température ambiante. Le milieu est ensuite neutralisé avec 10 mL de thiosulfate de sodium puis les deux phases sont séparées. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit **48** est obtenu avec un rendement de **98 %** (2,3 g).

Aspect : Huile marron

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,30 (t, ^3J = 6,9 Hz, 6H, $\mathbf{H_{1,1'}}$) ; 2,58 (ddd, ^3J = 3,7 Hz, 5,8 Hz, ^2J = 10,6 Hz, 2H, $\mathbf{H_5}$) ; 2,76 (ddd, ^3J = 3,4 Hz, 5,8 Hz, ^2J = 11,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_6}$) ; 4,27 (q, ^3J = 6,9 Hz, 1H, $\mathbf{H_{2,2'}}$) ; 7,19-7,32 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

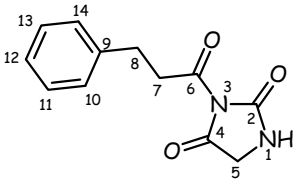
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
12,7 ($\mathbf{C_{1,1'}}$, I) ; 30,5 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 38,6 ($\mathbf{C_5}$, II) ; 49,5 ($\mathbf{C_4}$, IV) ; 61,9 ($\mathbf{C_{2,2'}}$, II) ; 125,1 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 127,3 ($\mathbf{C_{8,9,11,12}}$, III) ; 139,0 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 165,5 ($\mathbf{C_{3,3'}}$, IV).

SM : m/z = 343 $[M + H]^+$ ^{79}Br ; 345 $[M + H]^+$ ^{81}Br ; 365 $[M + Na]^+$ ^{79}Br ; 367 $[M + Na]^+$ ^{81}Br

IR : 699 (C-Br) ; 1453 (phényle) ; 1740 (C=O ester) ; 2981 (C-CH_3).

3-(3-Phénylpropionyl)imidazolidine-2,4-dione

$C_{12}H_{12}N_2O_3$
M =232,24 g.mol^{-1}



49

Dans un ballon de 10 mL sous argon, 500 mg (5 mmol, 1 équiv.) d'hydantoïne sont solubilisés dans 2,9 mL de pyridine puis 2,5 mL (15 mmol, 3 équiv.) de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Au goutte à goutte, 0,74 mL (5 mmol, 1 équiv.) de chlorure d'hydrocinnamoyle sont additionnés puis le milieu est agité pendant dix huit heures à température ambiante. A la fin de la réaction, la solution est lentement versé dans 10 mL d'une solution MeOH/ H_2O (1/1) puis acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 10 % jusqu'à pH = 1 (3 mL) et enfin refroidie pendant une heure dans la glace. Le produit qui précipite est alors filtré sur verre fritté puis séché sous vide à 110°C pendant douze heures. Le composé **49** est isolé avec un rendement de **90 %** (1,04 g).

Aspect : Solide beige

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
2,93-2,99 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 3,20-3,26 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 4,24 (s, 2H, $\mathbf{H_5}$) ; 7,16-7,27 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
31,3 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 39,2 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 50,0 ($\mathbf{C_5}$, II) ; 127,2 ($\mathbf{C_{12}}$, III) ; 129,4 ($\mathbf{C_{11, 13}}$, III) ; 129,5 ($\mathbf{C_{10, 14}}$, III) ; 142,2 ($\mathbf{C_9}$, IV) ; 155,5 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 171,3 ($\mathbf{C_6}$, IV) ; 173,0 ($\mathbf{C_4}$, IV).

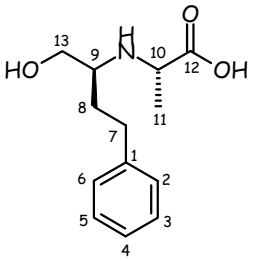
SM : m/z = 255 $[M + Na]^+$

IR : 1440 (phényle) ; 1734 (C=O amide) ; 3190 (amide).

Point de fusion : 167°C

N-[(2*S*)-1-Hydroxy-4-phényl-but-2-yl]-L-alanine

$C_{13}H_{19}NO_3$
M = 237,30 g.mol^{-1}



50

Dans un ballon de 100 mL sous argon, le *N*-[(S)-(+)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanine (3 g, 11 mmol, 1 équiv.) est dilué dans le tétrahydrofurane (36 mL) puis du borohydrure de lithium (701 mg, 32 mmol, 3 équiv.) est ajouté à 0°C par petites portions. Après quinze heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans 30 mL d'eau. Le précipité est ensuite filtré sur büchner et lavé avec 20 mL de dichlorométhane. Le produit **50**, séché sous vide, est isolé avec un rendement de **48 %** (1,21 g).

Aspect : Solide blanc

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD)
1,48 (d, ^3J = 7,0 Hz, 3H, $\mathbf{H_{11}}$) ; 2,00-2,10 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,72-2,85 (m, 2H, $\mathbf{H_8}$) ; 3,26-3,30 (m, 1H, $\mathbf{H_9}$) ; 3,74-3,92 (m, 3H, $\mathbf{H_{10,\,13}}$) ; 7,16-7,32 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, CD_3OD)
16,8 ($\mathbf{C_{11}}$, I) ; 31,7 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 32,6 ($\mathbf{C_8}$, II) ; 57,4 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 59,5 ($\mathbf{C_9}$, III) ; 59,6 ($\mathbf{C_{13}}$, II) ; 127,3 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 129,4 ($\mathbf{C_{3,\,5}}$, III) ; 129,6 ($\mathbf{C_{2,\,6}}$, III) ; 141,9 ($\mathbf{C_1}$, IV) ; 174,6 ($\mathbf{C_{12}}$, IV).

HRMS : m/z = 236 $[M - H]^-$

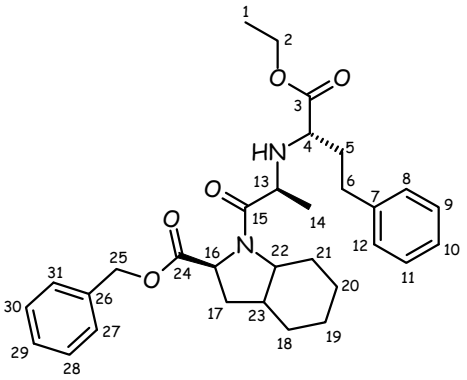
IR : 1076 (C-N) ; 1453 (phényle) ; 1712 (C=O acide) ; 2944 (C-CH_3) ; 3347 (OH).

Point de fusion : 203°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 30 (c = 0,6, MeOH).

(2*S*, 2'*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-Benzyloxycarbonyl-1-{2-[*N*-(1-éthoxycarbonyl-3-phényl-prop-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole

$C_{31}H_{40}N_2O_5$
M = 520,67 g.mol^{-1}



51

Une solution du composé commercial *N*-[(S)-(+)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl]-L-alanine (500 mg, 1,8 mmol, 1 équiv.) dans le *N*,*N*-diméthylformamide (1,8 ml) est agité pendant une heure et demi en présence de triéthylamine (0,25 mL, 1,8 mmol, 1 équiv.), d'hydroxybenzotriazole (242 mg, 1,8 mmol, 1 équiv.) et de dicyclohexylcarbodiimide (369 mg, 1,8 mmol, 1 équiv.). L'amine (2*S*, 3a*S*, 7a*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]perhydroindole **23** (770 mg, 1,8 mmol, 1 équiv.), préalablement neutralisée avec une solution saturée de carbonate de sodium, est diluée dans le *N*,*N*-diméthylformamide (9 mL) puis cannulée à la solution précédente. Après douze heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré puis repris dans 10 mL d'acétate d'éthyle. Un premier lavage est effectué avec 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis un second avec 10 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 8/2, 2/8) pour donner le produit **51** avec un rendement de **58 %** (535 mg).

Aspect : Solide blanc

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,23-1,32 (m, 6H, $\mathbf{H_{1,\ 14}}$) ; 1,48-2,20 (m, 12H, $\mathbf{H_{6,\ 17,\ 18,\ 19,\ 20,\ 21}}$) ; 2,30-2,40 (m, 1H, $\mathbf{H_{23}}$) ; 2,62-2,70 (m, 2H, $\mathbf{H_5}$) ; 3,17 (t, ^3J = 6,8 Hz, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 3,56 (q, ^3J = 6,8 Hz, 1H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 3,75-3,85 (m, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 4,19 (q, ^3J = 7,3 Hz, 2H, $\mathbf{H_2}$) ; 4,50 (dd, ^3J = 8,0 Hz, 10,3 Hz, 1H, $\mathbf{H_{22}}$) ; 5,17 (dd, ^2J = 12,3 Hz ; 27,3 Hz, 2H, $\mathbf{H_{25}}$) ; 7,14-7,37 (m, 10H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,6 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 20,3 ($\mathbf{C_{14}}$, I) ; 20,2 ; 24,1 ; 26,0 ; 28,9 ; 30,5 ($\mathbf{C_{17,\ 18,\ 19,\ 20,\ 21}}$, II) ; 32,2 ($\mathbf{C_5}$, II) ; 35,3 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 37,9 ($\mathbf{C_{23}}$, III) ; 53,0 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 58,2 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 59,1 ($\mathbf{C_{22}}$, III) ; 59,8 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 61,1 ($\mathbf{C_2}$, II) ; 67,1 ($\mathbf{C_{25}}$, II) ; 126,2 ; 128,4-128,8 ($\mathbf{C_{arom}}$, III) ; 136,0 ($\mathbf{C_{26}}$, IV) ; 141,5 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 172,4 ($\mathbf{C_{15}}$, IV) ; 174,0 ($\mathbf{C_3}$, IV) ; 174,7 ($\mathbf{C_{24}}$, IV).

SM : m/z = 519 $[M - H]^-$

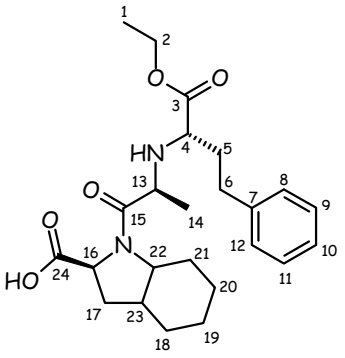
IR : 1171 (C-N) ; 1454 (phényle) ; 1637 (C=O amide) ; 1734 (C=O ester) ; 2850 (C-CH_3) ; 2923 (NH amide).

Point de fusion : 216°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_{D}$ = -10,0 (c = 1,0, CH_2Cl_2).

Acide (2*S*, 2'*S*, 3a*S*, 7a*S*)-1-{2-[*N*-(1-éthoxycarbonyl-3-phényl-prop-1-yl)amino]propionyl}-perhydroindole-2-carboxylique

$C_{24}H_{34}N_2O_5$
M = 430,55 g.mol^{-1}



52

Dans un ballon de 25 mL, le composé **51** (535 mg, 1 mmol, 1 équiv.) est solubilisé dans de l'éthanol (4 mL) puis 11 mg (0,1 mmol, 0,1 équiv.) de palladium sur charbon sont ajoutés. Le milieu est placé sous atmosphère d'hydrogène et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant quarante quatre heures. La solution est ensuite filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/0, 5/5) pour donner le produit **52** avec un rendement de **47 %** (210 mg).

Aspect : Solide blanc

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$)
1,12-1,21 (m, 6H, $\mathbf{H_{1,14}}$) ; [1,03-1,59 ; 1,77-2,12] (m, 13H, $\mathbf{H_{6,17,18,19,20,21,23}}$) ; 2,52-2,58 (m, 2H, $\mathbf{H_5}$) ; 3,07 (t, ^3J = 6,5 Hz, 1H, $\mathbf{H_4}$) ; 3,56 (q, ^3J = 6,2 Hz, 1H, $\mathbf{H_{13}}$) ; 3,60-3,66 (m, 1H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 4,07 (q, ^3J = 7,0 Hz, 2H, $\mathbf{H_2}$) ; 4,24-4,30 (m, 1H, $\mathbf{H_{22}}$) ; 7,05-7,21 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$)
14,5 ($\mathbf{C_1}$, I) ; 20,0 ($\mathbf{C_{14}}$, I) ; 24,1 ; 26,0 ; 28,4 ; 30,3 ($\mathbf{C_{17,18,19,20,21}}$, II) ; 32,0 ($\mathbf{C_5}$, II) ; 35,1 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 37,5 ($\mathbf{C_{23}}$, III) ; 53,0 ($\mathbf{C_{13}}$, III) ; 58,7 ($\mathbf{C_{16}}$, III) ; 59,6 ($\mathbf{C_4}$, III) ; 60,9 ($\mathbf{C_{2,22}}$, II, III) ; 126,1 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 128,5 ($\mathbf{C_{9,11}}$, III) ; 128,6 ($\mathbf{C_{8,12}}$, III) ; 141,4 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 174,0 ($\mathbf{C_{24}}$, IV) ; 174,7 ($\mathbf{C_{3,15}}$, IV).

SM : m/z = 429 $[M - H]^-$

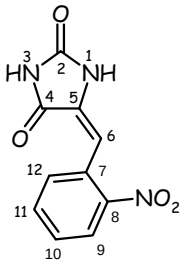
IR : 1113 (C-N) ; 1415 (phényle) ; 1619 (C=O acide) ; 1643 (C=O amide) ; 1741 (C=O ester) ; 2810 (C-CH_3) ; 3249 (OH) ; 3305 (NH amide).

Point de fusion : > 250°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 66,7 (c = 0,6, CH_2Cl_2).

5-[(2-Nitrophényl)-méthylène]-imidazolidine-2,4-dione

$C_{10}H_7N_3O_2$
M = 233,18 g.mol^{-1}



53

Dans un ballon de 25 mL, un mélange de 500 mg (5 mmol, 1 équiv.) d'hydantoïne, 755 mg (5 mmol, 1 équiv.) de 2-nitrobenzaldéhyde, 410 mg (5 mmol, 1 équiv.) d'acétate de sodium dilués dans 7 mL d'anhydride acétique sont portés au reflux pendant douze heures. Le milieu est refroidi à température ambiante puis 30 mL d'eau sont ajoutés progressivement. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 mL de méthanol et traité avec 30 mL de soude 2 M. La solution est agitée pendant une heure puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 2. Le précipité formé est filtré sur verre fritté, lavé avec 10 mL d'eau puis séché sous vide. Le produit **53** est isolé avec un rendement de **43 %** (500 mg).

Aspect : Solide beige

RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$)
6,84 (s, 2H, $\mathbf{H_6}$) ; 7,59-7,65 (m, 1H, $\mathbf{H_{10}}$) ; 7,75-7,87 (m, 2H, $\mathbf{H_{11,\ 12}}$) ; 8,12 (d, ^3J = 2,0 Hz, 1H, $\mathbf{H_9}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $(CD_3)_2CO$)
123,2 ($\mathbf{C_6}$, III) ; 145,0 ($\mathbf{C_9}$, III) ; 149,2 ($\mathbf{C_{10}}$, III) ; 151,0 ; 153,7 ($\mathbf{C_{11,\ 12}}$, III) ; 147,5 ($\mathbf{C_7}$, IV) ; 175,0 ($\mathbf{C_5}$, IV) ; 197,8 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 202,5 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 230,0 ($\mathbf{C_4}$, IV).

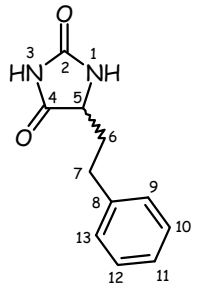
SM : m/z = 256 $[M + Na]^+$

IR : 1354 (N=O) ; 1383 (phényle) ; 1522 (N=O) ; 1671 (C=C) ; 1736 (C=O amide) ; 3147 (NH amide).

Point de fusion : > 250°C

5-Phénéthyl-imidazolidine-2,4-dione

$C_{11}H_{12}N_2O_2$
M =204,23 g.mol^{-1}



54

CAS : 120379-81-9

Dans un ballon de 100 mL contenant une solution de 2 mL (15 mmol, 1 équiv.) de 3-phénylpropionaldéhyde dans 45 mL d'un mélange éthanol/ eau (1,25/1) sont ajoutés 5,7 g (60 mmol, 4 équiv.) de carbonate d'ammonium et 1,9 g (30 mmol, 2 équiv.) de cyanure de potassium. Parallèlement, 8,3 g (31 mmol, 2,1 équiv.) de 18-crown-6 sont solubilisés dans 15 mL de tétrahydrofurane puis cannulés à la solution précédente. Après quinze heures d'agitation à 60°C, le milieu est refroidi à température ambiante. Le précipité obtenu est filtré sur verre fritté puis lavé avec un mélange éthanol/ eau (60 mL : 1/1) et enfin séché sous vide. Le composé **54** est isolé avec un rendement de **80 %** (2,4 g).

Aspect : Poudre blanche

RMN ^{1}H (250 MHz, $(CD_3)_2CO$)
[1,91-2,03 ; 2,09-2,20] (m, 2H, $\mathbf{H_6}$) ; 2,75-2,82 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 4,10 (dd, ^3J = 5,0 Hz, 7,5 Hz, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 7,16-7,32 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $(CD_3)_2CO$)
31,7 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 34,7 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 58,4 ($\mathbf{C_5}$, III) ; 127,0 ($\mathbf{C_{11}}$, III) ; 129,2 ($\mathbf{C_{10, 12}}$, III) ; 129,5 ($\mathbf{C_{9, 13}}$, III) ; 142,0 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 157,4 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 175,6 ($\mathbf{C_4}$, IV).

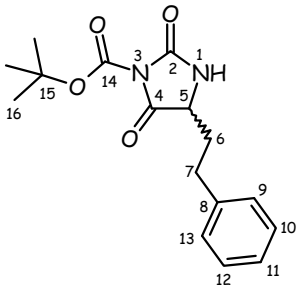
SM : m/z = 203 $[M - H]^-$

IR : 1472 (phényle) ; 1718 (C=O amide) ; 2952 (amide).

Point de fusion : > 250°C

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = + 4,4 (c = 2,5, MeOH).

3-*tert*-Butoxycarbonyl-5-phénéthyl-imidazolidine-2,4-dione



$C_{16}H_{20}N_2O_4$
M =304,35 g.mol^{-1}

55

Dans un ballon de 100 mL sous argon, le composé **54** (426 mg, 2 mmol, 1 équiv.) est solubilisé dans du tétrahydrofurane (34 mL) puis le dicarbonate de di-*tert*-butyle (1,3 g, 6 mmol, 3 équiv.) ainsi que de la *N*,*N*-diméthylaminopyridine, en quantité catalytique (pointe de spatule), sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant quinze heures puis concentrée. Le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane puis lavé deux fois avec 20 mL d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 7/3) pour donner le produit **55** avec un rendement de **39 %** (248 mg).

Aspect : Solide jaune

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)
1,53 (s, 9H, $\mathbf{H_{16}}$) ; 2,33-2,39 (m, 2H, $\mathbf{H_7}$) ; 2,60-2,78 (m, 2H, $\mathbf{H_6}$) ; 4,48 (dd, ^3J = 4,0 Hz, 6,4 Hz, 1H, $\mathbf{H_5}$) ; 7,17-7,30 (m, 5H, $\mathbf{H_{arom}}$).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, $CDCl_3$)
28,3 ($\mathbf{C_{16}}$, I) ; 29,8 ($\mathbf{C_6}$, II) ; 31,8 ($\mathbf{C_7}$, II) ; 60,7 ($\mathbf{C_5}$, III) ; 84,8 ($\mathbf{C_{15}}$, IV) ; 126,6 ($\mathbf{C_{11}}$, III) ; 128,7 ($\mathbf{C_{10, 12}}$, III) ; 128,8 ($\mathbf{C_{9, 13}}$, III) ; 140,2 ($\mathbf{C_8}$, IV) ; 148,4 ($\mathbf{C_{14}}$, IV) ; 152,3 ($\mathbf{C_2}$, IV) ; 171,4 ($\mathbf{C_4}$, IV).

SM : m/z = 303 $[M - H]^-$

IR : 1455 (phényle) ; 1740 (C=O amide) ; 2970 (C-CH_3) ; 3195 (NH amide).

Point de fusion : 121°C

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 Bounhoure, J.-P. ; Brion, R. ; Cambou, J.-P. ; Carpentier, P.-H. ; Chamontin, B. ; Hagège, A.A. ; Helft, G. ; Iung, B. ; Juillière, Y. ; Leclercq, C. ; Mercadier, J.-J. ; Milon, H. ; Mounier-Véhier, C. ; Paganelli, F. ; Pavie, A. ; Rey, C. ; Stephan, D. ; Thomas, D. *Cardiologie et maladies vasculaires*, ed. Masson, Issy-les-Moulineaux, **2007**

2 Aulegnier, F. ; Aurières, P. ; Aveline, L. ; Beaujard, R. ; Citron, B. ; Cüer, P. ; Dovillez, P. ; Guichon, M. ;Hidden-Lucet, F. ; Joblon-Dovillez, C. ; Legrain, J. ; Legrand, F. ; Mallay, D. ; Manicot, C. ; Moreau, C. ; Ruillon, D. *Cardiologie*, ed. Estem, Paris, **2002**

3 http://www.who.int site internet de Organisation Mondiale de la Santé

4 Fédération française de cardiologie (FFC) : http://www.fedecardio.com

5 Campagne de prévention **2005** Pfizer-FFC-NSFA : http://www.prevention-cardio.com

6 http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1150_tabagisme.htm

7 http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/niv2/diabete-definition.htm

8 http://www.pratique.fr/sante/forme/em24a03.htm

9 Zanesco, A. ; Antunes, E. *Pharmacology and Therapeutics* **2007**, *114*, 307-317.

10 Programme national nutrition santé (PNNS) http://www.mangerbouger.fr/telechargements/pnns/intro/Pnns.pdf

11 Bassand, J.-P., Introduction à la pathologie cardiaque et vasculaire site internet besancon-cardio.org/cours/01-intro.php

12 Kocher, L. Cours de physiologie cardiovasculaire site internet : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/P1/Physio_CVF/Physio_Cardio_Vasc.pdf

13 http://www.sportnat.com

14 (a) Laurent, S. ; Boutouyrie, P. ; Lacolley, P. *Hypertension* **2005**, *45*, 1050-1055.
(b) Laurent, S. ; Boutouyrie, P. ; Asmar, R. *et al. Hypertension* **2001**, *37*, 1236-1241.

15 (a) Henrion, D. *Arch Mal Coeur Vaiss* **2005**, *98* (9), 913-921.
(b) Laher, I. ; Mulvany, M. ; Henrion, D. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2005**, *288*, 1000-1003

16 Vanhoutte, P. M. *J. Mol. Cell. Cardio.* **1996**, *28*, 2233-2240.

17 Aird, W.C. *J. Thromb. Haemost.* **2005**, *3* (7), 1392-1406.

18 Nonne, C. Développement et caractérisation d'un modèle de thrombose artérielle mésentérique induite par un rayon laser et évaluation de nouvelles cibles antiplaquettaires, thèse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg I, **23 avril 2007**, France.

19 Busse, R. ; Fleming, I. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 24-29.

20 Furchgott, R.F. ; Zawadzky, J.V. *Nature* **1980**, *288* (5789), 373-376.

21 Ignarro, L.J. ; Byrns, R.E. ; Wood, K.S. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **1990**, *30*, 535-560.

22 Berdeaux, A. ; Ghaleh, B. ; Dubois-Rande, J.L. ; Vigue, B. ; Drieu La Rochelle, C. ; Hittinger, L. ; Giudicelli, J.F. *Circulation* **1994,** *89*, 2799-2808.

23 Lüscher, T.F. ; Vanhoutte, P.M. *The Endothelium : Modulator of Cardiovascular Function*, ed. CRC Press, Boston, **1990**.

24 Dussaule, J.-C. ; Boffa, J.-J. ; Tharaux, P.-L. ; Fakhouri, F. ; Ardaillou, R. ; Chatziantoniou, C. *Endothéline, ,néphropathies et hypertension artérielle*, ed. Flammarion Médicine-Sciences, Paris, **2000**, 227-244.

25 Yanagisawa, M. ; Kurihara, H. ; Kimura, S. ; Tomobe, Y. ; Kobayashi, M. ; Mitsui, Y. ; Yasaki, Y. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Nature* **1988**, *332*, 411-415.

26 Vermeiren, C. ; Le Vey, G. ; Médigue, C. Régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome à court terme : une revue des modèles, Rapport de recherche, INRIA, **1995**.

27 Perlemuter, L. ; Quevauvilliers, J. ; Perlemuter, G. ; Amar, B. ; Aubert, L. ; Pitard, L. *Cardiologie Soins infirmiers*, ed. Masson, Paris, **2005**.

28 Janigro, D. ; West, G.A. ; Gordon, E.L. ; Winn, H.R. *Am. J. Physiol.* **1993**, *265*, 812-821.

29 Le potentiel d'action site internet : http://www.musibiol.net/biologie/cours/pa/action.htm

30 Venugopal, J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2003**, *13* (9), 1389-1409.

31 Stamler, J. ; Stamler, R. ; Neaton, J. *Arch. Intern. Med.* **1993**, *153*, 598-615.

32 National Institutes of Health *Arch. Intern. Med.* **1997**, *157*, 2413-2445.

33 Devereux, R. B. ; Roman, M. J. *Hypertension Res.* **1999**, *22*, 1-9.

34 Eaton, S. B. ; Eaton, S. B. 3rd *Eur. J. Nutr.* **2000**, *39*, 67-70.

35 Veyssier-Belot, C. ; Cacoub, P. *Cardiovascular Research* **1999**, *44*, 274-282.

36 Pfeiffer, S. ; Mayer, B. ; Hemmens, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1714-1731.

37 Bedt, D.S. ; Hwang, P.M. ; Synder, S.H. *Nature*, **1990**, *347*, 768-770.

38 Bhardwaj, A. ; Northington, F.C. ; Koehler, R.C. ; Stiefel, T. ; Hanley, D.F. ; Traystman, R.J. *Stroke*, **1995**, *26*, 1627-1633.

39 Bendall, J.K. ; Alp, N.J. ; Warrick, N. ; Cai, S. ; Adlam, D. ; Rockett, K. ; Yokoyama, M. ; Kawashima, S. ; Channon, K.M. *Circulation Research*, **2005**, *97*, 864-871.

40 Guilhermet, R.G. *INRA Prod. Anim.* **1996**, *9(4)*, 265-272.

41 Webb, R. C. *Advan. Physiol. Educ.* **2003**, *27*, 201-206.

41 Fung, H.L. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2004**, *44*, 67-85.

43 Guimaraes, S. ; Moura, D. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 319-356.

44 Ahlquist, R.F. *Am. J. Physiol.* **1948**, *153*, 586-600.

45 Tuck, M.L. *American Journal of Hypertension* **1995**, *8(4)*, 8A.

46 De Mey, J. ; Vanhoutte, P.M *Circ. Res.* **1981**, *48*, 875-884.

47 Furchgott, R.F. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1967**, *139*, 553-570.

48 Li, P. ; Zou, A.P. ; al-Kayed, N.J. ; Rusch, N.J. Harder, D.R. *Hypertension* **1994**, *23*, 914-918

49 Gilman, A.G. *Annu. Rev. Biol.* **1987**, *56*, 615-649.

50 Mattera, R. ; Graziano, M.P. ; Yatani, A. ; Zhou, Z. ; Graf, R. ; Codina, J. ; Birnbaumer, L. ; Gilman, A.G. ; Brown, A.M. *Science* **1989**, *243(4892)*, 804-807.

51 Taylor, S.J. ; Chae, H.Z. ; Rhee, S.G. ; Exton, J.H. *Nature* **1991**, *350(6318)*, 516-518.

52 Zhong, H. ; Minneman, K.P. *European Journal of Pharmacology* **1999**, *375*, 261-276.

53 Guimaraes, S. ; Paiva, M.Q. ; Moura, D. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1987**, *335*, 397-402.

54 Pegram, B.L. ; Bevan, R.D. ; Bevan, J.A. *Circ.Res.* **1976**, *39*, 854-860

55 The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure *Arch. Intern. Med.* **1997**, *157*, 2413-2446.

56 Rieckert, H. *American Journal of Hypertension* **1996**, *9(11)*, S155-159.

57 Yamakage, M. ; Namiki, A. *Can. J. Anesth.* **2002**, *49(2)*, 151-164.

58 Aouam K. ; Berdeaux, A. *Thérapie* **2003**, *58*, 333-339.

59 Lawson, K. *Pharmacol. Ther.* **1996**, *70(1)*, 39-63.

60 Vergara, C. ; Latorre, R. ; Marrion, N.V. ; Adelman, J.P. *Current Opinion in Neurobilogy* **1998**, *8(3)*, 321-329.
61 Quast, U. La structure des canaux potassiques ATP-dépendants : complexe moléculaire SUR/Kir6.
62 Psaty, B.M. ; Lumley, T. ; Furberg, C.D. ; Schellenbaum, G. ; Pahor, M. ; Alderman, M.H. ; Weiss, N.S. *JAMA* **2003**, *289(19)*, 2534-2544.
63 [1] Landry, Y. ; Gies, J.P. *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique*, ed.Dunod, Paris, **2003**.
64 Beck, F.X. ; Sone, M. ; Dorge, A. ; Thurau, K. *Kidney International* **1992**, *42*, 843-850.
65 ALLHAT Collaborative Research Group *JAMA* **2000**, *283*, 1967-1975.
66 Alastair, J.J. ; Wood, M.D. *N. England J. Med.* **1998**, *339*, 387-395.
67 Faure, S. *Angiotensine-IV et cérébroprotection*, thèse de l'Université de Limoges, Limoges, **12 octobre 2005**, France.
68 Dzau, V.J. ; Bernstein, K. ; Celermajer, D. ; Cohen, J. ; Dahlof, B. ; Deanfield, J. ; Diez, J. ; Drexler, H. ; Ferrari, R. ; Van Gilst, W. ; Hansson, L. ; Hornig, B. ; Husain, A. ; Johnston, C. ; Lazar, H. ; Lonn, E. ; Luscher, T. ; Mancini, J. ; Mimran, A. ; Pepine, C. ; Rabelink, T. ; Remme, W. ; Ruilope, L. ; Ruzicka, M. ; Schunkert, H. ; Swedberg, K. ; Unger, T. ; Vaughan, D. ; Weber, M. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2002**, *16(2)*, 149-160.
69 Goldblatt, H. *Physiol. Rev.* **1947**, *27*, 120-165.
70 Tigerstedt, R. ; Bergman, P.G. *Skand. Arch. Physiol.* **1898**, *8*, 223-271.
71 Fasciolo, J.C. *Hypertension* **1990**, *16*, 194-198.
72 Kanfer, A. ; Nguyen, G. *Nephrologie* **2001**, *22(7)*, 359-360.
73 Ardaillou, R. ; Michel, J.B. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1999**, *14*, 283-286.
74 Jackson, T.R. ; Blair, L.A.C. ; Marshall, J. ; Goedert, M. ; Hanley, M.R. *Nature* **1988**, *335*, 437-440.
75 Michel, J.B. *Medecine/Sciences* **2004**, *20*, 409-413.
76 Favier, A. *L'actualité chimique* **2003**, 108-115.
77 Hansen, J.L. ; Servant, G. ; Baranski, T.J. ; Fujita, T. ; Iri, T. ; Sheikh, S.P. *Circ. Res.* **2000**, *87*, 753-759.
78 Carey, R. M. ; Jin, X.H. ; Siragy, H.M. *American Journal of Hypertension* **2001**, *14*, 98S-102S.
79 Carey, R.M. ; Wang, Z.Q. ; Siragy, H.M. *Hypertension* **2000**, *35*, 155-163.
80 Matrougui, K. ; Loufrani, L. ; Heymes, C. ; Lévy, B.I. ; Henrion, D. *Hypertension* **1999**, *34*, 659-665.
81 Kaschina, E. ; Unger, T. *Actualités Néphrologiques*, ed.Flammarion Médecine-Sciences, **2002**.
82 Mohan, R. ; Chou, Y.L. ; Bihovsky, R. ; Lumma, W.C. ; Erhardt, P.W. ; Shaw, K.J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2402-2410.
83 (a) Ondetti, M.A. ; Cushman, D.W. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 355-361.
(b) Smits, G.J. ; Koepke, J.P. ; Blaine, E.H. *Hypertension* **1991**, *18*, 17-21.
84 Berellini, G. ; Cruciani, G. ; Mannhold, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4389-4399.
85 Greenlee, W.J. *Renin Inhibitors* **1990**, *10*, 173-236.
86 Mantlo, N.B. ; Chakravarty, P.K. ; Ondeyka, D.L. ; Siegl, P.K.S. ; Chang, R.S. ; Lotti, V.J. ; Faust, K.A. ; Chen, T.B. ; Schorn, T.W. ; Sweet, C.S. ; Emmert, S.E. ; Patchett, A.A. ; Greenlee, W.J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2919-2922.
87 Kubo, K. ; Kohara, Y. ; Imamiya, E. ; Sugiura, Y. ; Inada, Y. ; Furukawa, Y. Nishikawa, K. ; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2182-2195.
88 Schmidt, B. ; Schieffer, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2261-2270.

89 Bovy, P.R. ; Reitz, D.B. ; Collins, J.T. ; Chamberlain, T.S. ; Olins, G.M. ; Corpus, V.M. ; McMahon, E.G. ; Palomo, M.A. ; Koepke, J.P. ; Smits, G.J. ; McGraw, D.E. ; Gaw, J.F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 101-110.

90 Ashton, W.T. ; Cantone, C.L. ; Chang, L.L. ; Hutchins, S.M. ; Strelitz, R.A. ; MacCoss, M. ; Chang, R.S.L. ; Lotti, V.J. ; Faust, K.A. ; Chen, T.B. ; Bunting, P. ; Schorn, T.W. ; Kivlighn, S.D. ; Siegl, P.K.S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 591-609.

91 Dhanoa, D.S. ; Bagley, S.W. ; Chang, R.S.L. ; Lotti, V.J. ; Chen, T.B. ; Kivlighn, S.D. ; Zingaro, G.J. ; Siegl, P.K.S. ; Chakravarty, P.K. ; Patchett, A.A. ; Greenles, W.J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3738-3742.

92 Levy, B.I. *Am. J. Hyp.* **2005**, *18*, 134S-141S.

93 Bankley, C.J. ; Hodges, J.C. ; Klutchko, S.R. ; Himmelsbach, R.J. ; Chucholowski, A. ; Connolly, C.J. ; Neergaard, S.J. , Van Nieuwenhze, M.S. ; Sebastian, A. ; Quin, J. III ; Essenburg, A.D. ; Cohen, D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3248-3260.

94 Laszlo, S.E. ; Quagliato, C.S. ; Greenlee, W.J. ; Patchett, A.A. ; Chang, R.S.L. ; Lotti, V.J. ; Chen, T.B. ; Scheck, S.A. ; Faust, K.A. ; Kivlinghn, S.S. ; Schorn, T.S. , Zingaro, G.J. ; Siegl, P.K.S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3207-3210.

95 Laszlo, S.E. ; Glinka, T.W. ; Greenlee, W.J. ; Ball, R. ; Nachbar, R.B. ; Prendergast, K. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6(8)*, 923-928.

96 Chang, L.L. ; Ashton, W.T. ; Flanagan, K.L. ; Chen, T.B. ; O'Malley, S.S. ; Zingaro, G.J. ; Kivlighn, S.D. ; Siegl, P.K.S. ; Lotti, V.J. ; Chang, R.S.L. ; Greenlee, W.J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3741-3758.

97 Hickey, K.A. ; Rubanyi, G. ; Paul, R.J. ; Highemith, R.F. *Am. J. Physiol.* **1985**, *248*, C550-C556.

98 Kavanagh, M. *Implication potentielle du système endothéline dans la physiopathologie de la hernie diaphragmatique congénitale*, thèse de l'Université de Laval, Laval, **janvier 2004**, France.

99 Yanagisawa, M. ; Kurihara, H. ; Kimura, S. ; Tomobe, Y. ; Kobayashi, M. ; Mitsui, Y. ; Yazaki, Y. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Nature* **1988**, *332*, 411-415.

100 Inoue, A. ; Yanagisawa, M. ; Kimura, S. ; Kasuya, Y. ; Miyauchi, T. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 2863-2867.

101 Denault, J.B. ; Claing, A. ; D'Orléans-Juste, P. ; Sawamura, T. ; Kido, T. ; Masaki, T. ; Leduc, R. *FEBS Lett.* **1995**, *362*, 276-280.

102 (a) Arai, H. ; Hori, S. ; Aramori, I. ; Ohkubo, H. ; Nakanishi, S. *Nature* **1990**, *348*, 730-732.
(b) Sakurai, T. Yanagisawa, M. ; Takuma, Y. ; Miyazaki, H. ; Kimura, S. ; Goto, K. ; Masaki, T. *Nature* **1990**, *348*, 732-735.

103 Dussaule, J.C. ; Boffa, J.J. ; Tharaux, P.L. ; Fakhouri, F. ; Ardaillou, R. ; Chatziantoniou, C. *Actualités Néphrologiques*, ed.Flammarion Médecine-Sciences, **2000**.

104 Blakeney, J.S. ; Reid, R.C. ; Le, G.T. ; Fairlie, D.P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2960-3041.

105 Tayag, E.C. ; Jeng, A.Y. ; Savage, P. ; Lehmann, J.C. *Eur. J. Phatrmacol.* **1996**, *300*, 261-265.

106 Fukami, T. ; Nagase, T. ; Fujita, K. ; Hayama, T. ; Niiyama, K. ; Mase, T. ; Nakajima, S. ; Fukuroda, T. ; Saeki, T. , Nishikibe, M. , Ihara, M. ; Yano, M. ; Ishikawa, K. *J. Med Chem.* **1995**, *38*, 4309-4324.

107 Fukami, T. ; Yamakawa, T. ; Niiyama, K. ; Kojima, H. ; Amano, Y. ; Kanda, F. ; Ozaki, S. ; Fukuroda, T. ; Ihara, M. ; Yano, M. ; Ishikawa, K. *J. Med Chem.*

1996, *39*, 2313-2330..
108 Aramori, I. ; Nirei, H. ; Shoubo, M. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 127-131.
109 Okada, M. ; Nishikibe, M. *Cardiovascular Drug Rev.* **2002**, *20(1)*, 53-66.
110 Ishikawa, K. ; Ihara, M. ; Noguchi, K. ; Mase, T. ; Mino, N. ; Saeki, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 4892-4896.
111 Morishita, Y. ; Chiba, S. ; Tsukuda, E. *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 269-275.
112 Cody, W.L. ; He, J. X. ; Reily, M.D. ; Haleen, S. J. ; Walker, D. M. ; Reyner, E.L. ; Stewart, B.H. ; Doherty, A.M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2228-2240.
113 Ishizuka, N. ; Matsumura, K. ; Sakai, K. ; Fujimoto, M. ; Mihara, S. ; Yamamori, T. *J.Med. Chem.* **2005**, *45*, 2041-2055.
114 Wu, C. *Expert Opin. Ther. Patents* **2006**, *16(10)*, 1337-1345.
115 Wu, C. ; Decker, E.R. ; Blok, N. ; Bui, H. ; You, T.J. ; Wang, J. ; Bourgoyne, A.R. ; Knowles, V. ; Berens, K.L. ; Holland, G.W. ; Brock, T.A. ; Dixon, R.A.F *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1969-1986.
116 Takahashi, H. ; Ohtake, N. ; Sakamoto, T. ; Iino, T. ; Kawanishi, N. ; Nakamura, M. ; Yoshizumi, T. ; Niiyama, K. ; Ozaki, S. ; Okada, H. ; Kano, A. ; Takahashi, H. ; Ishii, Y. ; Okada, M. ; Saito, M. ; Sawazaki, Y. ; Hayama, T. ; Nishikibe, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1503-1507.
117 Geldern, T.W. ; Tasker, A.S. ; Sorensen, B.K. ; Winn, M. ; Szczepankiewicz, B.G. ; Dixon, D.B. ; Chiou, W.J. ; Wang, L. ; Wessale, J.L. ; Adler, A. ; Marsh, K.C. ; Nguyen, B. ; Opgenorth, T.J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3668-3678.
118 Mederski, W.W.K.R. ; Osswald, M. ; Dorsch, D. ; Christadler, M. ; Schmitges, C.J. ; Wilm, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 619-622.
119 Harada, H. ; Kazami, J. ; Watanuki, S. ; Tsuzuki, R. ; Sudoh, K. ; Fujimori, A. ; Tanaka, A. ; Tsukamoto, S. ; Yanagisawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49(5)*, 606-612.
120 Niiyama, K. ; Mase, T. ; Takahashi, H. ; Naya, A. ; Katsuki, K. ; Nagase, T. ; Ito, S. ; Hayama, T. ; Hisaka, A. ; Ozaki, S. ; Ihara, M. ; Yano, M. ; Fukuroda, T. ; Noguchi, K. ; Nishikibe, M. ; Ishikawa, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2461-2470.
121 Ramchandran, R. ; Sen, I. *Biochemistry* **1995**, *34*, 12645-12652.
122 Corradi, H.R. ; Schwager, S.L.U. ; Nchinda, A.T. ; Sturrock, E.D. ; Acharya, K.R. *J. Mol. Biol.* **2006**, *357*, 964-974.
123 Kasturi, S. ; Jabbar, A. ; Sen, G.C. ; Sen, I. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6228-6234.
124 Donoghue, M. ; Hsieh, F. ; Baronas, E. ; Godbout, K. ; Gosselin, M. ; Stagliano, N. ; Donovan, M. ; Woolf, B. ; Robison, K. ; Jeyaseelan, R. ; Breitbart, R.E. ; Acton, S. *Circ. Res.* **2000**, *87(5)*, E1-9.
125 Guy, J.L. ; Jackson, R.M. ; Acharya, K.R. ; Sturrock, E.D. ; Hooper, N.M. ; Turner, A.J. *Biochemistry* **2003**, *42*, 13185-13192.
126 Xu, D. ; Emoto, N. ; Giaid, A. ; Slaughter, C. ; Kaw, S. ; deWit, D. ; Yanagisawa, M. *Cell*. **1994**, *78*, 473-485.
127 Muller, L. ; Barret, A. ; Etienne, E. ; Meidan, R. ; Valdenaire, O. ; Corvol, P. ; Tongard, C. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278(1)*, 545-555.
128 Barnes, K. ; Brown, C. ; Turner, A.J. *Hyperyension* **1998**, *31*, 3-9.
129 Korth, P. ; Bohle, R.M. ; Corvol, P. ; Pinet, F. *J. Histochem. Cytochem.* **1999**, *47(4)*, 447-461.
130 Emoto, N. ; Yanagisawa, M. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270(25)*, 15262-15268.
131 Russell, F.D. ; Davenport, A.P. *Circ. Res.* **1999**, *84*, 891-896.
132 Hasegawa, H. ; Hiki, K. ; Sawamura, T. , Aoyama, T. , Okamoto, Y. ; Miwa, S. ; Shimohama, S. ; Kimura, J. Masaki, T. *FEBS Lett.* **1998**, *428*, 304-308.

133 Roques, B.P. *L'actualité chimique* **2003**, 85-90.
134 Ramanathan, N. ; Schwager, S.L.U. ; Sturrock, E.D. ; Acharya, K.R. *Nature* **2003**, *421*, 551-554.
135 (a) Oh, H. ; Kang, D.G. ; Kwon, J.W. , Kwon, T.O. ; Lee, S.Y. ; Lee, D.B. ; Lee, H.S. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27(12)*, 2035-2037.
(b) Loizzo, M.R. ; Said, A. ; Tundis, R. ; Rashed, K. ; Statti, G.A. ; Hufner, A. ; Menichini, F. *Phytother. Res.* **2007**, *21*, 32-36.
136 He, H.L. ; Chen, X.L. ; Sun, C.Y. ; Zhang, Y.Z. ; Zhou, B.C. *J. Pept. Sci.* **2006**, *12*, 726-733.
137 Fournié-Zaluski, M.C. ; Gonzalez, W. ; Turcaud, S. ; Pham, I. ; Roques, B.P. ; Michel, J.B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 4072-4076.
138 Turbanti, L. ; Cerbai, G. ; Di Bugno, C. ; Giorgi, R. ; Garzelli, G. ; Criscuoli, M. ; Renzetti, A.R. ; Subissi, A. ; Bramanti, G. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 699-707.
139 (a) Pascard, C. ; Guilheim, J. ; Vincent, M. ; Rémond, G. ; Portevin, B. ; Laubie, M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34(2)*, 663-669.
(b) Rao, D.R. ; Kankan, R.N. *Brevet GB2395195* **2004**.
140 Lagunin, A.A. ; Gomazkov, O.A. ; Filimonov, D.A. ; Gureeva, T.A. ; Dilakyan, E.A. ; Kugaevskaya, E.V. ; Elisseeva, Y.E. ; Solovyeva, N.I. ; Poroikov, V.V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3326-3332.
141 Tsurumi, Y. ; Fujie, K. ; Nishikawa, M. ; Kiyoto, S. ; Okuhara, M. *J. Antibiotics* **1994**, *48(2)*, 169-174.
142 Jeng, A.Y. ; De Lombaert, S. *Current Pharma. Design* **1997**, *3*, 597-614.
143 (a) Doggrell, S.A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2004**, *14(5)*, 655-665.
(b) Fink, C.A. ; Moskal, M. ; Firooznia, F. ; Hoyer, D. ; Symonsbergen, D. ; Wei, D. ; Qiao, Y. ; Savage, P. ; Beil, M.E. ; Trapani, A.J. ; Jeng, A.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2037-2039.
144 Wallace, E.M. ; Moliterni, J.A. ; Moskal, M.A. ; Neubert, A.D. ; Marcopulos, N. ; Stamford, L.B. ; Trapani, A.J. ; Savage, P. ; Chou, M. ; Jeng, A.Y. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1513-1523
145 Ahn, K. ; Sisneros, A.M. ; Herman, S.B. ; Pan, S.M. ; Hupe, D. ; Lee, C. ; Nikam, S. ; Cheng, X.M. ; Doherty, A.M. ; Schroeder, R.L. ; Haleen, S.J. ; Kaw, S. ; Emoto, N. ; Yanagisawa, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *243*, 184-190.
146 Lavecchia, G. *Bicycles hétéro-aromatiques azotés et oxygéno-azotés. Synthèse et évaluation pharmacologique*, thèse de l'Université d'Orléans, **24 octobre 2005**, France.
147 De Lombaert, S. ; Erion, M.D. ; Tan, J. ; Blanchard, L. ; El-Chehabi, L. ; Ghai, R.D. ; Sakane, Y. ; Berry, C. ; Trapani, A.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 498-511.
148 Coric, P. ; Turcaud, S. ; Meudal, H. ; Roques, B.P. ; Fournie-Zaluski, M.C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1210-1219.
149 Venugopal, J. *Expert Opin. Ther. Patents* **2003**, *13(9)*, 1389-1409.
150 Aulakh, G.K. ; Sodhi, R.K. ; Singh, M. *Life Sciences* **2007**, *81*, 615-639.
151 Jeng, A.Y. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, *7(11)*, 1283-1295.
152 De Lombaert, S. ; Blanchard, L. ; Stamford, L.B. ; Tan, J. ; Wallace, E.M. ; Satoh, Y. ; Fitt, J. ; Hoyer, D. ; Simonsbergen, D. ; Moliterni, J. ; Marcopoulos, N. ; Savage, P. ; Chou, M. ; Trapani, A.J. ; Jeng, A.Y. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 488-504.
153 Jeng, A.Y. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4(9)*, 1076-1081.
154 Inguimbert, N. ; Coric, P. ; Poras, H. ; Meudal, H. ; Teffot, F. ; Fournié-Zaluski, M.C. ; Roques, B.P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1477-1486.

155 Daull, P. ; Benrezzak, O. ; Arsenault, D. ; Pheng, L.H. ; Blouin, A. ; Cayer, J. ; Beaudoin, M. ; Belleville, K. ; Sirois, P. ; Nantel, F. ; Jeng, A.Y. ; Battistini, B. *Am. J. Hypertension* **2005**, *18*, 1606-1613.
156 Dive, V. ; Jullien, N. ; Scalbert, E. ; Yiotakis, A. ; Makaritis, A. *Brevet WO2006092495* **2006** ; *Chem. Abstr.* 2006, 145 : 315104.
157 Hirschmann, R. ; Yager, K.M. ; Taylor, C.M. ; Witherington, J. ; Sprengeler, P.A. ; Phillips, B.W. ; Moore, W. ; Smith, A.B. III *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8177-8190.
158 Smith, A. B. ; Yager, K. M. ; Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10879-10888.
159 Slagle, J.D. ; Huang, T.T.S. ; Franzus, B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3526-3530.
160 Xu, Y. ; Flavin, M.T. ; Xu, Z.Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7697-7701.
161 Uenishi, J. ; Hamada, M. ; Aburatani, S. ; Matsui, K. ; Yonemitsu, O. ; Tsukube, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6781-6789.
162 Schrader, T. ; Kober, R. ; Steglich, W. *Synthesis* **1986**, 372-375.
163 Olah, G.A. ; Ohannesian, L. ; Arvanaghi, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3856-3857.
164 Benayoud, F. ; de Mendonca, D.J. ; Digits, C.A. ; Moniz, G.A. ; Sanders, T.C. ; Hammond, G.B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5159-5164.
165 Texier-Boullet, F. ; Foucaud, A. *Synthesis* **1982**, 165-166.
166 Pudovik, A.N. ; Konovalova, I.V. *Synthesis* **1979**, 81-96.
167 Kobayashi, Y. ; William, A.D. ; Tokoro, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7903-7906.
168 Bird, J. ; De Mello, R.C. ; Harper, G.P. ; Hunter, D.J. ; Karran, E.H. ; Markwell, R.E. ; Miles-Williams, A.J. ; Rahman, S.S. ; Ward, R.W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 158-169.
169 (a) Sardarian, A.R. ; Kaboudin, B. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 543.
(b) Sardarian, A.R. ; Kaboudin, B. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 2543.
170 Kurkin, A.V. ; Nesterov, V.V. ; Karchava, A.V. ; Yurovskaya, M.A. *Chem. Het. Comp.* **2003**, *39*, 1466-1476.
171 Chambers, J.J. ; Kurrasch-Orbaugh, D.M. ; Parker, M.A. ; Nichols, D.E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1003-1010.
172 Alonso, E. ; Alonso, E. ; Solis, A. ; del Pozo, C. *Synlett* **2000**, 698-700.
173 Katritzky, A. R. ; Kirichenko, N. ; Rogovoy, B. V. ; He, H. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9088-9092.
174 Geary, X. ; Underiner, T.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *20*, 2165-2170.
175 Flynn, G.A. ; Giroux, E.L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1757-1758.
176 (a) Darrell Berlin, K. ; Taylor, H.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3862-3866.
(b) Darrell Berlin, K. ; Hellwege, D.M. ; Nagabhushanam, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1265-1267.
177 Zacharie, B. ; Connoly, T.P. ; Penney, C.L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7072-7074.
178 Quagliato, D.A. ; Andrae, P.M. ; Matelan, E.M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5037-5042.
179 Cava, M.P. ; Afzali, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1553-1556.
180 Winchell, A.N. *The Optical Properties of Organic Compounds*, ed. Academic Press, New York, **1954**, 47.
181 Pascard, C. ; Guilheim, J. ; Vincent, M. ; Rémond, G. ; Portevin, B. ; Laubie, M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 663-669.
182 (a) Olah, G.A. ; Narang, S.C. ; Salem, G.F. ; Gupta, B.G.B. *Synthesis* **1981**, 142.
(b) Blackburn, G.M. ; Ingleson, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1980**, 1150.
183 Han, S. ; Moore, R.A. ; Viola, R.E. *Synlett* **2003**, *6*, 845-846.
184 Jursic, B.S. ; Stevens, E.D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2203-2210.

185 Jursic, B.S. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 655-657.
186 (a) Koide, K. ; Finkelstein, J.M. ; Ball, Z. ; Verdine, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 398-408.
(b) Barnick, J.W.F.K. ; Van der Baan, J.L. ; Bickelhaupt, F. *Synthesis* **1979**, 787-788.
187 Srivastava, P.C. ; Guyer, C.E. ; Knapp, F.F. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1081-1084.
188 Jursic, B.S. ; Neumann, D.M. ; Bowdy, K.L. ; Stevens, E.D. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 233-246.
189 Abdel-Magid, A.F. ; Carson, K.G. ; Harris, B.D. ; Maryanoff, C.A. ; Shah, R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
190 Cimarelli, C. ; Giuli, S. ; Palmieri, G. *Tet. Assym.* **2006**, *17*, 1308-1317.
191 (a) Chandrakumar, N.S. ; Yonan, P.K. ; Stapelfeld, A. ; Savage, M. ; Rorbacher, E. ; Contreras, P.C. ; Hammond, D. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 223-233.
(b) Haemers, T. ; Wiesner, J. ; Busson, R. ; Jomaa, H. ; Van Calenbergh, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3856-3863.
192 (a) Berteina, S. ; De Mesmaeker, A. ; Wendeborn, *Synlett*, **1999**, 1121-1123.
(b) Cimarelli, C. ; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5557-5563.
193 Pizarro, N. ; De la Torre, R. ; Farre, M. ; Segura, J. ; Llebaria, A. ; Joglar, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1085-1092.
194 (a) Jursic, B.S. ; Neumann, D.M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8435-8439.
(b) Morgan, L.R. ; Jursic, B.S. ; Hooper, C.L. ; Neumann, D.M. ; Thangaraj, K. ; Le Blanc, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3407-3411.
195 (a) Lee, S.H. ; Matsushita, H. ; Clapham, B. ; Janda, K.D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3439-3443.
(b) Murphy, J.A. ; Tripoli, R. ; Khan, T.A. ; Mali, U.W. *Org. Lett.* **2005**, *7(15)*, 3287-3289.
196 Meanwell, N. A. ; Roth, H. R. ; Smith, E. C. R ; Wedding, D. L. ; Kim Wright, J. J. ; Stuart Fleming, J. ; Gillespie, E. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2906-2916.
197 Murkin, A.S. ; Tanner, M.E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8389-8394.
198 Valls, N. ; Lopez-Canet, M. ; Vallribera, M. ; Bonjoch, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3446-3460.
199 Haigh, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3177.
200 (a) Ikemoto, N. ; Tellers, D.M. ; Dreher, S.D. ; Liu, J. ; Huang, A. ; Rivera, N.R. ; Njolito, E. ; Hsiao, Y. ; McWilliams, J.C. ; Williams, J.M. ; Armstrong, J.D.III , Sun, Y. ; Mathre, D.J. ; Grabowski, E.J.J. ; Tillyer, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3048-3049.
(b) Hussaini, S.R. ; Moloney, M.G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2600-2615.
201 Wabnitz, T.C. ; Yu, J.Q. ; Spencer, J.B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493.
202 Wu, Z. ; Minhas, G.S. ; Wen, D. ; Jiang, H. ; Chen, K. ; Zimniak, P. ; Zheng, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3282-3294.
203 Srivastava, P.C. ; Guyer, C.E. ; Knapp, F.F. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1081-1084.
204 Breyholz, H.J. ; Schäfers, M. ; Wagner, S. ; Höltke, C. ; Faust, A. ; Rabeneck, H. ; Levkau, B. ; Schober, O. ; Kopka, K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3400-3409.
205 Pearson, A.J. ; Mesaros, E.F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2001-2004.
206 Hiroi, K. ; Suzuki, Y. ; Abe, I. ; Hasegawa, Y. ; Suzuki, K. *Tetrahedron Assymetry* **1998**, *9*, 3797-3817.
207 Blicke, F.F. ; Zienty, M.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63(11)*, 2991-2993.
208 Meusel, M. ; Ambrozak, A. ; Hecker, T.K. ; Gütschow, M. *J. Org. Chem.*, **2003**,

68, 4684-4692.

209 Garnier, E. ; Audoux, J. ; Pasquinet, E. ; Suzenet, F. ; Poullain, D. ; Lebret, B. ; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809-7815.

210 Davis, F.A. ; Wu, Y. ; Yan, H. ; McCoull, W. ; Prasad, K.R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419.

211 Aigner, R. ; Kappe,T. *J.Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 1105-1109.

212 Ware, E. *The Chemistry of the hydantoïns* **1949**, 403-470.

213 Shi, Q. ; Ornstein, P.L. ; Briner, K. ; Richardson, T.I. ; Arnold, M.B. ; Backer, R.T. ; Buckmaster, J.L. ; Canada, E.J. ; Doecke, C.W. ; Hertel, L.W. ; Honigschmidt, N. ; Hsiung, H.M. ; Husain, S. ; Kuklish, S.L. ; Martinelli, M.J. ; Mullaney, J.T. ; O'Brien, T.P. ; Reinhard, M.R. ; Rothhaar, R. ; Shah, J. ; Wu, Z. ; Xie, C. ; Zgombick, J.M. ; Fisher, M.J. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 2341-2346.

214 Emtenas, H. ; Soto, G. ; Hultgren, S.J. ; Marshall, G.R. ; Almqvist, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2065-2067.

215 Tordeux, M. ; Marival-Hodebar, L. ; Pouet, M.J. ; Halle, J.C. ; Wakselman, C. *Journal Fluorine Chemistry* **2001**, *111*, 147-152.

216 Yang, S. ; Jen, S.J. ; Hsu, M.F. ; Wu, J.D. ; Tseng, C.T.K. ; Liu, Y.F. ; Chen, H.C. ; Kuo, C.W. ; Wu, C.S. ; Chang, L.W. ; Chen, W.C. ; Liao, S.Y. ; Chang, T.Y. ; Hung, H.H. ; Shr, H.L. ; Liu, C.Y. ; Huang, Y.A. ; Chang, L.Y. ; Hsu, J.C. ; Peters, C.J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4971-4980.

217 Nakamura, T. ; Tsuji, T. ; Iio, Y. ; Miyazaki, S. ; Takemoto, T. ; Nishi, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 2781-2792.

218 Teng, X. ; Degterev, A. ; Jagtap, P. ; Xing, X. ; Choi, S. ; Denu, R. ; Yuan, J. ; Cuny, G.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5039-5044.

219 Dominguez, C. ; Prieto, L. ; Valli, M.J. ; Massey, S.M. ; Bures, M. ; Wright, R.A. ; Johnson, B.G. ; Andis, S.L. ; Kingston, A. ; Schoepp, D.D. ; Monn, J.A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3605-3612.

220 (a) Mann, S. ; Carillon, S. ; Breyne, O. ; Marquet, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 439-450.
(b) Faghihi, K. ; Zamani, K. ; Mirsamie, A. ; Sangi, M.R. *European Polymer Journal* **2003**, *39*, 247-254.

221 Smith, A.B. III ; Charnley, A.K. ; Mesaros, E.F. ; Kikuchi, O. ; Wang, W. ; Benowitz, A. ; Chu, C.L. ; Taylor, L. ; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 399-402.

ANNEXES

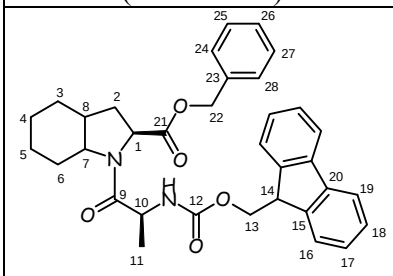
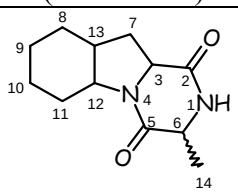
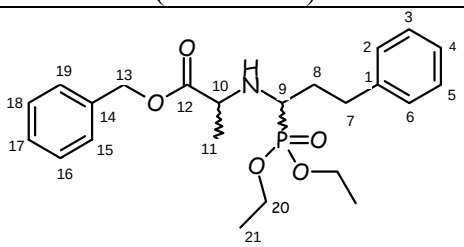
PARTIE 1

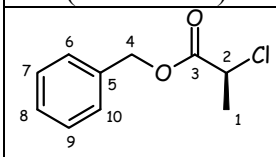
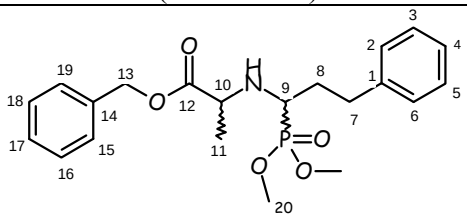
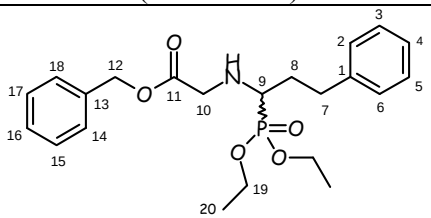
Produit **1** (Schéma 12)	Produit **2** (Schéma 14)	Produit **3** (Schéma 16)	Produit **4** (Schéma 16)
$C_9H_6BrNO_2$ M = 240,05 g.mol^{-1}	$C_{13}H_{16}NO_5P$ M = 297,24 g.mol^{-1}	$C_6H_{12}F_3O_6PS$ M = 300,19 g.mol^{-1}	$C_{15}H_{24}NO_5P$ M = 329,34 g.mol^{-1}

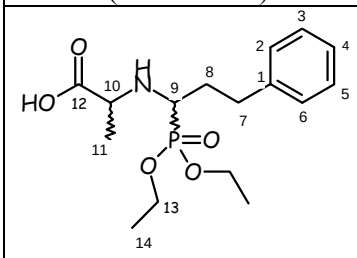
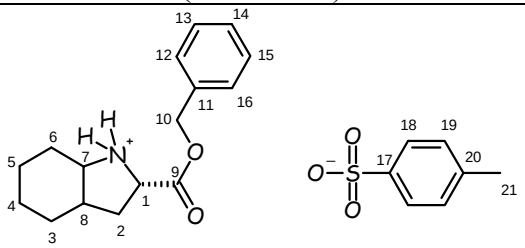
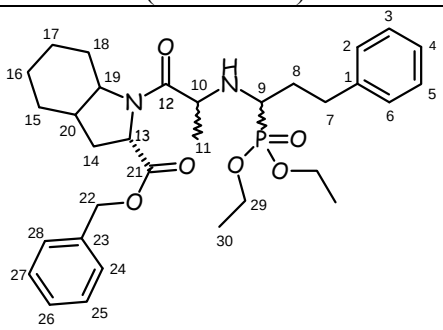
Produit **5** (Schéma 19)	Produit **6** (Schéma 19)	Produit **7** (Schéma 20)	Produit **8** (Schéma 20)
$C_9H_6O_6$ M = 130,15 g.mol^{-1}	$C_9H_4F_2O$ M = 166,13 g.mol^{-1}	$C_{13}H_{17}O_4P$ M = 268,25 g.mol^{-1}	$C_{11}H_{13}O_4P$ M = 240,19 g.mol^{-1}

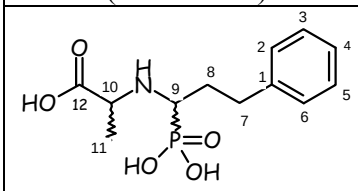
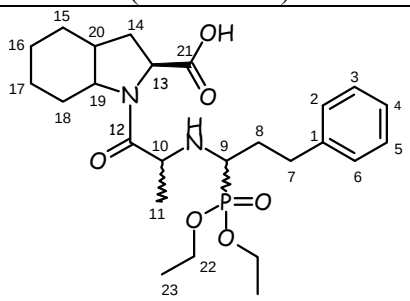
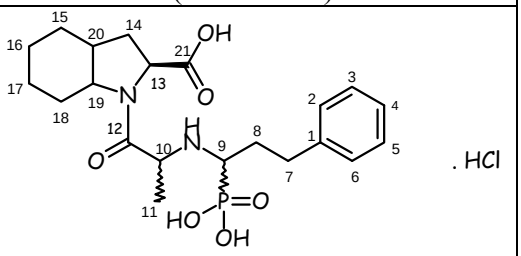
Produit **9** (Schéma 21)	Produit **10** (Schéma 21)	Produit **11** (Schéma 27)
$C_{20}H_{23}O_6PS$ M = 422,43 g.mol^{-1}	$C_{18}H_{19}O_6PS$ M = 394,38 g.mol^{-1}	$C_{12}H_{12}F_3NO_3$ M = 275,23 g.mol^{-1}

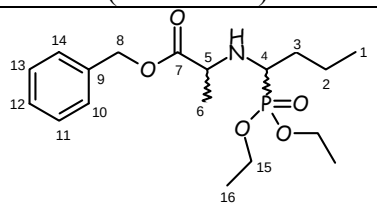
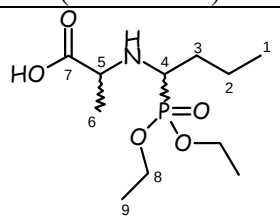
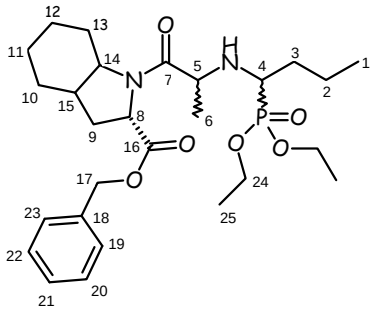
Produit **12** (Schéma 36)	Produit **13** (Schéma 38)	Produit **14** (Schéma 41)	Produit **15** (Schéma 47)
$C_{23}H_{28}NO_5P$ M = 429.46 g.mol^{-1}	$C_{13}H_{21}O_4P$ M = 272,28 g.mol^{-1}	$C_{13}H_{22}NO_3P$ M = 271,30 g.mol^{-1}	$C_{24}H_{34}N_2O_5$ M = 430,55 g.mol^{-1}

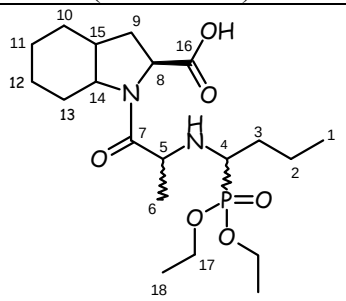
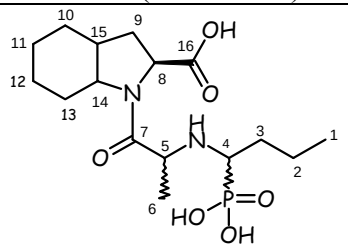
Produit **16** (Schéma 47)	Produit **17** (Schéma 47)	Produit **18** (Schéma 50)
 $C_{34}H_{36}N_2O_5$ M = 552,68 g.mol^{-1}	 $C_{12}H_{18}N_2O_2$ M = 222,29 g.mol^{-1}	 $C_{23}H_{32}NO_5P$ M = 433,49 g.mol^{-1}

Produit **19** (Schéma 51)	Produit **20** (Schéma 52)	Produit **21** (Schéma 53)
 $C_{10}H_{11}ClO_2$ M = 198,65 g.mol^{-1}	 $C_{21}H_{28}NO_5P$ M = 405,43 g.mol^{-1}	 $C_{22}H_{30}NO_5P$ M = 419,46 g.mol^{-1}

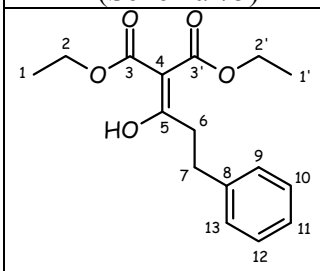
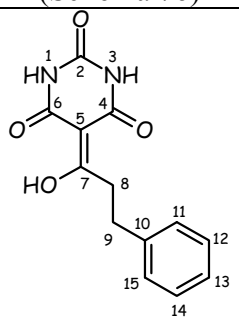
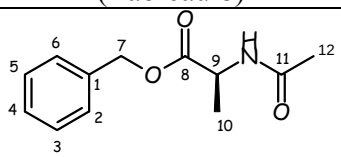
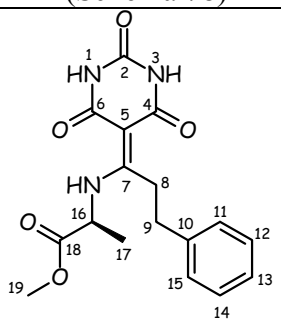
Produit **22** (Schéma 56)	Produit **23** (Schéma 58)	Produit **24** (Schéma 59)
 $C_{16}H_{26}NO_5P$ M =343,46 g.mol^{-1}	 $C_{23}H_{29}NO_5S$ M = 431,56 g.mol^{-1}	 $C_{32}H_{45}N_2O_6P$ M = 584,70 g.mol^{-1}

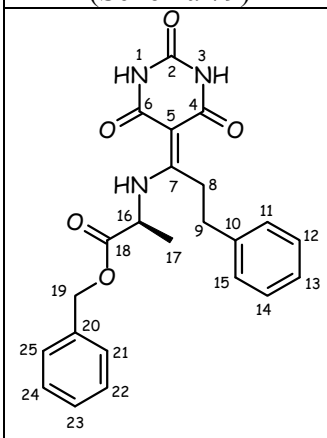
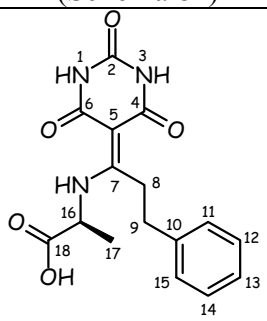
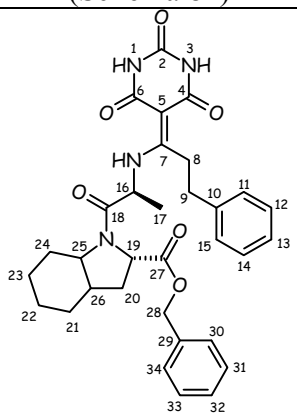
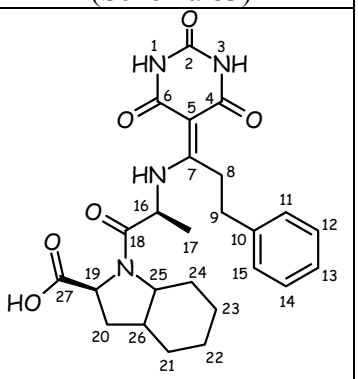
Produit **25** (Schéma 61)	Produit **26** (Schéma 63)	Produit **27** (Schéma 66)
 $C_{12}H_{18}NO_5P$ M =287,25 g.mol^{-1}	 $C_{25}H_{39}N_2O_6P$ M = 494,57 g.mol^{-1}	 . HCl $C_{21}H_{31}N_2O_6P$ M = 438,46 g.mol^{-1}

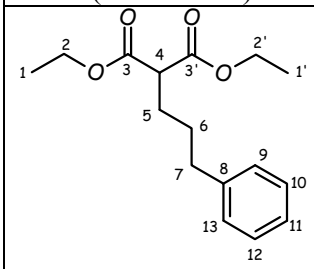
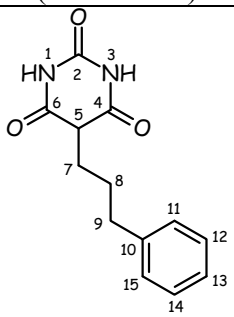
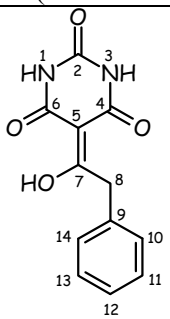
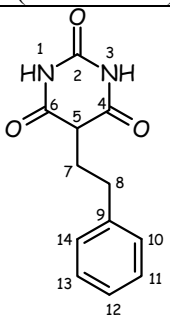
Produit **28** (Schéma 68)	Produit **29** (Schéma 69)	Produit **30** (Schéma 70)
 $C_{18}H_{30}NO_5P$ M = 371,42 g.mol^{-1}	 $C_{11}H_{24}NO_5P$ M =281,29 g.mol^{-1}	 $C_{27}H_{43}N_2O_6P$ M = 522,63 g.mol^{-1}

Produit **31** (Schéma 72)	Produit **32** (Schéma 72)
 $C_{20}H_{37}N_2O_6P$ M = 432,50 g.mol^{-1}	 . HCl $C_{16}H_{29}N_2O_6P$ M = 376,39 g.mol^{-1}

PARTIE 2

Produit **33** (Schéma 75)	Produit **34** (Schéma 76)	Produit **35** (Tableau 8)	Produit **36** (Schéma 78)
 $C_{16}H_{20}O_5$ M = 292,33 g.mol^{-1}	 $C_{13}H_{12}N_2O_4$ M = 260,25 g.mol^{-1}	 $C_{12}H_{15}NO_3$ M = 221,26 g.mol^{-1}	 $C_{17}H_{19}N_3O_5$ M = 345,36 g.mol^{-1}

Produit **37** (Schéma 79)	Produit **38** (Schéma 81)	Produit **39** (Schéma 82)	Produit **40** (Schéma 83)
 $C_{23}H_{23}N_3O_5$ M = 421,46 g.mol^{-1}	 $C_{16}H_{17}N_3O_5$ M = 331,33 g.mol^{-1}	 $C_{32}H_{36}N_4O_6$ M = 572,67 g.mol^{-1}	 $C_{25}H_{30}N_4O_6$ M = 482,54 g.mol^{-1}

Produit **41** (Schéma 87)	Produit **42** (Schéma 87)	Produit **43** (Schéma 91)	Produit **44** (Schéma 93)
 $C_{16}H_{22}O_4$ M = 278,35 g.mol^{-1}	 $C_{13}H_{14}N_2O_3$ M = 246,27 g.mol^{-1}	 $C_{12}H_{10}N_2O_4$ M = 246,22 g.mol^{-1}	 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ M = 232,24 g.mol^{-1}

Produit **45** (Schéma 93)	Produit **46** (Schéma 94)	Produit **47** (Schéma 95)	Produit **48** (Schéma 97)
$C_{15}H_{20}O_4$ M = 264,32 g.mol^{-1}	$C_{12}H_{11}BrN_2O_3$ M = 311,14 g.mol^{-1}	$C_{17}H_{22}N_4O_3$ M = 330,39 g.mol^{-1}	$C_{15}H_{19}BrO_4$ M = 343,22 g.mol^{-1}

Produit **49** (Schéma 100)	Produit **50** (Schéma 103)	Produit **51** (Schéma 105)
$C_{12}H_{12}N_2O_3$ M =232,24 g.mol^{-1}	$C_{13}H_{19}NO_3$ M = 237,30 g.mol^{-1}	$C_{31}H_{40}N_2O_5$ M = 520,67 g.mol^{-1}

Produit **52** (Schéma 105)	Produit **53** (Schéma 107)	Produit **54** (Schéma 109)	Produit **55** (Schéma 110)
$C_{24}H_{34}N_2O_5$ M = 430,55 g.mol^{-1}	$C_{10}H_7N_3O_2$ M = 233,18 g.mol^{-1}	$C_{11}H_{12}N_2O_2$ M =204,23 g.mol^{-1}	$C_{16}H_{20}N_2O_4$ M =304,35 g.mol^{-1}

Elaboration de nouveaux inhibiteurs mixtes ECA/ ECE pour le traitement de l'hypertension

RESUME :

Les inhibiteurs mixtes de l'ECE et de l'ECA constituent une classe thérapeutique originale qui intervient dans la régulation de l'hémodynamique, en bloquant en amont la production de puissants vasoconstricteurs tels que l'angiotensine II et l'endothéline-1. Ces deux peptides sont générés, respectivement, grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et de l'endothéline-1. En inhibant leur action, les agents thérapeutiques mixtes récents (1970) prennent ainsi une part importante dans le traitement de l'hypertension.

Le premier type d'inhibiteurs porte un groupement phosphoré qui se lie au zinc présent dans le site actif de l'enzyme. Ces composés peptidiques, qui possèdent une certaine stéréochimie, ont été synthétisés *via* des réactions de substitution, de couplage peptidique et d'hydrogénolyse. Les premiers résultats pharmacologiques montrent que seule une activité vis à vis de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est décelée.

La seconde partie de ce travail présente la synthèse de dérivés cycliques, constitués de cinq ou six chaînons, et qui assurent une chélation au zinc grâce aux groupements carbonyles. Ces molécules sont obtenues en fonctionnalisant l'acide barbiturique ainsi que l'hydantoïne. Grâce à des réactions d'acylation et d'alkylation notamment, un premier composé final a pu être généré mais son inhibition, testée sur l'ECA, est encore faible et nécessite des modulations pour converger vers une activité mixte.

MOTS-CLES :

Inhibiteurs mixtes, enzyme de conversion de l'angiotensine II, enzyme de conversion de l'endothéline-1, hypertension, phosphonate, 2,4,6-trioxopyrimidine, imidazolidine-2,4-dione.

Design of new ACE/ ECE dual inhibitors for the treatment of hypertension

ABSTRACT :

ECE and ACE dual inhibitors form an original therapeutical class which act on the hemodynamic regulation, by blocking upstream the production of powerful vasoconstrictors such as angiotensin II and endothelin-1. These two peptides are generated thanks to the angiotensin II and endothelin-1 converting enzyme, respectively. Recent dual therapeutical agents (70's) revealed to inhibit their action and have taken an important place in the treatment of hypertension.

The first type of inhibitors bears a phosphorus-containing group which binds to the zinc atom in the active site of the enzyme. These peptidic compounds, which have a certain stereochemistry, have been synthesized via substitution, peptidic coupling and hydrogenolysis reactions. The first pharmaceutical results exhibited a selective activity towards the angiotensin converting enzyme.

The second part of this work presents the synthesis of 5- or 6-membered cyclic derivatives which provide a chelation to the zinc thanks to carbonyl groups. These molecules have been obtained through the fonctionnalisation of barbituric acid and also hydantoin. Particularly after performing acylation and alkylation reactions, a first final compound was isolated but its inhibition towards ACE showed to be weaker than expected and need modulations to afford a dual activity.

KEY WORDS :

Dual inhibitors, angiotensin II converting enzyme, endothelin-1 converting enzyme, hypertension, phosphonate, 2,4,6-trioxopyrimidine, imidazolidine-2,4-dione.

DISCIPLINE :

Chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)-Université d'Orléans
Rue de Chartres, BP 6759
45067 Orléans cedex 2 - France