

UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE 3 MPL

Année 2012

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Synthèse de nouveaux composés hydroxy-bisphosphoniques  
ciblant le système osseux, à potentialité anti-inflammatoire :  
Étude d'une nouvelle méthode de synthèse de dérivés hydroxy-  
bisphosphonates

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Chimie Fine

Spécialité : Chimie Organique

*Présentée  
et soutenue publiquement par*

**Sameh AOUN**

*Le 12 Novembre 2012, devant le jury ci-dessous*

Rapporteurs	M <sup>me</sup> RENOUX Brigitte, <i>Chercheur CRI- CNRS – Université de Poitiers</i> M. JAFFRES Paul-Alain, <i>Professeur – Université de Brest UBO</i>
Examineurs	M <sup>me</sup> BESTEL-BERQUE Isabelle, <i>Professeur – Université de Bordeaux</i> M <sup>me</sup> DUFLOS Muriel, <i>Professeur – Université de Nantes</i> M <sup>me</sup> MATHÉ-ALLAINMAT Monique, <i>Chercheur CRI - Université de Nantes</i> M. LEBRETON Jacques, <i>Professeur - Université de Nantes</i>
Membre invité	M <sup>me</sup> REDINI Françoise, <i>Chercheur DR INSERM – Université de Nantes</i>
Président du Jury	M <sup>me</sup> DUFLOS Muriel, <i>Professeur – Université de Nantes</i>

*Directeur de thèse : M<sup>me</sup> MATHÉ-ALLAINMAT Monique*

*Co-Directeur de thèse : M. LEBRETON Jacques*



# Remerciements

Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du laboratoire CEISAM (Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation) de l'Université de Nantes dirigé par M. Bruno BUJOLI que je remercie pour m'avoir accueillie au sein de l'UMR 6230.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme Brigitte RENOUX, Chargée de Recherche à l'Université de Poitiers, et à M. Paul-Alain JAFFRES, Professeur à l'Université de Brest UBO, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je remercie également Mme Isabelle BESTEL-BERQUE, Professeur à l'Université de Bordeaux, Mme Muriel DUFLOS, Professeur de l'Université de Nantes ainsi que Mme Françoise REDINI, Chercheur INSERM de l'Université de Nantes, pour avoir accepté de prendre part à ce jury.

Je remercie tout particulièrement Mme Monique MATHE-ALLAINMAT, Chargée de Recherche à l'Université de Nantes, pour m'avoir encadrée durant ces trois années de thèse. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ta compréhension. J'ai apprécié en toi non seulement tes qualités professionnelles (culture scientifique, rigueur, exigence...) mais aussi tes valeurs humaines. Merci pour tout.

Je tiens à remercier vivement M. Jacques LEBRETON, Professeur à l'Université de Nantes, pour m'avoir co-encadrée pour mener à bien ce travail de thèse. Je te remercie pour ta confiance, ta disponibilité, ton écoute et ta bonne humeur. Je te remercie également pour tes encouragements et tes conseils qui m'ont beaucoup aidée à remonter la pente quand j'en avais vraiment besoin.

Je souhaite également remercier M. Fabrice DENES, Maître de Conférences à l'Université de Nantes, pour sa gentillesse et sa sympathie. Je te remercie aussi pour ton humour et ta bonne humeur. Te côtoyer tous les jours et travailler en équipe avec toi étaient pour moi un énorme plaisir.

Un grand merci à tous les membres de l'équipe LEBRETON que j'ai côtoyés au cours de cette thèse :

Esma MAOUGAL, collègue de travail et également complice et confidente, merci pour ta gentillesse intarissable ! Je te souhaite bon courage pour la soutenance et je ferai de mon mieux pour être là le jour J !

Laurence ARZEL, merci pour tes conseils en masse, ta sympathie et ta contribution à la bonne ambiance de l'équipe !

Nicolas ZIMMERMANN, Romain BENETEAU, Clément BERTHONNEAU, Romy VOMIANDRY et Romaric LENK. Je vous A-DO-RE! J'ai énormément apprécié vous côtoyer tous les jours et travailler avec vous en équipe...Merci pour cette bonne ambiance et bon courage pour la suite !

A tous les thésards de l'unité que j'ai côtoyés au cours de cette thèse :

Christophe AUBE, merci pour tes conseils, ta complicité, nos discussions et les moments inoubliables qu'on a partagés ensemble !

Pierre VIAUD, Martina SANDRONI, Julien WARNAN, Ludovic FAVEREAU, Anh NGO, Sandra MOREIRA, Mariane AUDO, Ouassila SELAIMIA, Caroline BALLETT, Adrien FAUCON, Yoan BRISSONNET et Vincent CORCE...

Merci pour tous ces bons moments qu'on a partagés ensemble !

Merci aux membres de l'unité que j'ai côtoyés au cours de cette thèse :

Arnaud BERLIN, Virginie SYLVESTRE (pour tes précieux conseils en RMN), Julie HEMEZ (pour ton aide à analyser mes produits en masse), Anne-Marie BROSSARD (pour m'avoir aidée à analyser mes premiers échantillons en Infrarouge et aussi pour les moments qu'on a partagés toutes les deux à distribuer le petit matériel), Stéphane GUERIN (pour ta disponibilité et m'avoir secourue pour résoudre mes problèmes d'informatique !), Nathalie Glinel-Resson (pour ta sympathie et ton investissement pour le renouvellement de mes papiers...), Valérie FARGEAS (pour ta bonne humeur et les diverses discussions qu'on a eues ensemble), Karine JULIENNE (pour tes précieux conseils et ton encadrement lors de mon monitorat), Françoise ZAMMATIO, Louis RYO, Erwan LE GROGNEC, Sylvain COLLET, Yann PELLEGRIN, André GUINGANT, Aurélien PLANCHAT, Jean-Paul QUINTART, Clémence QUEFFELEC, F-X FELPIN, Isabelle LOUVET, Danielle HEMION, Eléna ISHOW, David DENIAUD, Virginie BLOT, Pascal JANVIER, Isabelle BEAUDET ....

A tous mes amis, merci pour les moments de joie et de détente qu'on a passés ensemble. Je n'ai pas été très disponible durant ces trois dernières années. Le changement est pour bientôt !

A ma famille, je ne trouve pas les mots adéquats pour vous exprimer la profondeur de mes sentiments et de ma gratitude, mais je vais essayer de faire au mieux :

Papa, merci pour ton soutien et tes conseils en or. J'espère avoir été à la hauteur de ta confiance.

Maman, merci pour ta disponibilité, ton écoute et ton dévouement. Merci d'être toujours là pour moi malgré l'éloignement.

Samia, merci tout simplement de t'avoir comme grande sœur. Tes conseils et ton dévouement sont à jamais gravés dans ma mémoire.

Sami, merci grand frère de ton soutien et de « ta présence ». Ton soutien m'a beaucoup apporté.

Firas, Lilia et Sélima, quelle chance de vous avoir comme neveux et de vous « voir » grandir!

Merci d'animer mes vacances avec vos blagues et vos petites chamailleries!

Bilel, tu as partagé mes moments de joie, mes peines, mes hauts et mes bas. Tu étais le seul à être « physiquement » près de moi. Merci pour ton soutien et ton amour.

A ma grand-mère, que ton âme repose en paix...Tu me manques terriblement et tu me manqueras toujours...



# Liste des abréviations et acronymes

<b>adam</b>	adamantane
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>AIS</b>	Anti-inflammatoire stéroïdien
<b>APTS</b>	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
<b>Ar</b>	(Aromatic) aromatique(s)
<b>Bn</b>	Benzyle
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
<b>Bp</b>	(Boiling point) point d'ébullition
<b>BP</b>	Bisphosphonate
<b>C</b>	Concentration (ou charbon dans le cas de Cu/C)
<b>calcd</b>	(calculated) calculé
<b>cat</b>	catalyseur
<b>CatBH</b>	Catécholborane
<b>CatOH</b>	Catéchol
<b>CI</b>	(Chemical ionization) ionisation chimique
<b>COX</b>	Cyclo-oxygénase
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
<b>DCC</b>	Dicyclohexylcarbodiimide
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DIPEA</b>	di- <i>iso</i> -propyléthylamine
<b>DMAP</b>	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>EDA</b>	Ethylène diamine
<b>EI</b>	(Electronic ionization) ionisation électronique
<b>EP</b>	Ether de pétrole
<b>eq ou equiv.</b>	équivalent(s)
<b>ESI</b>	(Electrospray ionization) ionisation en électrospray
<b>GC</b>	(Gas chromatography) Chromatographie en phase gazeuse
<b>h</b>	(hour(s)) heure(s)
<b>HA</b>	Hydroxyapatite
<b>HBP</b>	Hydroxy-bisphosphonate ou hydroxy-bisphosphonique

<b>HMDS</b>	Hexaméthylidisilylamide
<b>HOBT</b>	Hydroxybenzotriazole
<b>HPLC</b>	(High pressure liquid chromatography) Chromatographie en phase liquid haute pression
<b>HRMS</b>	(High resolution mass spectrometry) spectrométrie de masse haute résolution
<b>IC<sub>50</sub></b>	(50% inhibition concentration) concentration inhibitrice à 50%
<b>IR</b>	Infrarouge
<b>j</b>	jour(s)
<b>KHMDS</b>	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
<b>LiHMDS</b>	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<b>min</b>	minute(s)
<b>Mp</b>	(Melting point) point de fusion
<b>MS</b>	(Mass spectrometry) spectrométrie de masse
<b>NaHMDS</b>	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
<b>NMR</b>	(Nuclear magnetic resonance) résonance magnétique nucléaire
<b>P</b>	(Pressure) pression
<b>PE</b>	(Petroleum ether) éther de pétrole
<b>PR</b>	Polyarthrite rhumatoïde
<b>q</b>	quatenaire
<b>Quant.</b>	Quantitatif
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>rt</b>	(retention time) temps de rétention
<b>Sol.</b>	Solution
<b>T</b>	Température
<b>TA</b>	Température ambiante
<b>TBD</b>	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
<b>TBS</b>	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyle
<b>TFA</b>	(Trifluoroacetic acid) acide trifluoroacétique
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TLC</b>	(Thin layer chromatography) chromatographie sur couche mince
<b>TMS</b>	(Trimethylsilyl) triméthylsilyle
<b>Tr</b>	Triazole
<b>UV</b>	Ultra-violet

# Sommaire

<b>Sommaire.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>Chapitre 1 : Les bisphosphonates, des agents efficaces pour cibler le système osseux.....</b>	<b>7</b>
<b>A. Le tissu osseux humain .....</b>	<b>7</b>
I. Organisation du tissu osseux.....	7
I.1. Matrice extracellulaire osseuse .....	8
I.1.1. Matrice minérale .....	8
I.1.2. Matrice organique .....	8
I.2. Les cellules osseuses .....	8
I.2.1. Les ostéoblastes.....	9
I.2.2. Les ostéoclastes.....	9
I.2.3. Les ostéocytes .....	11
I.2.4. Les cellules bordantes .....	11
II. Le remodelage osseux.....	11
II.1. Définition.....	11
II.2. Les différentes phases du remodelage osseux .....	12
<b>B. Les bisphosphonates .....</b>	<b>15</b>
I. Historique.....	15
II. Relation entre la structure et l'activité des bisphosphonates .....	16
II. 1. Action physico-chimique des BPs .....	16
II.2. Action cellulaire.....	17
II.2.1. Différentes générations des BPs .....	18
II.2.2. Mécanismes d'action cellulaire des BPs.....	19
II.2.2.1. Les BPs non azotés, analogues cytotoxiques de l'ATP .....	20
II.2.2.2. Les BPs azotés, des inhibiteurs puissants de la voie du mévalonate .....	22
III. Propriétés pharmacocinétiques .....	24
<b>C. Utilisation des bisphosphonates en médecine.....</b>	<b>26</b>
I. Le traitement de pathologies osseuses .....	26
I. 1. L'ostéoporose.....	26
I.2. La maladie de Paget .....	27
I.3. Les tumeurs osseuses .....	28
II. Le traitement de maladies parasitaires.....	29
III. La détoxification de métaux toxiques.....	30
III.1. Exemples de métaux toxiques .....	30
III.1.1. Le fer .....	30
III.1.2. Le cuivre.....	30
III.1.3. L'aluminium.....	31
III.1.4. L'uranium.....	31
III.2. Rôle des BPs comme agents de détoxification.....	31
IV. Le diagnostic dans l'imagerie médicale .....	33
V. Principaux effets indésirables des bisphosphonates .....	34

## **Chapitre 2 : Synthèse de dérivés bisphosphoniques : mise au point d'une nouvelle voie de synthèse de dérivés hydroxy-bisphosphoniques..... 37**

<b>A. Méthodes connues de préparation des dérivés bisphosphoniques .....</b>	<b>37</b>
I. Par phosphonoalkylation.....	37
II. Par réaction radicalaire .....	39
III. A partir d'un aldéhyde.....	39
IV. A partir de synthons portant le motif bisphosphonate.....	40
IV.1. Réaction d'alkylation du méthylène bisphosphonate .....	40
IV.2. Synthèse et réactivité du bisphosphonoéthylène .....	40
<b>B. Méthodes connues de préparation de dérivés hydroxy-bisphosphoniques .....</b>	<b>45</b>
I. Méthodes de préparation de dérivés hydroxy-bisphosphonates d'alkyle.....	45
I.1. A partir d'un chlorure d'acide.....	45
I.1.1. Par réaction de Michaelis-Arbuzov.....	45
I.1.2. Par réaction de Michaelis-Becker .....	48
I.2. A partir d'un aldéhyde aromatique via la réaction de Pudovik.....	49
II. Méthodes de préparation des acides hydroxy-bisphosphoniques .....	49
II.1. A partir d'un précurseur acide carboxylique .....	49
II.2. Par déalkylation des esters HBPs correspondants.....	51
II.3. Par réaction d'un acide carboxylique activé avec la tris(triméthyl)silyl phosphite .....	51
III. Méthodes de préparation d'acides hydroxy-bisphosphoniques partiellement estérifiés (mixtes)	53
III.1. Préparation de HBPs monoestérifiés .....	53
III.2. Préparation de HBPs diestérifiés .....	54
III.2.1. Préparation de diesters symétriques .....	54
III.2.2. Préparation de diesters dissymétriques.....	55
III.3. Préparation de HBPs triestérifiés.....	55
<b>C. Nouvelle Synthèse one-pot d'acides hydroxy-bisphosphoniques à partir des acides carboxyliques correspondants .....</b>	<b>57</b>
I. Objectif .....	57
II. Etude de réactivité des phosphites envers l'acide activé sous forme d'acyloxyborane.....	60
II.1. Caractérisation de l'acyloxyborane.....	60
II.2. Etude de réactivité vis-à-vis de la triméthyl phosphite (P(OMe) <sub>3</sub> ).....	60
II.3. Etude de réactivité vis-à-vis de la diméthyl triméthylsilyl phosphite (P(OMe) <sub>2</sub> (OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).....	62
II.4. Etude de réactivité vis-à-vis de la méthyl bis(triméthylsilyl) phosphite (P(OMe)(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).....	65
II.5. Etude de réactivité vis-à-vis de la tris(triméthylsilyl) phosphite (P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).....	66
II.6. Réactivité avec l'acyloxyborane dérivé du pinacolborane .....	69
III. Application à la synthèse de dérivés acides HBPs .....	70
III.1. Composés préparés sans avoir recours à un excès de réactifs .....	71
III.2. Produits préparés en présence d'un excès de catécholborane .....	73
IV. Etude de la purification de dérivés HBPs en présence de résines fonctionnalisées .....	76

## **Chapitre 3 : Synthèse de molécules « bifonctionnelles » à potentialité anti-inflammatoire ciblant l'os..... 81**

<b>A. Vectorisation et prodrogues pour le système osseux .....</b>	<b>81</b>
I. Composés avec liaisons covalentes non biodégradables.....	81
II. Composés avec liaisons covalentes biodégradables .....	88
III. Prodrogues sous formes de biomatériaux.....	95

III.1. Biopolymères fonctionnalisés.....	95
III.2. Liposomes .....	97
<b>B. La polyarthrite rhumatoïde et les anti-inflammatoires.....</b>	<b>99</b>
I. Traitement de l'arthrite rhumatoïde .....	101
I.1. Traitement de fond .....	101
I.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	102
I.3. Les BPs et leurs dérivés .....	106
<b>C. Conception de nouvelles molécules « bifonctionnelles » : objectif et stratégie .....</b>	<b>109</b>
I. Objectif .....	109
II. Stratégie .....	109
II.1. Choix du motif BP .....	109
II.2. Choix de l'agent anti-inflammatoire .....	110
II.3. Choix du lien.....	110
<b>D. Synthèses des molécules « bifonctionnelles » ciblées .....</b>	<b>112</b>
I. Synthèse des dérivés HBPs non azotés 156 et 157 .....	112
I.1. Rétrosynthèse .....	112
I.2. Synthèse du composé amidique 156 .....	113
I.3. Synthèse du composé ester 157.....	115
II. Synthèse des dérivés HBPs non azotés 158 et 159 .....	118
II.1. Rétrosynthèse.....	118
II.2. Synthèse du composé ester 158 .....	119
II.3. Synthèse du composé amidique 159 .....	122
III. Synthèse des dérivés HBPs azotés 160 et 161.....	124
III.1. Rétrosynthèse .....	124
III.2. Synthèse du dérivé amidique 160.....	125
III.3. Synthèse du dérivé ester 161 .....	128
IV. Synthèse du dérivé triazole HBP 162.....	131
IV.1. Généralités sur la réaction de Huisgen .....	132
IV.2. Etude bibliographique sur « la réaction de click » en présence de dérivés phosphorés .	134
IV.3. Vers la synthèse de nouveaux dérivés HBPs comportant un motif triazole.....	138
IV.3.1. Synthèse du composé 230 .....	140
IV.3.2. Synthèse des azotures 227 et 228 .....	140
IV.3.3. Synthèse des dérivés triazoles HBPs 162 et 229 .....	141
IV.4. Etude méthodologique de la réaction de cycloaddition [3+2] d'un alcyne et d'un azoture simples en présence d'un composé mono ou bisphosphonique.....	144
<b>E. Etudes biologiques et pharmacologiques préliminaires .....</b>	<b>149</b>
I. Test <i>in vivo</i> sur le tropisme osseux .....	149
II. Test <i>in vitro</i> sur l'activité anti-inflammatoire.....	151
<b>Conclusions et perspectives .....</b>	<b>153</b>
<b>Experimental section.....</b>	<b>155</b>
<b>I. General methods and materials .....</b>	<b>155</b>
<b>II. Novel procedure for HBPs synthesis.....</b>	<b>158</b>
<b>III. Total synthesis of “bifunctional molecules” .....</b>	<b>182</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>237</b>



# Introduction

Les bisphosphonates (BPs) sont des analogues synthétiques stables du pyrophosphate endogène dans lesquels un atome de carbone remplace l'atome central d'oxygène. Ils constituent des structures à forte affinité et sélectivité pour l'os. Il en est de même pour les hydroxy-bisphosphonates (HBPs) dont certains ont été développés comme agents anti-résorptifs puissants et pour le traitement de diverses pathologies osseuses. De plus en plus, cette propriété exceptionnelle des BPs et HBPs a été exploitée pour concevoir de nouveaux agents thérapeutiques ciblant l'os afin de distribuer localement un principe actif et minimiser ses effets secondaires sur les autres tissus.

Ce manuscrit sera divisé en trois chapitres. Nous présenterons dans le premier chapitre les différents constituants et caractéristiques du tissu osseux, avant de décrire le mode d'action biologique des bisphosphonates et leurs principales utilisations dans le domaine médical. Le deuxième chapitre abordera les différentes méthodes de synthèse des dérivés bisphosphoniques et hydroxy-bisphosphoniques. Tout d'abord, nous présenterons les méthodes reportées dans la littérature, et dans un deuxième temps, nous décrirons la mise au point d'une nouvelle voie de préparation douce et originale de ces composés à partir des acides carboxyliques correspondants. Cette nouvelle méthode a été appliquée à la préparation d'une famille de molécules « bifonctionnelles » à activité anti-inflammatoire potentielle. Dans le dernier chapitre, après une présentation brève des prodrogues ou vecteurs développés pour le système osseux, nous décrirons les différentes voies de synthèse linéaires de ces molécules « bifonctionnelles » ainsi que le développement d'une nouvelle approche permettant de les préparer par voie convergente. Pour ce faire, une étude mettant en jeu la réaction de cycloaddition de Huisgen a été engagée en présence de composés comportant la fonction hydroxy-bisphosphonique libre. Les molécules finies à visée anti-inflammatoire sont en cours d'évaluation *in vitro* et *in vivo* au sein du laboratoire LPRO- U957 (Faculté de médecine – Nantes).



# Chapitre 1 : Les bisphosphonates, des agents efficaces pour cibler le système osseux

## A. Le tissu osseux humain

L'os est un tissu conjonctif dense et vivant hautement spécialisé qui constitue, avec le cartilage, le squelette de l'homme. Celui-ci est composé de 350 os chez l'enfant. Au cours de la croissance, certains d'entre eux sont soudés pour ne donner que 206 os chez l'adulte. Le tissu osseux joue divers rôles au sein de l'organisme :

- Il participe à la formation du squelette durant la croissance et assure le maintien de son intégrité (conservation de ses propriétés mécaniques, leur adaptation aux contraintes, réparation des fractures...)
- Il permet la protection des organes internes comme les poumons
- Il constitue un réservoir de stockage des ions calcium et du phosphore
- Il est impliqué dans la formation des cellules sanguines en servant de contenant à la moelle osseuse.

## I. Organisation du tissu osseux

Le tissu osseux est composé d'une matrice extracellulaire comportant une partie minérale et une autre organique entourant plusieurs cellules organisées interdépendantes <sup>1</sup> qui sont les ostéoclastes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes.

---

<sup>1</sup> Green, J. *Miner. Electrolyte Metab.* **1994**, 20, 7.

## **I.1. Matrice extracellulaire osseuse**

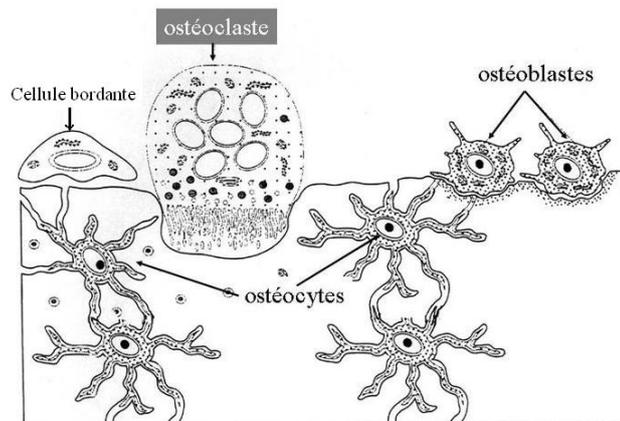
### **I.1.1. Matrice minérale**

La partie minérale de l'os représente approximativement 65% de sa masse totale chez un adulte. Elle lui confère sa rigidité mécanique et joue le rôle d'un réservoir pour les ions calcium. Le minéral osseux est essentiellement composé de petits cristaux d'hydroxyapatite de calcium de formule générale  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Il contient par ailleurs des « impuretés » telles que du carbonate de calcium, du magnésium et du phosphate d'ammonium.

### **I.1.2. Matrice organique**

L'os d'un adulte est constitué de près de 25% de matrice organique, dont 90% sont composés de collagène de type 1 (les 10% restants contiennent des protéines non collagéniques). Le collagène est une famille de protéines se présentant sous la forme de fibres. Il en existe des dizaines de différents types, selon l'organe considéré. Le collagène de type 1 reste toutefois le type le plus abondant chez un vertébré, constituant la trame de l'os et se trouvant par ailleurs dans la peau, les tendons, la cornée et les organes internes. Du fait de son inextensibilité, il a pour fonction de conférer au tissu une résistance mécanique à l'étirement. La matrice organique contient les différentes cellules osseuses.

## **I.2. Les cellules osseuses**



**Figure 1 : Les différentes cellules osseuses**

L'os contient plusieurs cellules (Figure 1) dont chacune a une fonction bien précise pour réguler l'homéostasie de la masse osseuse au cours de la vie adulte. Les ostéoblastes et les ostéoclastes sont des cellules originaires de la moelle osseuse, mais ayant des précurseurs d'origines différentes. Leurs différenciations sont contrôlées par des processus complexes où interviennent des systèmes de signalisation agissant de façon orchestrée dans le temps et dans l'espace. Le tissu osseux contient par ailleurs les ostéocytes et les cellules bordantes que nous définirons succinctement par la suite.

### **I.2.1. Les ostéoblastes**

Les ostéoblastes sont des cellules de petite taille (Figure 1) (20 à 30 µm de diamètre). Leurs précurseurs (les pré-ostéoblastes) dérivent des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire, capables de se différencier en adipocytes, chondrocytes, myoblastes ou ostéoblastes. La différenciation vers la voie ostéoblastique est régie par des mécanismes complexes, conduits par des interactions entre cellules, entre cellules et matrice osseuse, ainsi que par des facteurs hormonaux interdépendants<sup>2</sup>. Ces cellules sont responsables de la formation de la matrice osseuse, ainsi que du contrôle de la différenciation ostéoclastique.

### **I.2.2. Les ostéoclastes**

Les ostéoclastes sont des cellules multinuclées de grande taille (Figure 1) (50 à 100 µm de diamètre). Leurs précurseurs (les pré-ostéoclastes) dérivent de cellules souches hématopoïétiques et peuvent se différencier en monocytes/macrophages, cellules dendritiques ou ostéoclastes en fonction des facteurs présents dans leur environnement<sup>3</sup>. Ces cellules sont responsables de la dégradation de la matrice osseuse.

La différenciation en ostéoclastes est minutieusement contrôlée par les pré-ostéoblastes grâce à divers médiateurs physiologiques dont les plus importants sont le RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor κB Ligand) et l'OPG (l'Ostéoprotégérine)<sup>2,3,4</sup> (Figure 2).

---

<sup>2</sup> Couret, I. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2004**, 28, 57.

<sup>3</sup> Baron, R. *Médecine/Sciences* **2001**, 17, 1260.

<sup>4</sup> Marie, P.; Halbout, P. *Médecine/Sciences* **2008**, 24, 105.

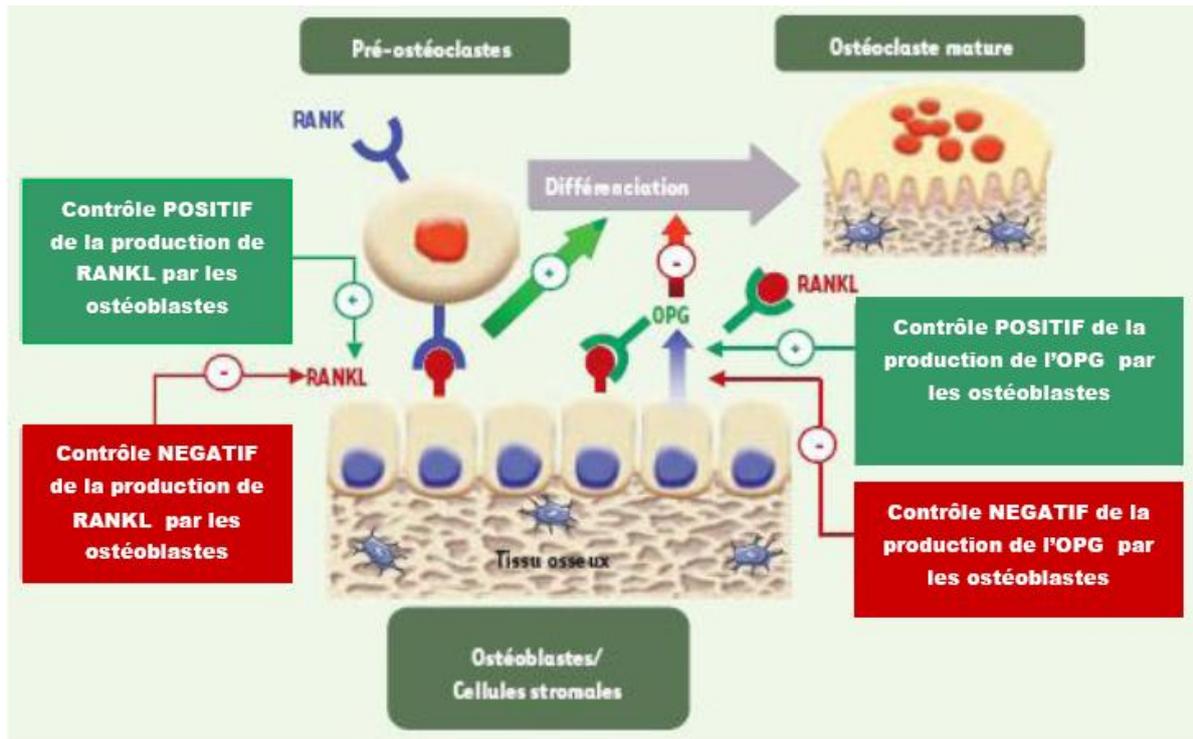


Figure 2 : Contrôle de la différenciation ostéoclastique par le système RANK/RANKL/OPG  
(Modifié à partir de <sup>4</sup>)

Le RANKL est une protéine transmembranaire exprimée par les pré-ostéoblastes. Sa production est contrôlée par plusieurs facteurs régulateurs tels que les facteurs de croissance, les hormones et les cytokines impliquées notamment dans le processus inflammatoire. Sa liaison avec son récepteur RANK (présent à la surface des pré-ostéoclastes) induit l'augmentation de l'activité de NF- $\kappa$ B (Nuclear factor  $\kappa$ B Ligand), un facteur de transcription fortement impliqué dans le processus de différenciation ostéoclastique (Figure 2).

L'OPG est une molécule produite par les pré-ostéoblastes sous le contrôle de plusieurs facteurs régulateurs. C'est une entité circulante qui n'est pas liée à la membrane de la cellule et qui joue le rôle de récepteur leurre du fait de sa structure très proche de celle des récepteurs RANK. Sa liaison avec RANKL constitue *une action antagoniste* (Figure 2) qui empêche la différenciation ostéoclastique et qui inhibe par conséquent la dégradation de la matrice osseuse. En modulant l'équilibre RANKL/OPG, les ostéoblastes contrôlent le processus de formation des ostéoclastes permettant ainsi de maintenir l'équilibre entre formation et dégradation de la matrice osseuse <sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Hofbauer, L. C.; Heufelder, A. E. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **2000**, *85*, 2355.

### **I.2.3. Les ostéocytes**

Les ostéocytes sont les cellules les plus abondantes de l'os et sont le résultat de transformation de certains ostéoblastes qui ne meurent pas par apoptose. Ce sont des cellules sensibles aux contraintes mécaniques exercées sur l'os et sont capables de transmettre les signaux de stress aux ostéoclastes et aux ostéoblastes permettant ainsi de réparer l'os endommagé<sup>6</sup>.

### **I.2.4. Les cellules bordantes**

Quand les ostéoblastes finissent d'accomplir leur rôle de formation de la matrice osseuse, certains se transforment en cellules bordantes. Ces dernières ont une forme aplatie et allongée, se trouvant alignées à la surface d'un os nouvellement formé à l'état quiescent (Figure 1). Les cellules bordantes peuvent inhiber la dégradation osseuse en empêchant les ostéoclastes d'accéder à la surface de résorption, et en réponse aux signaux émis par les ostéocytes, se rétracter pour permettre à un nouveau cycle de remodelage osseux de commencer<sup>7</sup>.

## **II. Le remodelage osseux**

### **II.1. Définition**

Une fois la croissance achevée, le tissu osseux ne reste pas figé. C'est en effet une structure dynamique en perpétuel remaniement même pendant l'âge adulte. Le remodelage osseux est un processus physiologique qui assure le renouvellement de la matrice osseuse, permettant ainsi le maintien de sa quantité et de sa qualité (conservation des propriétés mécaniques de l'os, cicatrisation des fractures...). Un dysfonctionnement du remodelage osseux entraîne des modifications de la densité et de l'architecture de l'os pouvant conduire à des pathologies osseuses chroniques comme l'ostéoporose, la maladie de Paget...

---

<sup>6</sup> Noble, B. S.; Peet, N.; Stevens, H. Y.; Brabbs, A.; Mosley, J. R.; Reilly, G. C.; Reeve, J.; Skerry, T. M.; Lanyon, L. E. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **2003**, 284, C934.

<sup>7</sup> Martin, R. B. *Bone* **2000**, 26, 1.

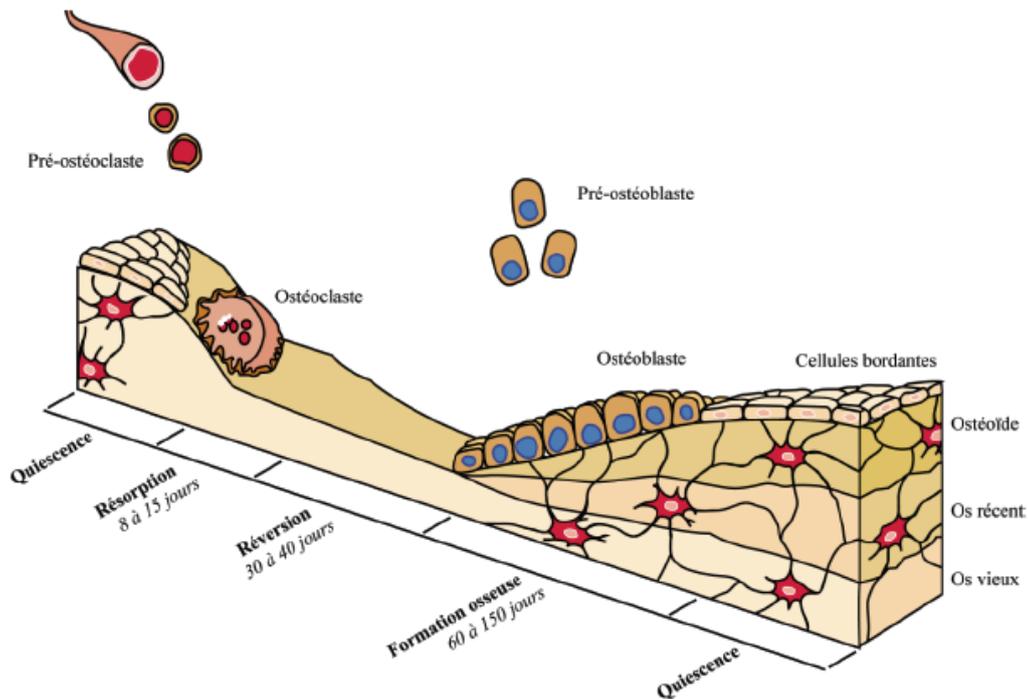


Figure 3 : Représentation schématique d'un os au cours d'un cycle de remodelage osseux

Le squelette adulte se renouvelle de l'ordre de dix pour cent par an. Durant ce processus, l'os ancien ou endommagé est détruit par les ostéoclastes, avant d'être remplacé par de l'os nouvellement formé par les ostéoblastes (Figure 3). Ces cellules assurent leur fonction de renouvellement de la matrice osseuse dans des structures bien définies appelées unités multicellulaires de base (BMU). Chaque unité a une longueur de 1 à 2 mm et une largeur de 0,2 à 0,4 mm. A chaque instant chez un adulte, environ un million de BMUs sont actives<sup>2</sup>. Le remodelage osseux suit des cycles qui peuvent durer jusqu'à sept mois, où la phase de résorption ne dure que deux semaines alors que la phase de formation nécessite deux à cinq mois (Figure 3).

## II.2. Les différentes phases du remodelage osseux

Un cycle de remodelage osseux comprend cinq phases successives<sup>2, 3, 4</sup> (Figure 4) : une phase d'activation, une phase de résorption, une phase d'inversion, une phase de formation et enfin une phase de quiescence.

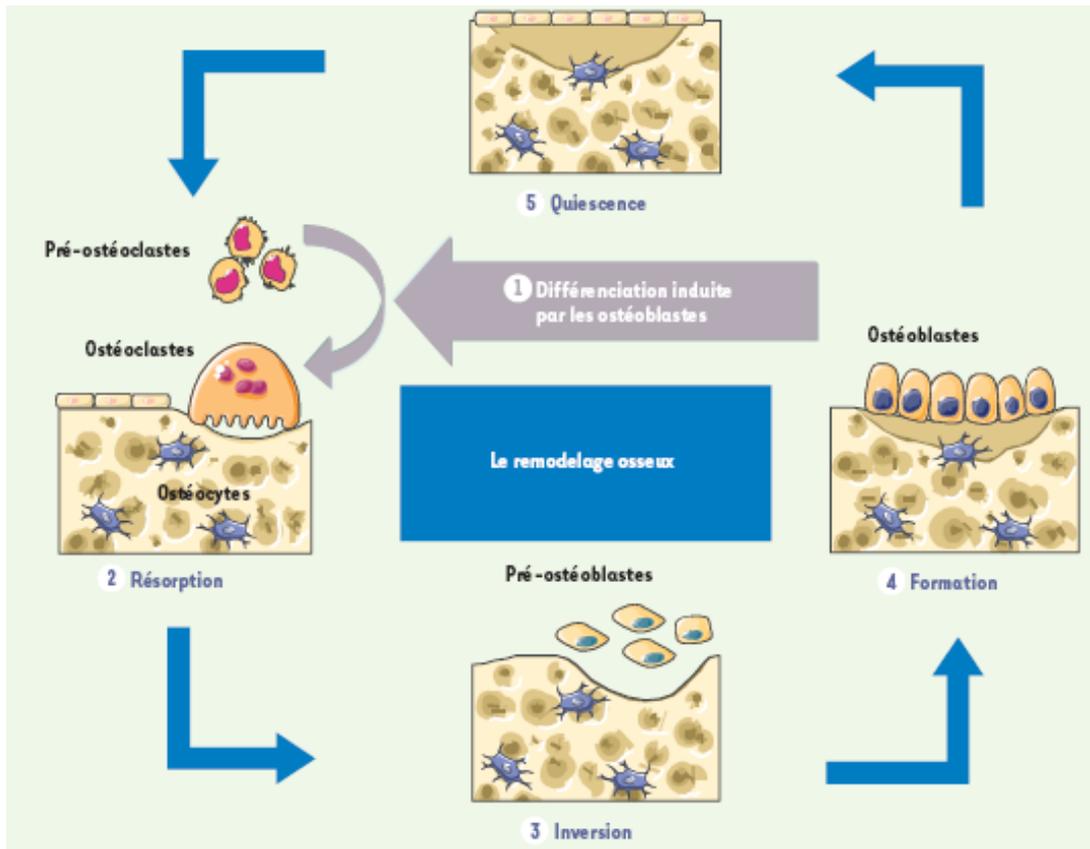


Figure 4 : Différentes phases d'un cycle de remodelage osseux <sup>4</sup>

**Phase d'activation** : L'activation d'un cycle de remodelage osseux est initiée suite à un stimulus hormonal ou une information venant des ostéocytes comme un stress mécanique exercé sur l'os. Les cellules bordantes se rétractent pour laisser la place aux ostéoclastes. Les précurseurs de ces derniers, formés dans la moelle osseuse, migrent vers la surface osseuse à résorber et subissent parallèlement la différenciation ostéoclastique sous le contrôle des ostéoblastes.

**Phase de résorption** : Les ostéoclastes adhèrent à la surface osseuse et adoptent une morphologie très particulière caractérisée par une bordure « en brosse » de la membrane cytoplasmique qui est en contact avec la surface à résorber. Cette bordure permet un ancrage propice à la dégradation de la matrice osseuse qui s'effectue selon deux modes différents :

- L'ostéoclaste secrète des ions  $H^+$  grâce à des pompes  $H^+$ -ATPase situées au niveau de sa bordure « en brosse ». Le pH acide résultant ( $pH = 4$ ) dissout les cristaux d'hydroxyapatite constituant la partie minérale de l'os.

- La matrice organique alors exposée est dégradée par plusieurs types d'enzymes secrétées par l'ostéoclaste. Il s'agit de phosphatases acides, d'arylsulfatases, de la  $\beta$ -glucuronidase, de la  $\beta$ -glycérophosphatase et de diverses cystéine-protéinases capables de détruire complètement le collagène.

Au cours de cette phase, l'ostéoclaste fonctionne de manière cyclique. En effet, il ne reste pas immobile et se déplace le long de la surface osseuse alternant phases de résorption et de migration. Il crée ainsi plusieurs lacunes de résorption. Après un nombre déterminé de cycles, il entre dans une apoptose et disparaît.

**Phase d'inversion :** Des pré-ostéoblastes viennent se déposer dans les zones érodées par les ostéoclastes, lissant ainsi le fond des lacunes de résorption. Ces précurseurs vont se différencier localement en ostéoblastes grâce à la présence de différents facteurs de croissance présents dans l'environnement de la BMU.

**Phase de formation :** Les ostéoblastes alors formés régénèrent la matrice extracellulaire osseuse : ils synthétisent d'abord la nouvelle matrice organique, ou matrice ostéoïde, structurée par les fibres de collagène de type 1. Ils assurent par la suite le dépôt de cristaux d'hydroxyapatite en contrôlant les concentrations locales en calcium et en phosphate. A la fin de cette phase, certains ostéoblastes se différencient en ostéocytes, d'autres en cellules bordantes et le reste meurt par apoptose.

**Phase de quiescence :** Comme son nom l'indique, c'est une phase de repos pour l'os au cours de laquelle le tissu osseux est à l'état stable et ne subit aucun remaniement.

## B. Les bisphosphonates

### I. Historique

Les bisphosphonates (BPs) (Figure 5) sont connus par les chimistes depuis le 19<sup>ème</sup> siècle puisque la première synthèse a été réalisée en Allemagne par le russe Menschutkin en 1865<sup>8</sup>. A partir des années 1950, leur forte capacité à complexer les cations métalliques ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ...) a été exploitée dans l'industrie où ils ont été utilisés comme agents détartrants, anti-corrosifs, fertilisants ou adoucisseurs d'eau<sup>9</sup>. Ce n'est que durant ces dernières décennies que ces composés ont été utilisés en médecine pour le traitement de différentes pathologies osseuses. En 1968, Fleisch et ses collaborateurs ont montré que le pyrophosphate endogène (Figure 5) naturellement présent dans l'urine et le plasma inhibait la calcification et régulait la minéralisation osseuse en s'adsorbant sur les cristaux d'hydroxyapatite<sup>10</sup>. Ces propriétés, étudiées *in vitro*, ne sont pas conservées *in vivo* à cause des phosphatases, enzymes qui hydrolysent les liaisons phosphates du pyrophosphate<sup>11</sup>. Ces études ont mené Fleisch et ses collaborateurs à étudier les propriétés des BPs, des composés déjà connus des chimistes et qui constituent des analogues structuraux du pyrophosphate où la liaison P-O-P est remplacée par une liaison P-C-P. Cette différence confère à ces composés une meilleure résistance à l'hydrolyse enzymatique, tout en conservant les mêmes propriétés vis-à-vis des cristaux d'hydroxyapatite<sup>12,13</sup>.

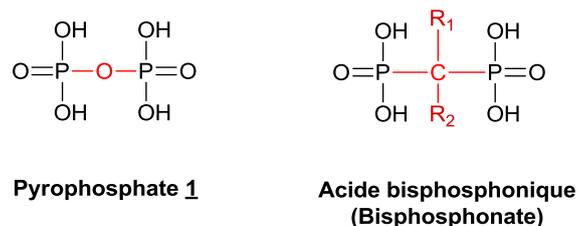


Figure 5 : Structures chimiques du pyrophosphate et d'un acide bisphosphonique

<sup>8</sup> Menschutkin, N. *Ann. Chem. Pharm.* **1865**, 133, 317.

<sup>9</sup> Blomen, L. J. M. J. *Bisphosphonate on bones* (Eds: O. L. M. Bijvoet, H. A. Fleisch, R. E. Canfield, R. G. G. Russell), Elsevier, Amsterdam **1995**, 111.

<sup>10</sup> Fleisch, H.; Russell, R. G. G.; Straumann, F. *Nature* **1966**, 212, 901.

<sup>11</sup> Russell, R. G. G.; Rogers, M. J. *Bone* **1999**, 25, 97.

<sup>12</sup> Fleisch, H.; Russell, R. G.; Francis, M. D. *Science* **1969**, 165, 1262.

<sup>13</sup> Francis, M. D.; Russell, R. G.; Fleisch, H. *Science* **1969**, 165, 1264.

L'étidronate synthétisé en 1897<sup>14</sup> (Figure 6) fut bien plus tard le premier bisphosphonate utilisé comme médicament pour le traitement de pathologies osseuses.

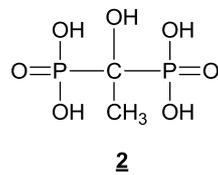


Figure 6 : Structure chimique de l'acide étidronique

## II. Relation entre la structure et l'activité des bisphosphonates

Dans la structure des BPs, l'atome d'oxygène du pyrophosphate est remplacé par un atome de carbone central sur lequel se substitue deux chaînes latérales R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>. Le groupement R<sub>1</sub> peut être une fonction hydroxyle (-OH) ou une fonction amine (-NH<sub>2</sub>) qui assurera une meilleure complexation du calcium et par conséquent une plus forte affinité pour la fraction minérale de l'os. La nature de la chaîne latérale R<sub>2</sub> est responsable de l'action cellulaire des BPs en conditionnant leur pouvoir anti-résorptif.

### II. 1. Action physico-chimique des BPs

Les BPs, ainsi que le pyrophosphate endogène, sont dotés d'une configuration « en W » planaire (O-P-C-P-O) qui leur permet de complexer les cations divalents. Dans le cas de BPs ayant un groupement R<sub>1</sub> différent d'une fonction hydroxyle ou amine (cas de l'acide médronique **3**, l'acide clodronique **4** ou l'acide tiludronique **5** (Figure 7)), la chélation est dite bidentate (Figure 8).

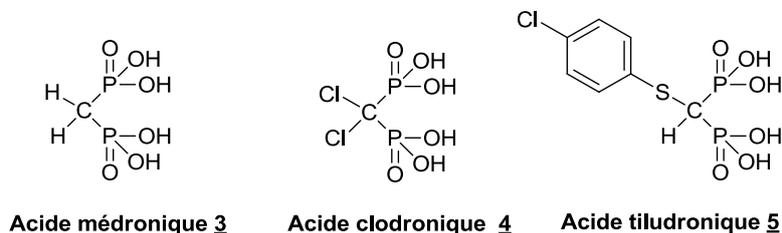


Figure 7 : Structure de bisphosphonates bidentates<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Von Baeyer, H.; Hofmann, K. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1973.

<sup>15</sup> Rogers, M. J.; Gordon, S.; Benford, H. L.; Coxon, F. P.; Luckman, S. P.; Monkkonen, J.; Frith, J. C. *Cancer* **2000**, *88*, 2961.

Dans le cas d'un grand nombre de BPs, la présence d'une fonction hydroxyle sur le carbone central assurerait une chélation tridentate (Figure 8) permettant une meilleure fixation du métal <sup>16</sup>. Il s'agit dans ce cas des hydroxy-bisphosphonates (HBPs). Il en est de même pour les amino-bisphosphonates, des BPs pour lesquels le groupement R<sub>1</sub> est une fonction amine <sup>17</sup>.

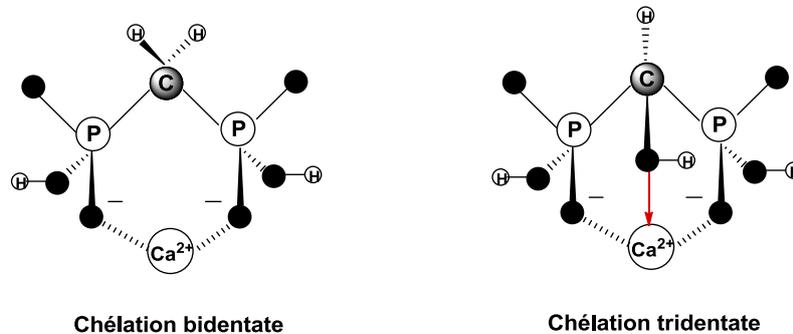


Figure 8 : Structure « en W » (O-P-C-P-O) des BPs et types de chélation <sup>16</sup>

Cette excellente propriété chélatante est à l'origine des premières utilisations des BPs comme agents thérapeutiques ciblant le système osseux. En chélatant le calcium présent dans l'hydroxyapatite, ces composés s'adsorbent sur la surface de la matrice minérale formant une fine couche pouvant atteindre 2,5 nm d'épaisseur <sup>16</sup>. Leur accumulation au niveau des surfaces osseuses empêche toute dissolution de la fraction minérale de l'os et bloque par ailleurs toute croissance anormale des cristaux d'hydroxyapatite dans le cas de dysfonctionnement du remodelage osseux.

## II.2. Action cellulaire

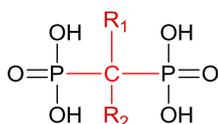
La nature de la chaîne R<sub>2</sub> (Figure 5) des BPs joue un rôle dans leur action biologique en modulant notamment l'activité des ostéoclastes sans interférer avec le pouvoir complexant de la structure *gem*-bisphosphonique. Des variations de cette chaîne ont permis d'améliorer l'activité anti-ostéoclastique des BPs et ont conduit à leur classification selon trois générations. En fonction de la présence ou non d'un atome d'azote, les BPs sont divisés en deux catégories : les BPs non azotés de première génération et les BPs azotés de deuxième et troisième génération, pour lesquels l'atome d'azote est soit présent sur une chaîne alkyle, soit incorporé dans un hétérocycle.

<sup>16</sup> Francis, M. D.; Valent, D. J. *J. Musculoskelet. Neuronal Inter.* **2007**, *7*, 2.

<sup>17</sup> Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Arkivoc* **2012**, 127.

## II.2.1. Différentes générations des BPs

Le tableau suivant (Tableau 1) illustre les principaux BPs utilisés dans le domaine médical ainsi que leurs différents noms commerciaux.



Acide bisphosphonique  
(Bisphosphonate)

	Bisphosphonate	Chaîne R <sub>2</sub>	Chaîne R <sub>1</sub>	Activité relative
1 <sup>ère</sup> génération	<b>Étidronate 2</b> Didronel <sup>®</sup>	—CH <sub>3</sub>	—OH	1
	<b>Clodronate 4</b> Clostoban <sup>®</sup>	—Cl	—Cl	10
2 <sup>ème</sup> génération	<b>Pamidronate 6</b> Aredia <sup>®</sup>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —NH <sub>2</sub>	—OH	100
	<b>Alendronate 7</b> Fosamax <sup>®</sup>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —NH <sub>2</sub>	—OH	1000
	<b>Ibandronate 8</b> Bondronat <sup>®</sup>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>	—OH	5000
3 <sup>ème</sup> génération	<b>Risedronate 9</b> Actonel <sup>®</sup>	—CH <sub>2</sub> — 	—OH	5000
	<b>Zolédronate 10</b> Zometa <sup>®</sup>	—CH <sub>2</sub> — 	—OH	10000

Tableau 1 : Structure et activité de quelques BPs commercialisés en France

Les dérivés hydroxy-bisphosphoniques azotés ont un pouvoir anti-résorptif supérieur à celui des dérivés hydroxy-bisphosphoniques non azotés. La potentialité relative des BPs à inhiber la résorption osseuse a été estimée dans le modèle de Schenk. La dose minimale efficace (LED : the Lowest Effective Dose) de chaque BP administré chez de jeunes rats a été comparée à celle de l'étidronate prise comme valeur de référence<sup>18</sup>. Des études structure-

<sup>18</sup> Rogers, M. J.; Xiong, X.; Brown, R. J.; Watts, D. J.; Russell, R. G. G.; Bayless, A. V.; Ebetino, F. H. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 398.

activité ont montré que l'introduction d'une amine primaire à l'extrémité de la chaîne R<sub>2</sub> dans la structure des HBPs de deuxième génération augmente considérablement la puissance relative de ces composés ainsi que la longueur de la chaîne séparant la fonction bisphosphonate de l'atome d'azote et la substitution de cet azote<sup>19</sup>. Dans la structure des HBPs de troisième génération, un ou plusieurs atomes d'azote sont présents, non pas sur une chaîne alkyle, mais sur un cycle aromatique. Cette modification de la chaîne R<sub>2</sub> a permis de doubler dans certains cas la puissance anti-résorptive. C'est le cas du zolédronate **10** (Tableau 1) qui est aujourd'hui l'acide hydroxy-bisphosphonique le plus puissant pour le traitement de différentes pathologies osseuses<sup>20, 21</sup>.

### **II.2.2. Mécanismes d'action cellulaire des BPs**

Du fait de leur forte affinité pour l'hydroxyapatite, les BPs ciblent efficacement le tissu osseux, plus particulièrement les sites de remodelage osseux où il y a une forte concentration en ostéoclastes et en ostéoblastes. Ceci suggère que ces composés, en plus de leur action physico-chimique sur l'os, sont dotés d'une action biologique ayant pour cibles les cellules responsables de la résorption osseuse<sup>22</sup>. Les bisphosphonates ont soit un effet direct sur les ostéoclastes matures en induisant leur apoptose, soit un effet indirect sur les pré-ostéoclastes en inhibant leur différenciation en ostéoclastes. Ces agents peuvent par ailleurs agir sur les ostéoblastes pour empêcher cette différenciation<sup>11,15</sup> (Figure 9).

---

<sup>19</sup> Wilder, L.; Jaeggi, K. A.; Glatt, M.; Muller, K.; Bachmann, R.; Bisping, M.; Born, A. R.; Cortesi, R.; Guiglia, G.; Jeker, H.; Klein, R.; Ramseier, U.; Schmid, J.; Schreiber, G.; Seltenmeyer, Y.; Green, J. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3721.

<sup>20</sup> Arden-Cordone, M.; Siris, E. S.; Lyles, K. W.; Knierim, A.; Newton, R. A.; Schaffer, V.; Zelenakas, K. *Calcif. Tissue Int.* **1997**, *60*, 415.

<sup>21</sup> Reid, I. R.; Brown, J. P.; Burckhardt, P.; Horowitz, Z.; Richardson, P.; Trechsel, U.; Widmer, A.; Devogelaer, J.-P.; Kaufman, J.-M.; Jaeger, P.; Body, J.-J.; Meunier, P. J. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 653.

<sup>22</sup> Fleisch, H. *Endocr. Rev.*, *19*, 80.

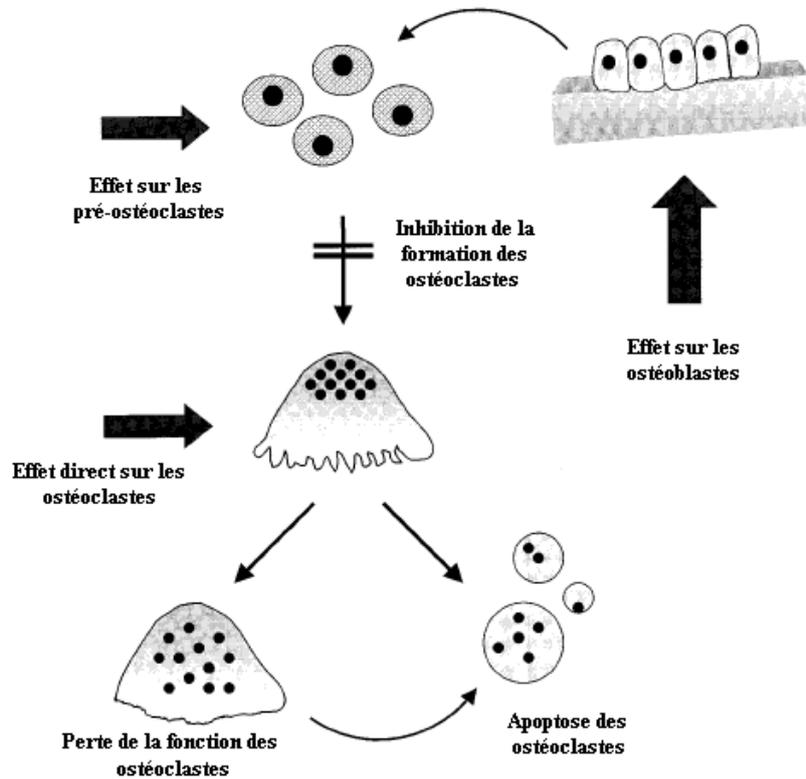


Figure 9 : Différentes voies d'inhibition de l'activité des ostéoclastes par les BPs <sup>15</sup>

Les deux catégories de BPs, telles que définies précédemment, ont des mécanismes d'action cellulaire différents sur le remodelage osseux. La première catégorie (les BPs non azotés) est connue pour former des analogues non hydrolysables de l'ATP (Adénosine-5'-triphosphate) cytotoxiques, tandis que la deuxième agit par l'intermédiaire de la voie du mévalonate.

### II.2.2.1. Les BPs non azotés, analogues cytotoxiques de l'ATP

L'ATP (Figure 10) est un nucléotide servant à stocker et à transporter de l'énergie dans une cellule. Grâce à la présence de liaisons phosphates hydrolysables, cette molécule est utilisée chez les êtres vivants pour fournir de l'énergie nécessaire aux réactions biochimiques. Les non-amino-BPs (Etidronate **2**, clodronate **4**, Tableau 1) ont une structure chimique très similaire à celle du pyrophosphate endogène. Ils peuvent par conséquent être métabolisés par les cellules sous forme d'analogues cytotoxiques de l'ATP non hydrolysables <sup>15</sup> (Figure 10). Les effets de cette propriété sont, d'une part, l'accumulation intracellulaire d'analogues toxiques de l'ATP, d'autre part, un appauvrissement en ATP induisant un déséquilibre dans

les réactions nécessaires à la survie de la cellule. Les ostéoclastes, principales cibles de ces métabolites, rentrent alors en apoptose.

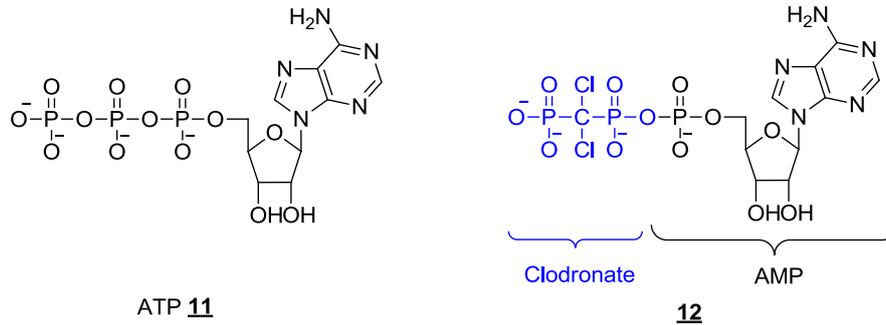


Figure 10 : Structure chimique de l'ATP et de son analogue cytotoxique obtenu lors du traitement au clodronate <sup>15</sup>

Le métabolisme des BPs non azotés est assuré par les aminoacyl-tRNA synthases de classe II. Ces enzymes sont responsables de la traduction des protéines dans une cellule qui débute par une réaction réversible de couplage d'un acide aminé avec une molécule d'ATP pour former un aminoacyladénylate, tout en relargant du pyrophosphate <sup>11</sup>. La réaction inverse peut solliciter la participation de BPs non azotés, de structure proche de celle du pyrophosphate, pour donner un analogue non hydrolysable de l'ATP <sup>11</sup> (Schéma 1).

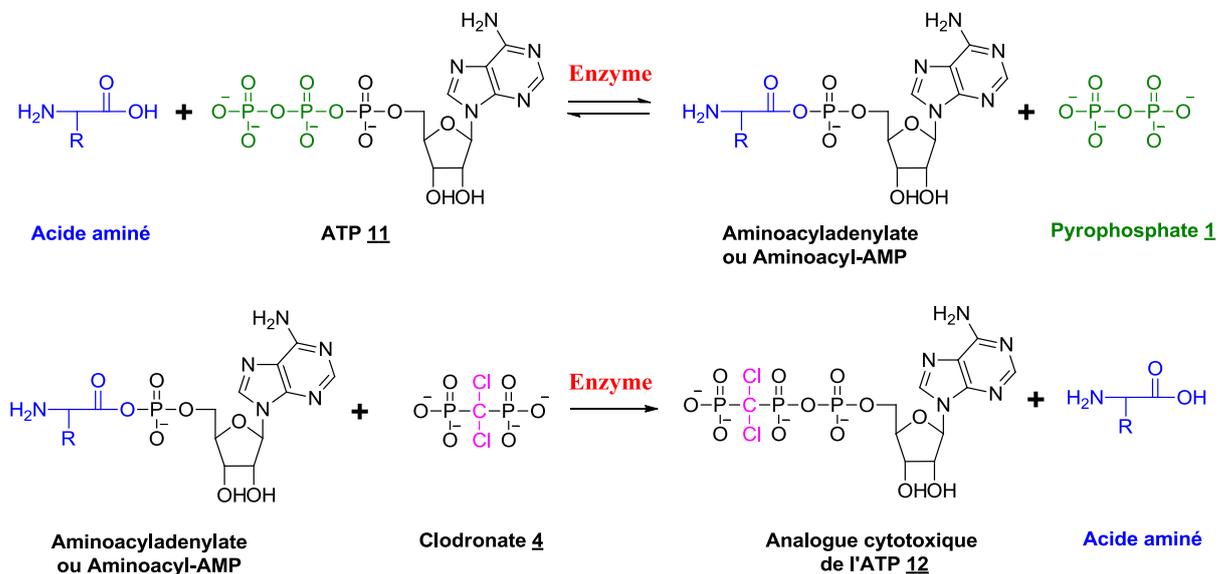


Schéma 1 : Métabolisme des BPs non azotés en analogues cytotoxiques de l'ATP

A l'inverse, les BPs azotés ne sont pas métabolisés sous l'action de ce type d'enzyme à cause de la conformation stérique de leur chaîne latérale R<sub>2</sub>.

### II.2.2.2. Les BPs azotés, des inhibiteurs puissants de la voie du mévalonate

Les BPs de deuxième et troisième génération possèdent un pouvoir anti-résorptif beaucoup plus puissant que celui des BPs non azotés. Ils ont un mécanisme d'action cellulaire différent qui consiste à inhiber la voie du mévalonate. Cette voie est une voie biosynthétique responsable de la production du cholestérol (lipide appartenant à la famille des stérols) et des terpénoïdes (lipides de la famille des prényls) comme l'isopentényldiphosphate (IPP), le farnésyl diphosphate (FPP) et le géranylgeranyl diphosphate (GGPP) (Figure 11). Le FPP et le GGPP sont indispensables à la prénylation des petites guanines triphosphatases (GTPases), des protéines de signalisation intra et extracellulaire importantes dans la préservation de l'activité ostéoclastique. En effet, ces deux acides gras jouent le rôle d'agents d'ancrage des GTPases sur les faces internes des membranes plasmiques cellulaires, leur permettant ainsi de réguler les différents processus nécessaires à la fonction des ostéoclastes<sup>23, 24</sup>.

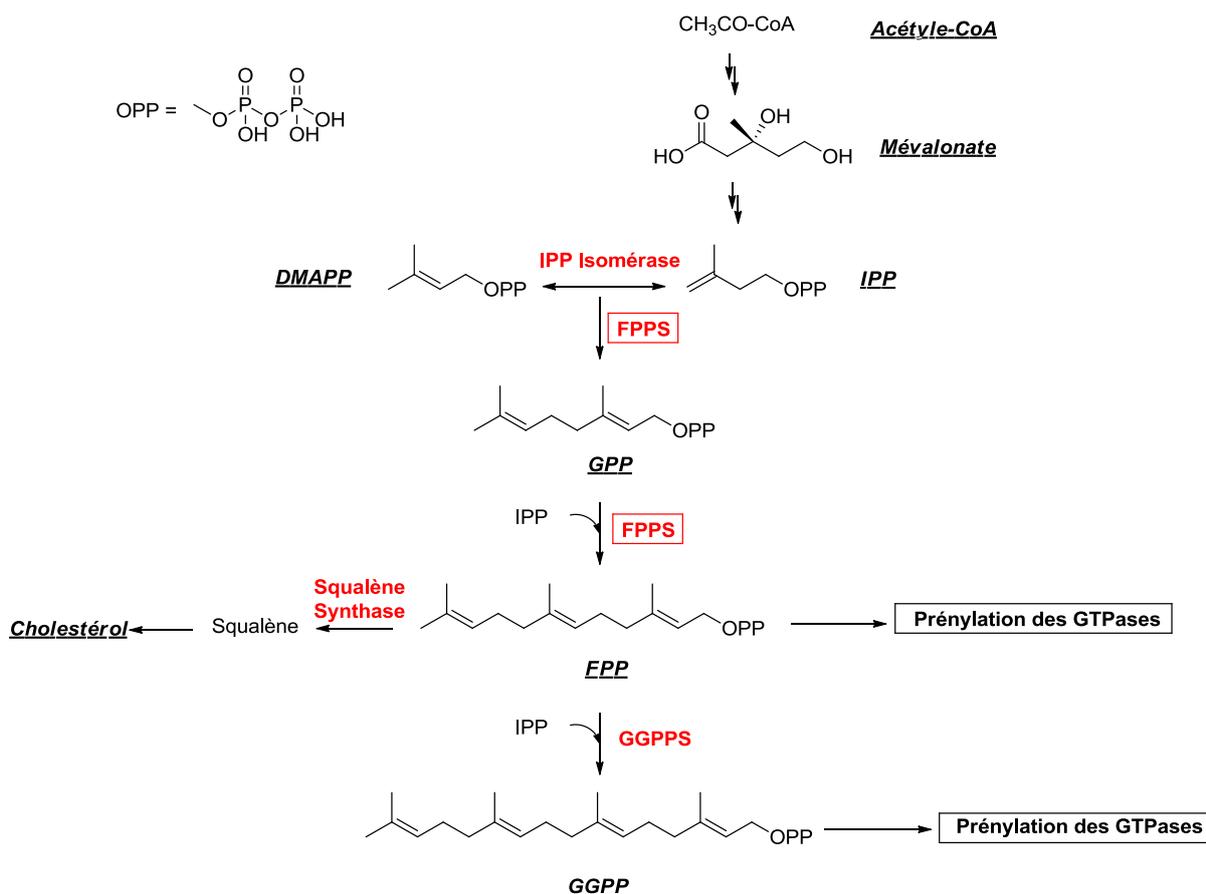


Figure 11 : Représentation schématique de la voie du mévalonate

<sup>23</sup> Roelofs, A. J.; Thompson, K.; Gordon, S.; Rogers, M. J. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 6222s.

<sup>24</sup> Coxon, F. P.; Thompson, K.; Rogers, M. J. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 307.

Plusieurs enzymes interviennent dans cette voie biosynthétique, telles que la FPPS (Farnésyl diphosphate synthase) qui catalyse la condensation de l'IPP avec une molécule de DMAPP (Diméthylallyl diphosphate) pour former le GPP (Géranyl diphosphate). Cet intermédiaire se condense par la suite avec une nouvelle molécule d'IPP, deuxième réaction catalysée par la FPPS, pour former le FPP. Ce composé peut, soit servir d'agent de prénylation de quelques GTPases, soit être utilisé par d'autres enzymes pour synthétiser d'autres acides gras tels que le GGPP (réaction catalysée par la géranylgéranyl diphosphate synthase (GGPPS)) ou le cholestérol (intervention de la squalène synthase).

Le mécanisme d'action des BPs azotés sur la voie du mévalonate a d'abord été étudié dans les travaux d'Amin et de ses collaborateurs <sup>25</sup>. Ils ont pu montrer que l'incadronate inhibe la synthèse du cholestérol en agissant sur la squalène synthase, alors que le pamidronate et l'alendronate sont de faibles inhibiteurs de cette enzyme. Ces BPs possèdent toutefois un fort pouvoir inhibant de la voie du mévalonate, notamment via l'inhibition de la FPPS <sup>26,27</sup> bloquant ainsi les processus conduisant à la prénylation des GTPases <sup>28</sup> et entraînant d'importantes répercussions sur la fonction des ostéoclastes. Récemment, des complexes FPPS-HBPs ont pu être cristallisés <sup>29</sup> (Figure 12), ce qui a permis d'étudier les interactions entre les HBPs et l'enzyme et d'identifier son site actif.

---

<sup>25</sup> Amin, D.; Cornell, S. A.; Gustafson, S. K.; Needle, S. J.; Ullrich, J. W.; Bilder, G. E.; Perrone, M. H. *J. Lipid Res.* **1992**, *33*, 1657.

<sup>26</sup> Sanders, J. M.; Gomez, A. O.; Mao, J.; Meints, G. A.; Van Brussel, E. M.; Burzynska, A.; Kafarski, P.; Gonzalez-Pacanowska, D.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5171.

<sup>27</sup> Grove, J. E.; Brown, R. J.; Watts, D. J. *J. Bone Miner. Res.* **2000**, *15*, 971.

<sup>28</sup> Dunford James, E.; Rogers Michael, J.; Ebetino Frank, H.; Phipps Roger, J.; Coxon Fraser, P. *J. Bone Miner. Res.* **2006**, *21*, 684.

<sup>29</sup> Ebetino, F. H.; Hogan, A.-M. L.; Sun, S.; Tsoumpra, M. K.; Duan, X.; Triffitt, J. T.; Kwaasi, A. A.; Dunford, J. E.; Barnett, B. L.; Oppermann, U.; Lundy, M. W.; Boyde, A.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E.; Russell, R. G. G. *Bone* **2011**, *49*, 20.

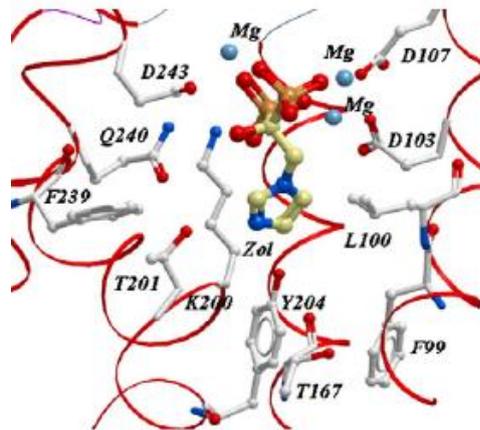


Figure 12 : Structure cristallographique du complexe FPPS-zolédronate <sup>29</sup>

### III. Propriétés pharmacocinétiques

Les bisphosphonates sont des molécules faiblement absorbées par l'appareil gastro-intestinal à cause de leur faible lipophilie. En effet, de part leurs fonctions acides, ils sont ionisés et chargés négativement à pH physiologique dans le petit intestin, ce qui diminue leur capacité à franchir les membranes plasmiques. Leur taux d'absorption serait réduit à zéro en cas d'administration au milieu des repas <sup>30</sup>, d'où la nécessité d'éviter tout aliment au moins deux heures après la prise du médicament à jeun <sup>31</sup>. Ces composés peuvent toutefois être administrés par voie orale. Leur biodisponibilité dans ce cas est très faible et ne dépasse pas les 5%, alors qu'elle peut être supérieure à 50% dans le cas d'une administration par voie intraveineuse <sup>32</sup> (Tableau 2).

<sup>30</sup> Lin, J. H. *Bone* **1996**, 18, 75.

<sup>31</sup> Allgrove, J. *Archives of disease in childhood* **1997**, 76, 73.

<sup>32</sup> Magremanne, M.; Aubert, C.; Vervaet, C.; Dufresne, L.; Evrard, L.; Daeleman, P. *Rev. Méd. Brux.* **2007**, 28, 453.

<b>Bisphosphonate</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Posologie</b>	<b>Biodisponibilité</b>
<b>Pamidronate 6</b> Aredia®	Intraveineuse	15 - 90 mg/mois	45 – 80%
<b>Alendronate 7</b> Fosamax®	Orale	10 mg/jour ou 70 mg/semaine	0.64%
<b>Ibandronate 8</b> Bondronat®	Orale Intraveineuse	50 mg/semaine 2 – 6 mg/mois	0.6% 40%
<b>Risedronate 9</b> Actonel®	Orale	5 mg/jour ou 35 mg/semaine	<1%
<b>Zolédronate 10</b> Zometa®	Intraveineuse	4 mg/mois	55 – 77%

**Tableau 2 : Modes d'administration, posologies et biodisponibilités de BPs azotés commercialisés** <sup>33</sup>

La biodisponibilité des BPs est déduite à partir de la dose retrouvée dans les urines des patients traités. En effet, l'excrétion rénale est la seule voie d'élimination de ces agents qui disparaissent rapidement du plasma sanguin après administration pour aller se fixer sur l'os au niveau des sites de remodelage osseux. Les bisphosphonates ne sont alors « relargués » que lorsque l'os est totalement résorbé. La demi-vie « osseuse » de ces principes actifs est donc fortement liée à la vitesse du processus du remodelage osseux et peut varier d'un an jusqu'à une dizaine d'années <sup>30</sup>.

Le choix d'un bisphosphonate, son mode d'administration ainsi que sa posologie dépendent de la pathologie que l'on cherche à traiter. Sans se vouloir trop exhaustive, la partie suivante résume les principales utilisations de ces agents dans le domaine médical.

<sup>33</sup> *Compendium Suisse des médicaments 2012.*

## **C. Utilisation des bisphosphonates en médecine**

### **I. Le traitement de pathologies osseuses**

Grâce à leurs modes d'action physico-chimique et cellulaire, les bisphosphonates sont les principes actifs de choix pour le traitement de diverses pathologies osseuses. Nous citerons dans ce qui suit les exemples les plus répandus.

#### **I. 1. L'ostéoporose <sup>34</sup>**

L'ostéoporose est une maladie chronique caractérisée par une diminution importante de la densité osseuse qui s'accompagne par un risque élevé de fractures spontanées ou suite à des traumatismes mineurs (une simple chute). Les sites de fracture ostéoporotique les plus fréquents sont le poignet, les vertèbres et le col du fémur. Cette pathologie est dite silencieuse car elle ne présente aucun symptôme pouvant révéler son existence. L'Organisation Mondiale de la Santé a fait de l'ostéoporose une priorité majeure de santé publique en raison du nombre important de fractures liées à cette maladie dans la population. Sa prévalence est d'environ 40% chez les femmes âgées de plus que 50 ans, contre environ 15% des hommes dans la même tranche d'âge. Environ 35 000 fractures du poignet, 70 000 fractures vertébrales et 60 000 fractures du col de fémur liées à l'ostéoporose sont déplorées chaque année en France métropolitaine. Ces fractures sont accompagnées d'un taux de mortalité estimé à 20-25% dans l'année suivant l'accident, surtout chez les personnes âgées de plus de 80 ans atteintes par une fracture du col de fémur. On distingue deux formes de l'ostéoporose :

- ***L'ostéoporose post-ménopause, dite primitive*** : Elle affecte les femmes à la ménopause suite à une chute de la sécrétion des œstrogènes. Ces hormones sont fortement impliquées dans la régulation du remodelage osseux. Une perturbation de leur sécrétion provoque une perte osseuse estimée de 4%/an essentiellement durant les cinq à dix premières années post-ménopause. Entre 20 et 80 ans, une femme perd ainsi environ 30% de sa masse osseuse.

- ***L'ostéoporose secondaire*** : C'est le type le plus fréquent chez l'homme. Elle résulte d'un alitement prolongé, du tabagisme (action anti-ostrogénique du tabac), d'un alcoolisme chronique, de carences alimentaires, de traitements médicamenteux et d'autres facteurs pouvant perturber la sphère hormonale contrôlant le remodelage osseux.

---

<sup>34</sup> Richard, D.; Dejean, C. *Le moniteur HOSPITALIER* **2011**, 234, 17.

Les bisphosphonates constituent une référence dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose quel que soit son type. Ils augmentent la densité osseuse d'environ 5% mais réduisent surtout le risque de fracture de 50% grâce à leurs modes d'action physico-chimique et cellulaire sur le tissu osseux. L'alendronate (Fosamax<sup>®</sup>), l'ibandronate (Bondronat<sup>®</sup>) et le zolédronate (Zometa<sup>®</sup>) sont les plus prescrits.

## **I.2. La maladie de Paget** <sup>35,36</sup>

La maladie de Paget, qui doit son nom au chirurgien anglais James Paget depuis 1877, est une pathologie chronique caractérisée par une accélération anormale du processus du remodelage osseux, résultant en une anarchie dans l'architecture de l'os. Les sites les plus affectés du squelette sont le fémur, la colonne vertébrale, le crâne et le bassin. La malformation des os touchés représente le premier symptôme de la maladie, suivie de l'apparition de douleurs, d'une augmentation du risque de fractures ainsi que de complications neurologiques conduisant à des tremblements et même à la surdité. Cette maladie est la deuxième pathologie osseuse la plus fréquente après l'ostéoporose en Grande Bretagne. Elle touche 2% des adultes de plus de 55 ans, une prévalence qui s'élève à 8% des hommes et 5% des femmes ayant atteint l'âge de 80 ans. Son incidence est très différente selon les régions du monde. Des études ont montré que l'apparition de cette pathologie est fortement liée à des facteurs génétiques, ce qui expliquerait la présence d'un grand nombre de sujets malades en Nouvelle Zélande, en Australie, en Amérique du nord ainsi qu'en Europe où la Grande Bretagne détient la prévalence la plus élevée dans le monde. En revanche, des pays asiatiques comme l'Inde, la Chine ou le Japon souffrent très rarement de cette maladie. Chez une personne atteinte de la maladie de Paget, la taille et le nombre des ostéoclastes sont anormalement augmentés ce qui accroît la résorption osseuse. La reconstruction de l'os par les ostéoblastes est par conséquent très rapide résultant en une formation disproportionnée d'une matrice osseuse désorganisée.

La maladie de Paget ne peut pas être guérie. Il existe toutefois des traitements efficaces qui peuvent contrôler sa progression et limiter ses complications. Les bisphosphonates sont de nos jours les principes actifs les plus efficaces contre cette pathologie. Le risedronate

---

<sup>35</sup> Reid, I. R.; Hosking, D. J. *Bone* **2011**, *49*, 89.

<sup>36</sup> Sutcliffe, A. *Int. J. Orthopaedic and Trauma Nursing* **2010**, *14*, 142.

(Actonel<sup>®</sup>), le pamidronate (Aredia<sup>®</sup>) ainsi que le zolédronate (Zometa<sup>®</sup>) sont les plus prescrits.

### **I.3. Les tumeurs osseuses**

Les tumeurs osseuses malignes sont soit de type primaire, comme dans le cas de l'ostéosarcome, soit de type métastatique. L'apparition de métastases osseuses est très fréquente dans l'évolution de certaines tumeurs malignes. En effet, leur incidence varie entre 23 et 84% selon le type de cancer primaire comme le cancer du sein, de la prostate, du poumon et le myélome. Ces derniers sont responsables de 80% des métastases osseuses<sup>37</sup>. Ces anomalies du métabolisme osseux entraînent des complications considérables qui altèrent la qualité de vie des patients, comme la survenue de l'hypercalcémie maligne ainsi que le risque important de fractures, de tassement vertébral et de compression médullaire.

Les bisphosphonates sont très utilisés en cancérologie dans le traitement et la prévention de tumeurs osseuses. Leur efficacité est non seulement due à leur activité anti-ostéoclastique pour inhiber la résorption osseuse, mais aussi à leur activité anti-tumorale sur les sites osseux. Le pamidronate (Aredia<sup>®</sup>) et le zolédronate (Zometa<sup>®</sup>) sont aujourd'hui les bisphosphonates les plus prescrits. Ces agents thérapeutiques peuvent avoir deux types d'action sur les tumeurs :

- ***Une action indirecte :***

Les cellules tumorales libèrent des médiateurs ostéolytiques au voisinage du tissu osseux, ce qui accroît la résorption osseuse. L'os dégradé libère par conséquent des facteurs de croissance qui vont favoriser la croissance des cellules tumorales, qui libéreront de nouveaux médiateurs ostéolytiques...Grâce à leur action anti-résorptive sur le tissu osseux, les bisphosphonates interfèrent dans ce « cercle vicieux » et inhibent indirectement la croissance de la tumeur<sup>38</sup>.

- ***Une action directe :***

La colonisation des tumeurs métastatiques du tissu osseux fait intervenir plusieurs étapes : l'adhésion des cellules à la matrice, l'invasion et la prolifération. Les bisphosphonates inhibent la croissance des tumeurs malignes en agissant sur ces différentes étapes, ainsi que sur la croissance des cellules. Les bisphosphonates de troisième génération sont les plus

---

<sup>37</sup> Decroisette, C. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2006**, 30, 164.

<sup>38</sup> Heymann, D.; Ory, B.; Gouin, F.; Green, J. R.; Redini, F. *Trends Mol. Med.* **2004**, 10, 337.

puissants. Ils bloquent la prolifération des cellules tumorales et induisent leur apoptose en empêchant la prénylation des petites GTPases, ce qui bloque par conséquent la voie du mévalonate<sup>39</sup>.

Par ailleurs, les bisphosphonates présentent un effet synergique lors de l'administration avec quelques anticancéreux comme l'Ifosfamide. La combinaison de cet agent avec le zolédronate semble être plus efficace, dans le traitement de l'ostéosarcome chez les rats, que lorsque chacun est administré seul. En effet, cette combinaison évite la récurrence de la tumeur et renforce le pouvoir anticancéreux de l'Ifosfamide qui peut par conséquent être administré à plus faible dose<sup>40</sup>. L'ajout de BPs au traitement chimiothérapeutique classique permet ainsi de réduire les effets secondaires qui y sont liés.

## **II. Le traitement de maladies parasitaires**

Les BPs azotés ont été récemment identifiés comme agents potentiellement anti-parasitaires. Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence leur action sur le parasite de la toxoplasmose (*le toxoplasma gondi*)<sup>41</sup>, une infection présentant de sérieux risques chez les sujets immunodéficients. Leur efficacité a aussi été démontrée dans la lutte contre la prolifération des parasites impliqués dans la maladie de Chagas (*le trypanosoma cruzi*)<sup>42</sup> ainsi que dans le paludisme (*le plasmodium*)<sup>43</sup>, plus connu sous le nom de malaria. Cette dernière maladie est la plus répandue des infections parasitaires observées dans le monde. Environ 300-500 millions d'individus sont affectés annuellement, causant entre 2 et 3 millions de décès par an<sup>43</sup>. La FPPS a été identifiée comme cible dans l'action anti-parasitaire des BPs azotés. Ils bloquent ainsi les processus conduisant à la prénylation des GTPases qui est une réaction indispensable à la survie des parasites, ce qui inhibe leur prolifération.

---

<sup>39</sup> Horie, N.; Murata, H.; Nishigaki, Y.; Matsui, T.; Segawa, H.; Nogawa, M.; Yuasa, T.; Kimura, S.; Maekawa, T.; Fushiki, S.; Kubo, T. *Cancer Lett.* **2006**, *238*, 111.

<sup>40</sup> Heymann, D.; Ory, B.; Blanchard, F.; Heymann, M. F.; Coipeau, P.; Charrier, C.; Couillaud, S.; Thiery, J. P.; Gouin, F.; Redini, F. *Bone* **2005**, *37*, 74.

<sup>41</sup> Ling, Y.; Sahota, G.; Odeh, S.; Chan, J. M. W.; Araujo, F. G.; Moreno, S. N. J.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3130.

<sup>42</sup> Szajnman, S. H.; Ravaschino, E. L.; Docampo, R.; Rodriguez, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4685.

<sup>43</sup> Ghosh, S.; Chan, J. M. W.; Lea, C. R.; Meints, G. A.; Lewis, J. C.; Tovian, Z. S.; Flessner, R. M.; Loftus, T. C.; Bruchhaus, I.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Kemp, R. G.; Kobayashi, S.; Nozaki, T.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 175.

### **III. La détoxification de métaux toxiques**

L'intoxication par les métaux représente un sérieux problème de santé publique à cause des complications qui peuvent s'en suivre. La détoxification représente aujourd'hui la thérapie de référence pour éliminer les métaux toxiques. Nous en citerons dans ce qui suit quelques exemples avec de brèves descriptions de leurs principales affectations dans l'organisme humain.

#### **III.1. Exemples de métaux toxiques**

##### **III.1.1. Le fer <sup>44</sup>**

Le fer est un élément essentiel pour toutes les cellules vivantes, qu'elles soient eucaryotes ou procaryotes. En tant que générateur de radicaux libres, il est impliqué dans de nombreux processus biologiques vitaux tels que la respiration (par réduction de l'oxygène) et la photosynthèse (par réduction du dioxyde de carbone). Cependant, un excès de fer dans les organismes vivants est souvent à l'origine de toxicité qui perturbe les mécanismes cellulaires pouvant engendrer des maladies sévères. A titre d'exemple, l'administration de fer par voie intraveineuse chez des patients présentant une  $\beta$ -thalassémie majeure (anémie chronique et héréditaire qui nécessite des transfusions sanguines régulières) peut conduire à une accumulation de fer dans les tissus et les organes. Par conséquent, ces patients souffrent surtout à l'âge adulte de maladies affectant le foie, le pancréas et le cœur. Une thérapie concomitante de détoxification est donc nécessaire afin d'éviter ce type de problème.

##### **III.1.2. Le cuivre <sup>45</sup>**

Le cuivre est essentiel à l'état de trace pour tous les organismes vivants. Il contribue à l'activité enzymatique en tant que cofacteur ou en tant qu'un constituant de nombreuses métalloenzymes. Son rôle biologique consiste à catalyser le transfert d'électrons dans différents métabolismes cellulaires grâce à ses deux états d'oxydation possibles. L'élimination de ce métal du corps par les reins est très lente, résultant en un dépôt au niveau du foie qui reste le premier organe affecté, pouvant conduire à une cirrhose. Une concentration élevée en

---

<sup>44</sup> Faa, G.; Crisponi, G. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 291.

<sup>45</sup> Ozelik, D.; Uzun, H. *Biol. Trace Elem. Res.* **2009**, *127*, 45.

civre dans le corps humain peut aussi conduire à des troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

### **III.1.3. L'aluminium** <sup>46</sup>

L'aluminium, contrairement aux éléments précédemment cités, n'est pas essentiel dans le corps humain. C'est le métal le plus abondant de l'écorce terrestre, ce qui explique son importante utilisation et la variabilité de ses sources. On le trouve dans les aliments, les vaccins ainsi que dans les cosmétiques plus particulièrement les déodorants anti-transpirants à base de sels d'aluminium. Une forte concentration entraîne différentes perturbations dans l'organisme humain. L'aluminium est surtout reconnu pour ses effets neurotoxiques. Il est associé à la maladie d'Alzheimer où les cellules du cerveau d'un sujet malade contiennent de 10 à 30 fois plus d'aluminium que la normale.

### **III.1.4. L'uranium**

L'uranium fait partie de la famille des actinides. Il est naturellement présent sur l'écorce terrestre et se compose de trois isotopes radioactifs : l'uranium-238 (U-238, 99,27%), l'uranium-235 (U-235, 0,72%) et l'uranium-234 (U-234, 0,006%). Suite à une exposition accidentelle aigue, l'uranium entre dans le corps humain par ingestion, inhalation ou à travers la peau. Il s'y trouve sous la forme d'ion uranyle ( $\text{UO}_2^{2+}$ ) dont 80% sont excrétés dans l'urine durant les premières 24h suivant l'accident. En conséquence, les reins sont les premiers organes touchés par sa toxicité <sup>47</sup>. Le reste est retenu dans le corps, ayant comme principal site de fixation le tissu osseux, même jusqu'à plusieurs mois après la contamination.

## **III.2. Rôle des BPs comme agents de détoxification**

Les bisphosphonates se sont révélés être d'excellents agents chélatants de différents cations métalliques permettant ainsi de les éliminer ou de réduire leur concentration dans le corps. D'autres ligands sont aussi connus par leur propriété chélatante (catéchols,

---

<sup>46</sup> Yokel, R. A. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 228, 97.

<sup>47</sup> Carriere, M.; Avoscan, L.; Collins, R.; Carrot, F.; Khodja, H.; Ansoborlo, E.; Gouget, B. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 446.

hydroxypyridinones,..), ce qui a encouragé les chimistes à concevoir des agents mixtes constitués de deux unités complexantes<sup>48, 49</sup> (Figure 13).

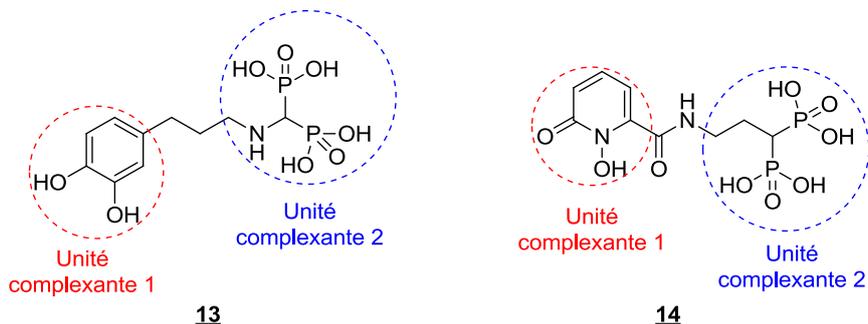


Figure 13 : Exemples de ligands comportant deux unités complexantes pour une utilisation en thérapie de chélation<sup>48,49</sup>

Les nanoparticules magnétiques étant biologiquement compatibles, une autre équipe a cherché à étudier l'efficacité d'une nanostructure composée d'une nanoparticule magnétique d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) et d'un lien approprié ayant une fonction bisphosphonate terminale. Cette structure a pu éliminer jusqu'à 99% des ions uranyles présents dans l'eau, et 69% de ces ions du sang. De tels résultats sont prometteurs et font de la nanoparticule fonctionnalisée un agent détoxifiant potentiel *in vivo*<sup>50</sup>.

Une stratégie différente consiste à synthétiser des ligands azotés « à trois bras », avec trois fonctions bisphosphonates (Figure 14). L'avantage d'une telle structure serait de complexer efficacement les ions uranyles qui sont connus par leur forte fixation sur le système osseux et par la difficulté de les éliminer<sup>51, 52</sup>.

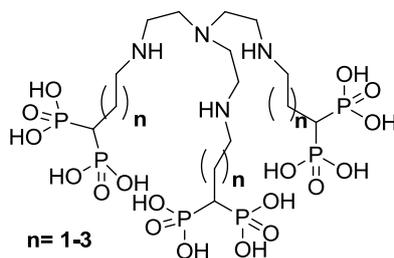


Figure 14 : Ligands « tripodes » pour une détoxification de l'ion uranyle<sup>51</sup>

<sup>48</sup> Xu, G.; Yang, C.; Liu, B.; Wu, X.; Xie, Y. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15*, 251.

<sup>49</sup> Bailly, T.; Burgada, R.; Prange, T.; Lecouvey, M. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 189.

<sup>50</sup> Wang, L.; Yang, Z.; Gao, J.; Xu, K.; Gu, H.; Zhang, B.; Zhang, X.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13358.

<sup>51</sup> Challeix, V.; Lecouvey, M. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 703.

<sup>52</sup> Sawicki, M.; Lecercle, D.; Grillon, G.; Le Gall, B.; Serandour, A.-L.; Poncy, J.-L.; Bailly, T.; Burgada, R.; Lecouvey, M.; Challeix, V.; Leydier, A.; Pellet-Rostaing, S.; Ansoborlo, E.; Taran, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2768.

Les études dans ce domaine sont diverses et variées. Nous nous sommes limités dans cette partie à donner des exemples parmi les plus pertinents, sans chercher à être exhaustifs.

#### **IV. Le diagnostic dans l'imagerie médicale**

Outre leur rôle thérapeutique, les bisphosphonates « marqués » peuvent être utilisés en diagnostic dans les imageries médicales comme la scintigraphie osseuse ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les bisphosphonates complexés au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sont très utilisés comme radiotraceurs en scintigraphie osseuse. Leur forte sélectivité pour l'os ainsi que leur faible demi-vie plasmatique (quelques heures) font d'eux les agents radiopharmaceutiques de référence dans ce type d'imagerie. Les complexes formés de méthylène bisphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) et d'hydroxy-méthylène bisphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP) sont les plus utilisés. Un intervalle de 2-6h est nécessaire entre l'injection de ces agents et le test. Des analogues du zolédronate marqués sont étudiés aujourd'hui et semblent aussi être des marqueurs prometteurs pour l'imagerie osseuse<sup>53</sup>.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale qui recherche des anomalies affectant le cerveau, la colonne vertébrale, les articulations ainsi que les tissus mous. Des produits dits de contraste y sont utilisés afin d'avoir une meilleure visualisation du tissu ou de l'organe que l'on cherche à analyser. Les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques sont d'excellents produits de contraste utilisés en IRM grâce à leurs propriétés magnétiques assez intéressantes. Ils ont un effet contrastant supérieur à celui du gadolinium qui est le plus communément utilisé. La surface de ces particules est généralement couverte par une couche de polymères hydrophiles comme le dextrane ou le polyéthylène glycol (PEG) afin d'éviter leur agrégation et de les doter de propriétés pharmacologiques. Cependant, cette couche de polymères augmente considérablement leur taille, ce qui diminue leur distribution et pénétration dans les tissus. Une solution sera de les « enrober » par une couche constituée de petites molécules « bifonctionnelles », ayant une première extrémité hydrophile qui assurera la propriété pharmacologique de ces particules, et une deuxième extrémité capable de se fixer efficacement sur leur surface. Les

---

<sup>53</sup> Qiu, L.; Cheng, W.; Lin, J.; Luo, S.; Xue, L.; Pan, J. *Molecules* **2011**, *16*, 6165.

bisphosphonates, du fait de leur forte affinité pour le fer, sont d'excellentes fonctions pouvant assurer ce dernier rôle. Leur fonctionnalisation avec une fonction acide carboxylique a permis leur couplage avec un fluorophore, l' amino-fluorescéine par exemple, afin d'avoir une localisation du produit de contraste et une amélioration du signal d'IRM. Ce concept offre par ailleurs la possibilité d'accrocher à la place du fluorophore un principe actif pour des applications thérapeutiques<sup>54</sup> (Figure 15).

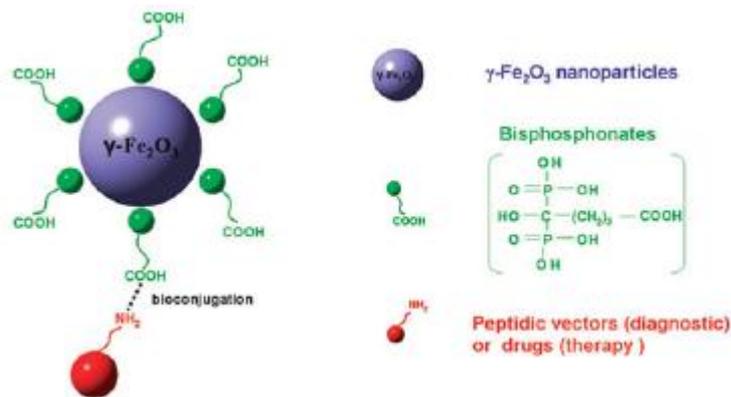


Figure 15 : De nouvelles nanoparticules fonctionnalisées pour une utilisation en IRM<sup>54</sup>

## V. Principaux effets indésirables des bisphosphonates

Les effets secondaires dus à l'administration des BPs sont peu nombreux. Ils sont généralement mineurs et transitoires, mais peuvent être dans quelques cas de gravité moyenne voire importante. Ils varient selon le mode d'administration des BPs.

Par voie orale, les premières intolérances rapportées sont digestives. En effet, les patients peuvent souffrir de nausées, de vomissements, de diarrhées et de douleurs abdominales pouvant évoluer jusqu'à l'ulcère. Par ailleurs, un long temps de contact entre ces agents et la muqueuse buccale peut être à l'origine d'ulcérations buccales.

Par voie intraveineuse, quelques cas d'insuffisance rénale ont aussi été rapportés. Ces complications sont dues à une injection rapide, d'où la nécessité d'une administration lente du produit. Le zolédronate est le bisphosphonate avec lequel il faut prendre le plus de précautions car il peut parfois causer des insuffisances rénales aiguës chez certains patients<sup>55</sup>. Cet effet indésirable serait lié à des concentrations sanguines élevées en BPs qui présenteraient une

<sup>54</sup> Lalatonne, Y.; Paris, C.; Serfaty, J. M.; Weinmann, P.; Lecouvey, M.; Motte, L. *Chem. Commun.* **2008**, 2553.

<sup>55</sup> Tanvetyanon, T.; Stiff, P. J. *Ann. Oncol.* **2006**, *17*, 897.

toxicité directe envers les cellules rénales. Depuis une dizaine d'années, des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés en relation avec l'administration des BPs azotés par voie intraveineuse<sup>55, 56</sup>. Cet effet secondaire ne concerne qu'un faible pourcentage de patients traités mais le recul est sûrement insuffisant pour pouvoir évaluer la prévalence réelle de cette pathologie. Une utilisation prolongée de BPs azotés ou une extraction dentaire récente semblent fortement augmenter le risque d'ostéonécrose.

---

<sup>56</sup> AbiNajm, S. *Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates (Thèse soutenue à l'université de Genève)* **2008.**





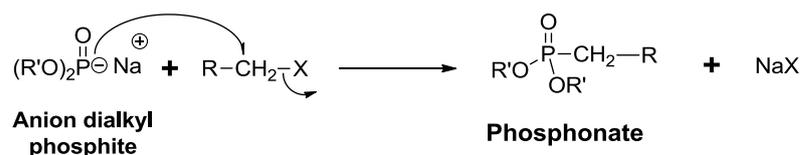


Schéma 3 : Mécanisme de la réaction de Michaelis-Becker

La réaction d'un organolithien sur le phosphonate effectue une  $\alpha$ -méallation résultant en la formation d'un carbanion  $\alpha$ -phosphonylé capable de se condenser sur un halogénophosphate pour former le *gem*-bisphosphonate correspondant<sup>57</sup> (Schéma 4).

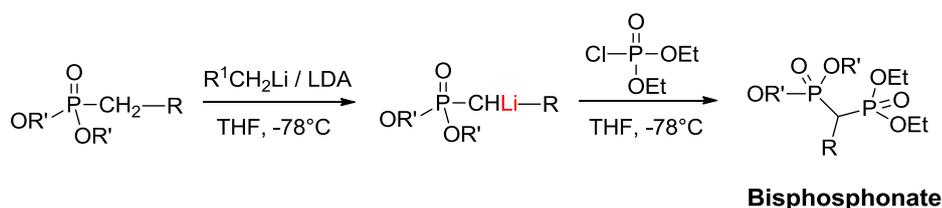


Schéma 4 : Préparation de BPs par phosphonoalkylation

Une approche alternative consiste à faire réagir un phosphate avec deux équivalents de l'organolithien pour accéder directement au phosphonate  $\alpha$ -lithié, avant d'effectuer la dernière étape de condensation avec l'halogénophosphate (Schéma 5). Dans cette approche, la première étape de réaction avec l'organométallique permet de réaliser en une seule séquence la phosphonylation et la méallation. En effet, le phosphate se comporte comme un électrophile en présence de l'organolithien, ce qui permet la substitution de l'un des trois groupes esters. Ensuite, grâce à la forte basicité de l'organométallique choisi, l' $\alpha$ -méallation du groupe alkyle substituant est effectuée sans que la substitution successive des trois groupes esters ne se produise<sup>58</sup>.

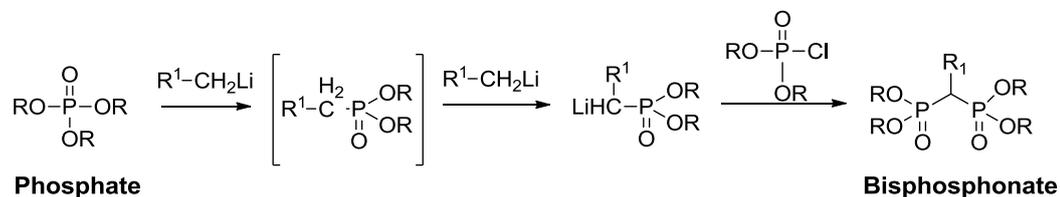


Schéma 5 : Préparation de BPs à partir d'un phosphate<sup>58</sup>

<sup>57</sup> Teulade, M. P.; Savignac, P. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 283.

<sup>58</sup> Teulade, M. P.; Savignac, P. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 405.

## II. Par réaction radicalaire

Plus récemment, une autre méthode de préparation des BPs a été décrite permettant de les obtenir à partir des bis-*H*-phosphinates correspondants. Dans un premier temps, la réaction radicalaire de l'hypophosphite de sodium avec des alcynes terminaux, à température ambiante et en présence d'un borane et de l'air comme initiateurs, donne accès aux bis-*H*-phosphinates avec de bons rendements<sup>59</sup> (Schéma 6).

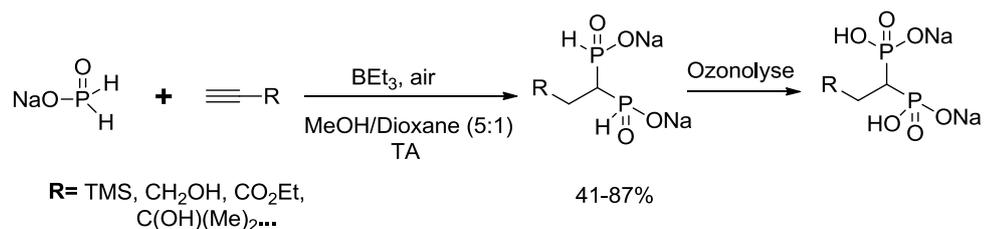


Schéma 6 : Préparation de bis-*H*-phosphinates par réaction radicalaire<sup>59</sup>

Le méthanol a été initialement sélectionné comme solvant de la réaction du fait qu'il soit le seul solvant organique à solubiliser l'hypophosphite de sodium à température ambiante. Des essais ont montré par la suite que l'addition du dioxane comme cosolvant augmente considérablement les rendements. Dans ce système de solvants choisi, les bis-*H*-phosphinates précipitent aussitôt formés, permettant de les purifier par simple filtration et de les préparer à une grande échelle. Les BPs peuvent ensuite être obtenus grâce à une simple oxydation par ozonolyse de leurs précurseurs.

## III. A partir d'un aldéhyde

Les BPs peuvent également être obtenus en utilisant un aldéhyde comme substrat, qu'il soit aliphatique ou aromatique, en « one-pot ». L'addition d'une dialkyl phosphite en présence de base permet d'obtenir le 1-hydroxyalkyl phosphonate correspondant. Suite à l'addition du chlorure de mésyle, le groupement hydroxyle est transformé en un bon groupement partant qui peut être facilement substitué par l'anion phosphite<sup>60</sup> (Schéma 7).

<sup>59</sup> Gouault-Bironeau, S.; Deprele, S.; Sutor, A.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5909.

<sup>60</sup> Li, C.; Yuan, C. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 1515.

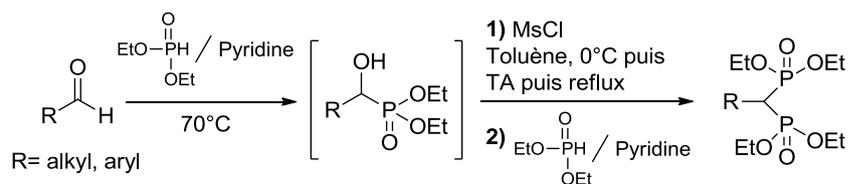


Schéma 7 : Préparation de BPs à partir d'un aldéhyde en « one-pot » <sup>60</sup>

## IV. A partir de synthons portant le motif bisphosphonate

Une autre approche de synthèse des BPs consiste à les préparer à partir de précurseurs portant le motif bisphosphonate : soit par alkylation du méthylène bisphosphonate soit par addition de Michael sur le bisphosphonoéthylène.

### IV.1. Réaction d'alkylation du méthylène bisphosphonate

Le méthylène bisphosphonate est un analogue du malonate. Du fait de la présence de deux groupements électroattracteurs en  $\alpha$ , l'hydrogène du méthylène est très acide et par conséquent déprotonable en présence d'une base. Une alkylation est ensuite possible par substitution nucléophile sur un dérivé halogéné <sup>61</sup> (Schéma 8).

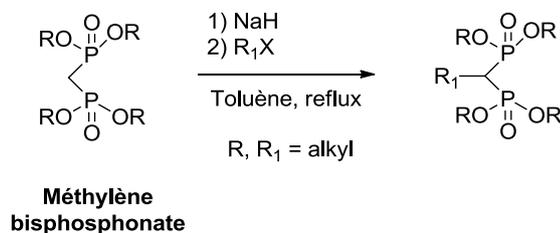


Schéma 8: Préparation de BPs par alkylation du méthylène bisphosphonate

### IV.2. Synthèse et réactivité du bisphosphonoéthylène

Le bisphosphonoéthylène peut être préparé soit à partir du méthylène bisphosphonate, soit à partir d'un  $\alpha$ -cétophosfonate. La première voie peut être illustrée par la condensation du formaldéhyde avec le méthylène bisphosphonate, en présence de la diéthylamine comme

<sup>61</sup> Kosolapoff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1500.

base, suivie d'une étape d'élimination en milieu acide pour générer la double liaison <sup>62</sup> (Schéma 9).

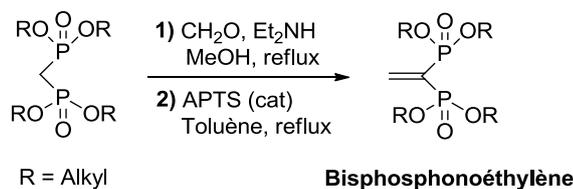


Schéma 9 : Préparation du bisphosphonoéthylène par condensation avec le formaldéhyde

D'autres aldéhydes ont également été étudiés en présence d'une base et du  $\text{TiCl}_4$  pour former un bisphosphonoéthylène substitué <sup>63</sup> (Schéma 10).

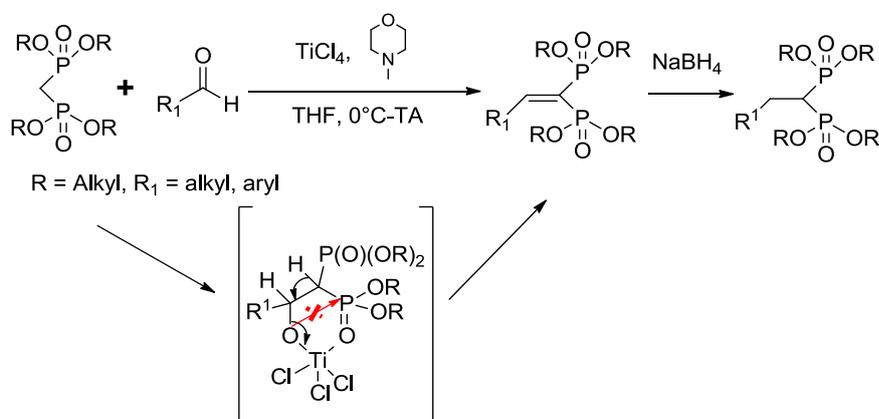


Schéma 10 : Préparation du bisphosphonoéthylène par condensation de type Knoevenagel <sup>63</sup>

Dans cette approche, la *N*-méthylmorpholine ( $\text{pK}_a = 7,4$ ) est utilisée comme base à la place de la pipéridine ( $\text{pK}_a = 11,2$ ), généralement utilisée dans la condensation de Knoevenagel. L'intérêt est de pouvoir utiliser dans cette réaction de condensation non seulement les aldéhydes aromatiques mais aussi les aliphatiques. En effet, la basicité modérée de la *N*-méthylmorpholine sera suffisante pour générer l'anion du méthylène bisphosphonate, mais évitera la réaction concurrente d'énolisation. La présence de  $\text{TiCl}_4$  a pour rôle d'empêcher la formation de l'oxaphosphétane, intermédiaire à quatre chaînons observé dans le mécanisme de la réaction de Wadsworth-Emmons et résultant de l'attaque de l'oxygène sur le phosphonate. Un autre intermédiaire à six chaînons est alors formé (Schéma 10), suivi par une réaction de déshydratation pour donner accès au bisphosphonoéthylène. La réduction de

<sup>62</sup> Degenhardt, C. R.; Burdsall, D. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3488.

<sup>63</sup> Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 301.

la double liaison peut ensuite être réalisée en utilisant les hydrures pour générer le bisphosphonate correspondant.

La seconde voie via un acylphosphonate est menée en présence de DBU et de fluorure de nonafluorobutylsulfonyle (NfF), pour donner les  $\alpha$ -phosphonovinyl nonaflates correspondants<sup>64</sup>. Le couplage croisé de ces derniers avec une dialkyl phosphite, catalysé par du palladium tétrakis et en présence d'une quantité stœchiométrique de DIPEA donne accès aux bisphosphonoéthylènes correspondants avec de bons rendements<sup>65</sup> (Schéma 11).

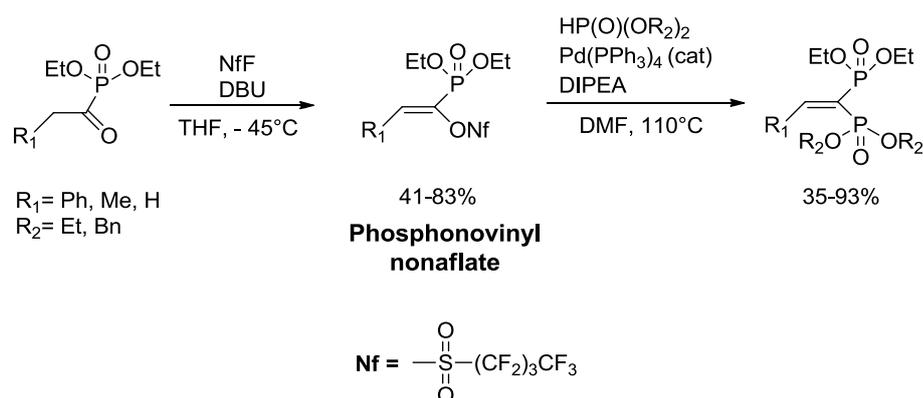


Schéma 11 : Préparation du bisphosphonoéthylène par couplage croisé<sup>64,65</sup>

Les bisphosphonoéthylènes sont des accepteurs de Michael qui réagissent avec une gamme de nucléophiles tels que les carbanions, les amines, les thiols et les dialkyl phosphites. L'addition d'un réactif de Grignard permet d'obtenir exclusivement les produits d'addition 1,4 (Schéma 12). Il est par ailleurs possible d'utiliser des organomagnésiens fonctionnalisés comportant diverses fonctions terminales protégées telles que les amines, les aldéhydes, les alcools...ce qui donne accès à une multitude de BPs fonctionnalisés susceptibles d'être utilisés dans diverses applications<sup>66</sup>.

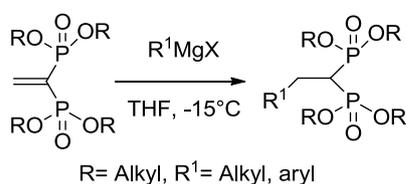


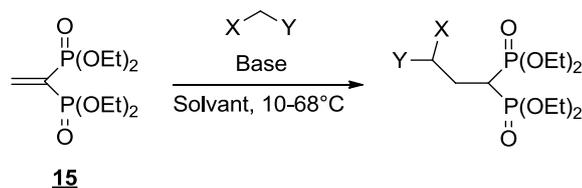
Schéma 12 : Préparation de BPs en utilisant les réactifs de Grignard

<sup>64</sup> Okauchi, T.; Yano, T.; Fukamachi, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 5337.

<sup>65</sup> Inoue, S.; Okauchi, T.; Minami, T. *Synthesis* **2003**, 1971.

<sup>66</sup> Lolli, M. L.; Lazzarato, L.; Di Stilo, A.; Fruttero, R.; Gasco, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 77.

De même, l'addition d'un carbanion dérivé d'un méthylène activé conduira au BP correspondant <sup>67,68</sup> (Schéma 13).



**15**

**X** = CO<sub>2</sub>Et, (EtO)<sub>2</sub>P(O), PhCO, NO<sub>2</sub>  
**Y** = CO<sub>2</sub>Et, N=CHPh, (EtO)<sub>2</sub>P(O), CH<sub>3</sub>, H

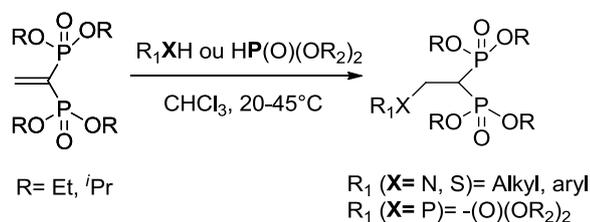
**Solvant** = EtOH, THF

**Base** = NaOEt, NaH, KOH, *i*-Pr<sub>2</sub>NH

**Schéma 13 : Préparation de BPs en utilisant des nucléophiles polyfonctionnels masqués <sup>67</sup>**

Cette méthode permet d'introduire différentes fonctions chimiques protégées grâce aux groupements X et Y. Une simple déprotection de ces derniers, comme dans le cas d'une amine ou d'un acide carboxylique, est suffisante pour accéder à des BPs fonctionnalisés <sup>67</sup>.

Finalement, divers nucléophiles soufrés, azotés ou phosphorés peuvent être additionnés sur le bisphosphonoéthylène <sup>69</sup> (Schéma 14). Ici, l'activation des dialkyl phosphites par un équivalent de base sera nécessaire pour générer le tri-phosphonate attendu.



R = Et, *i*Pr

R<sub>1</sub> (X = N, S) = Alkyl, aryl  
R<sub>1</sub> (X = P) = -(O)(OR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

**Schéma 14 : Préparation de BPs en utilisant des nucléophiles azotés, soufrés ou phosphorés**

Les BPs fonctionnalisés, plus particulièrement ceux comportant des fonctions terminales de type amine <sup>49,50</sup>, acide carboxylique <sup>70</sup> ou aldéhyde <sup>51</sup>, sont très utilisés en synthèse. En effet, ces fonctions engagées dans des réactions de type couplage peptidique, estérification ou amination réductrice, donneront accès à des molécules polyfonctionnelles variées sur lesquelles est introduit le motif bisphosphonate. De telles structures pourront être valorisées comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent en tant qu'agents de

<sup>67</sup> Sturtz, G.; Guervenou, J. *Synthesis* **1991**, 661.

<sup>68</sup> Winckler, W.; Pieper, T.; Keppler, B. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, 112, 137.

<sup>69</sup> Hutchinson, D. W.; Thornton, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, 341.

<sup>70</sup> Page, P. C. B.; McKenzie, M. J.; Gallagher, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3704.

détoxification de métaux <sup>49,50,51</sup> ou comme agents de ciblage d'agents thérapeutiques vers l'os <sup>70</sup>. Cette dernière application sera abordée plus en détail dans le dernier chapitre.

## B. Méthodes connues de préparation de dérivés hydroxy-bisphosphoniques

Les bisphosphonates sont en réalité la forme basique des acides bisphosphoniques, dont font partie les acides hydroxy-bisphosphoniques (cas où le carbone géminale est substitué par une fonction hydroxyle). Dans ce qui suit, nous ferons la distinction entre les voies de synthèse de ces derniers et celles de leurs esters correspondants (les hydroxy-bisphosphonates d'alkyle).

### I. Méthodes de préparation de dérivés hydroxy-bisphosphonates d'alkyle

Contrairement aux bisphosphonates, les méthodes de synthèse de dérivés hydroxy-bisphosphonates ou hydroxy-bisphosphoniques sont plus restrictives. Elles seront mises en œuvre à partir d'un acide carboxylique préalablement activé ou non.

#### I.1. A partir d'un chlorure d'acide

##### I.1.1. Par réaction de Michaelis-Arbuzov

La première synthèse présumée d'esters HBPs à partir de chlorures d'acides a été publiée par Coover et ses collaborateurs en 1956<sup>71</sup>. Elle est initiée par une réaction de type Michaelis-Arbuzov en utilisant la trialkyl phosphite pour former l'intermédiaire  $\alpha$ -cétophosphonate. La deuxième étape est une attaque nucléophile de l'anion phosphite généré à partir de la dialkyl phosphite en présence d'une base en quantité stœchiométrique (Schéma 15).

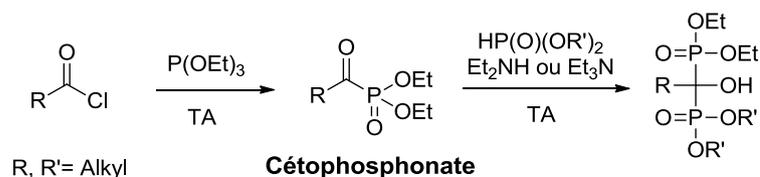


Schéma 15 : Préparation d'esters HBPs par addition d'une dialkyl phosphite sur un  $\alpha$ -cétophosphonate

<sup>71</sup> McConnell, R. L.; Coover, H. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4450.

Toutefois, il a été prouvé plus tard que les esters HBPs présumés n'étaient pas obtenus<sup>72</sup>. En effet, leur faible stabilité en milieu basique ou à haute température<sup>73</sup>, contrairement aux acides correspondants, est à l'origine de leur réarrangement en phosphono-phosphates (Schéma 16).

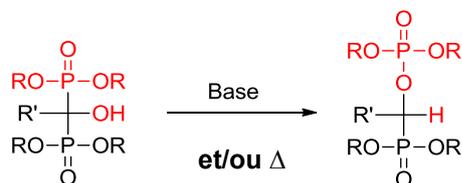


Schéma 16 : Réarrangement des esters HBPs en phosphono-phosphates<sup>73</sup>

Ce réarrangement est irréversible. Il implique la rupture d'une liaison P-C et la formation d'une nouvelle liaison P-O selon le modèle de Jankowski et ses collaborateurs. L'attaque nucléophile de l'oxygène chargé sur l'un des deux groupements phosphonates conduit à la formation d'un intermédiaire de type bipyramide trigonale où l'atome de phosphore est pentacoordiné. La liaison P-C est ensuite rompue, et on obtient finalement le phosphono-phosphate par protonation<sup>74</sup> (Schéma 17).

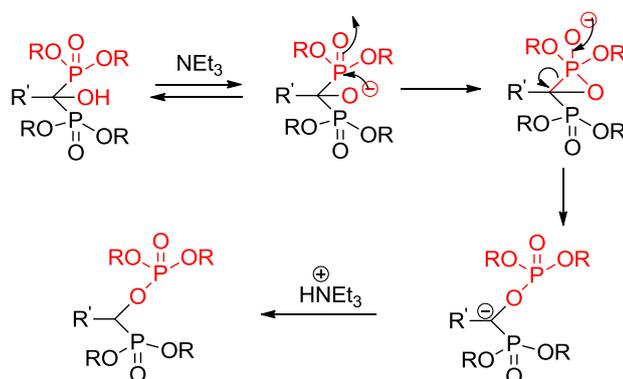


Schéma 17 : Mécanisme proposé de réarrangement des esters HBPs en phosphono-phosphates<sup>74</sup>

Ce problème d'instabilité a été résolu en utilisant une amine secondaire, Et<sub>2</sub>NH ou *n*-Bu<sub>2</sub>NH, en quantité catalytique ( $\leq 5$  mol %) <sup>75</sup>. D'autre part, le choix de solvants tels que le toluène<sup>76</sup> ou l'éther diéthylique<sup>75,77</sup>, dans lesquels les substrats seront solubles mais pas les esters HBPs formés, permet d'améliorer le rendement en évitant le réarrangement du produit

<sup>72</sup> Fitch, S. J.; Moedritzer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1876.

<sup>73</sup> Turhanen, P. A.; Vepsäläinen, J. J. *Synthesis* **2005**, 2119.

<sup>74</sup> Jankowski, S.; Marczak, J.; Olczak, A.; Glowka, M. L. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 3341.

<sup>75</sup> Nguyen Lan, M.; Niesor, E.; Bentzen, C. L. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1426.

<sup>76</sup> Griffiths, D. V.; Hughes, J. M.; Brown, J. W.; Caesar, J. C.; Swetnam, S. P.; Cumming, S. A.; Kelly, J. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17815.

<sup>77</sup> Nicholson, D. A.; Vaughn, H. J. *Org. Chem.* **1971**, *36*, 3843.

attendu. Cette méthode est réalisable avec une grande variété de trialkyl phosphites et de chlorures d'acides (aliphatiques ou aromatiques) permettant d'obtenir les produits souhaités avec des rendements compris entre 33 et 96%<sup>75,77</sup>.

Une méthode originale de synthèse d'hydroxy-bisphosphonates de benzyle symétriques a été proposée par Lecouvey et ses collaborateurs. Son point clé réside dans l'introduction d'un agent protique à un stade stratégique de la réaction sans y introduire la dialkyl phosphite comme second réactif (Schéma 18). La première étape est une réaction d'Arbuzov entre la tribenzyl phosphite et le chlorure d'acide pour accéder à l'acylphosphonate. Les auteurs suggèrent que 0,5 équivalent de méthanol sont ensuite introduits conduisant à l'hydrolyse de la moitié de la quantité de l'intermédiaire et formant 0,5 équivalent de dibenzyl phosphite *in situ*. Cette dernière réagit ensuite sur le reste d'acylphosphonate non hydrolysé pour donner les esters HBPs correspondants en l'absence de base et à 25°C<sup>78</sup>.

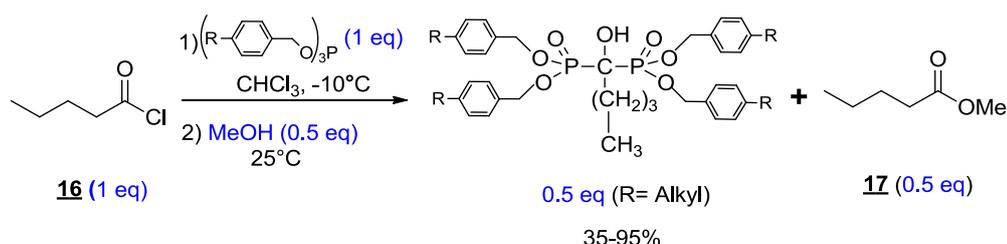


Schéma 18 : Préparation d'esters HBPs par addition d'un agent protique sur un acylphosphonate<sup>78</sup>

Récemment, Seki a proposé une variante en présence de TMSBr en utilisant des trialkyl phosphites moins réactives<sup>79</sup> (Schéma 19).

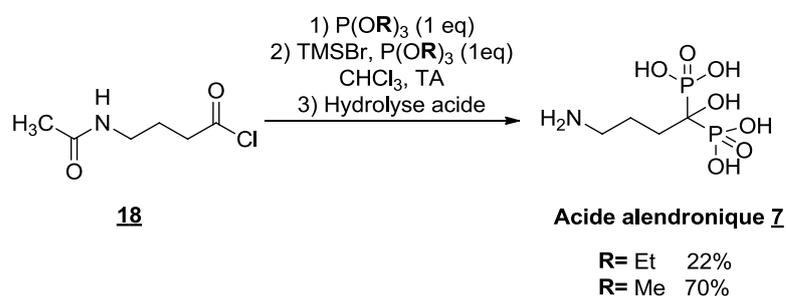


Schéma 19 : Préparation de l'alendronate par addition d'une trialkyl phosphite et de TMSBr

<sup>78</sup> Mallard, I.; Benech, J. M.; Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *162*, 15.

<sup>79</sup> Seki, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 1556.

Le TMSBr jouerait le rôle d'acide de Lewis activant la fonction carbonyle de l'intermédiaire cétophosfonate. Ainsi, l'attaque « concertée » du deuxième équivalent de phosphite est favorisée et le bisphosphonate O-silylé est généré. Ensuite, l'alendronate **7** est obtenu par hydrolyse acide (Schéma 20).

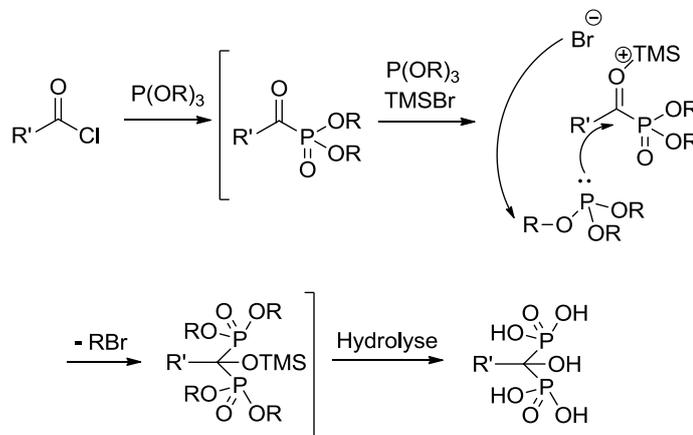


Schéma 20 : Mécanisme d'obtention de l'alendronate selon l'approche de Seki <sup>79</sup>

### I.1.2. Par réaction de Michaelis-Becker

Des esters HBPs symétriques peuvent être préparés en une seule étape à partir de dialkyl phosphites en utilisant la base appropriée en quantité stœchiométrique (Schéma 21). La réaction d'addition entre l'anion de dialkyl phosphite ayant le potassium comme contre-ion et un chlorure d'acide permet de les obtenir avec de bons rendements <sup>80</sup>. La première étape est une réaction de Michaelis-Becker donnant accès à l'intermédiaire  $\alpha$ -cétophosfonate sur lequel vient s'ajouter le deuxième équivalent de l'anion phosphite.

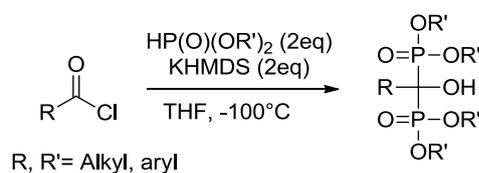


Schéma 21 : Préparation d'esters HBPs symétriques à partir de dialkyl phosphites

Cependant, l'utilisation de LiHMDS comme base donne majoritairement le produit de réarrangement tandis que la présence de NaHMDS fournit un mélange des deux produits avec une faible sélectivité. Il a été démontré par ailleurs que, dans le cas de chlorures d'acide  $\alpha$ -substitués, le réarrangement est inévitable quelle que soit la nature du contre-ion. Les

<sup>80</sup> Ruel, R.; Bouvier, J.-P.; Young, R. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5209.

groupements présents sur la dialkyl phosphite jouent aussi un rôle sur la sélectivité puisque des groupements encombrants, comme le benzyle (HP(O)(OBn)<sub>2</sub>), favorisent l'obtention du phosphono-phosphate. Toutefois, ce réarrangement reste toujours minoritaire avec KHMDS.

## I.2. A partir d'un aldéhyde aromatique via la réaction de Pudovik

Comme toutes les autres méthodes citées précédemment, cette approche impliquera le passage par un acylphosphonate. Celui-ci sera préparé suite à une réaction de Pudovik à partir d'un aldéhyde aromatique pour conduire à l' $\alpha$ -hydroxy phosphonate correspondant qui sera oxydé en acylphosphonate (Schéma 22). L'attaque nucléophile du deuxième anion phosphite sera effectuée à froid, en présence d'une quantité catalytique de base et en prenant l'éther diéthylique comme solvant<sup>81</sup>.

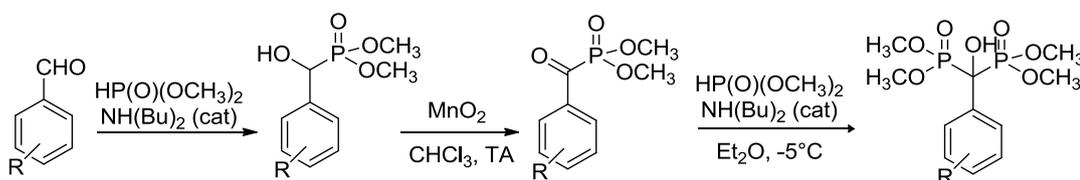


Schéma 22 : Préparation d'esters HBPs à partir d'un aldéhyde aromatique<sup>81</sup>

## II. Méthodes de préparation des acides hydroxy-bisphosphoniques

### II.1. A partir d'un précurseur acide carboxylique

La première synthèse d'acides HBPs décrite dans la littérature correspond à la condensation de l'acide acétique avec un mélange d'acide phosphoreux et de trichlorure de phosphore<sup>82</sup> (Schéma 23). Cette réaction nécessite un chauffage à 100-150°C pendant plusieurs heures suivi d'une hydrolyse.

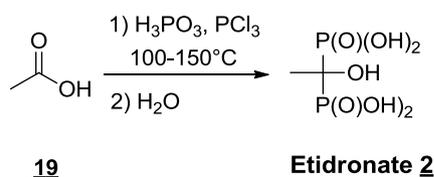


Schéma 23 : Synthèse de l'étidronate à partir de l'acide acétique

<sup>81</sup> Xie, Y. L.; Zhu, Q.; Qin, X. R.; Xie, Y. Y. *Chin. Chem. Lett* **2003**, 14, 25.

<sup>82</sup> Prentice, J. B.; Quimby, O. T.; Grabenstetter, R. J.; Nicholson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6119.

Cette méthode, bien que très utilisée, présente quelques inconvénients. Premièrement, les conditions opératoires drastiques (température, acidité) sont limitantes dans le cas de molécules complexes. Deuxièmement, le produit attendu est souvent difficile à isoler du milieu réactionnel avec de bons rendements. Plusieurs optimisations de cette synthèse ont été effectuées en modifiant notamment le solvant de la réaction. Shinkai et ses collaborateurs ont montré qu'en utilisant l'acide méthanesulfonique comme solvant, le milieu réactionnel reste homogène, induisant ainsi une conversion totale de l'acide carboxylique et une nette amélioration du rendement. Cette méthode est applicable pour différents substrats notamment azotés. En revanche, les rendements sont faibles pour les acides  $\beta$ -substitués et la réaction est inefficace avec les acides  $\alpha$ -substitués <sup>83</sup>.

Une autre optimisation a été très récemment reportée dans la littérature. Elle consiste à utiliser la technique d'irradiation aux micro-ondes, ce qui a pour avantage de réduire la température et le temps de réaction <sup>84</sup> (Schéma 24).

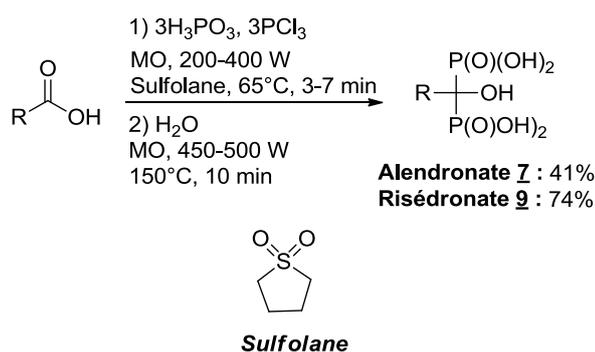


Schéma 24 : Synthèse d'acides HBPs en irradiant aux micro-ondes <sup>84</sup>

Le sulfolane a été choisi comme solvant de la réaction pour plusieurs raisons. Tout d'abord, sa forte polarité ( $\epsilon_0 = 43$ ) améliore l'efficacité du chauffage aux micro-ondes. Deuxièmement, il est miscible à l'eau, ce qui avantage la deuxième étape d'hydrolyse. Finalement, sa forte température d'ébullition ( $285^\circ\text{C}$ ) permet de réaliser l'hydrolyse à  $150^\circ\text{C}$ . Cette méthode a pu être validée pour la synthèse de différents acides HBPs connus avec de bons rendements par simple précipitation, comme le zolédronate (70%) et le risédronate (74%), ainsi que d'autres amino-HBPs de la deuxième génération <sup>84</sup>.

<sup>83</sup> Kieczkowski, G. R.; Jobson, R. B.; Melillo, D. G.; Reinhold, D. F.; Grenda, V. J.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8310.

<sup>84</sup> Mustafa, D. A.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E. *Tet. Lett.* **2011**, *52*, 2285.

## II.2. Par déalkylation des esters HBPs correspondants

Les acides HBPs peuvent être obtenus à partir de leurs esters correspondants par hydrolyse acide. Cette voie de synthèse des acides HBPs se fait dans des conditions drastiques, souvent en chauffant au reflux dans de l'acide chlorhydrique<sup>78</sup> ou bromhydrique<sup>76</sup>. Une méthode alternative douce consiste à transformer les esters HBPs en leurs esters de triméthylsilyle correspondants par traitement avec un halogénure de triméthylsilyle<sup>85</sup>. Une simple méthanolyse permet par la suite de générer les acides HBPs (Schéma 25).

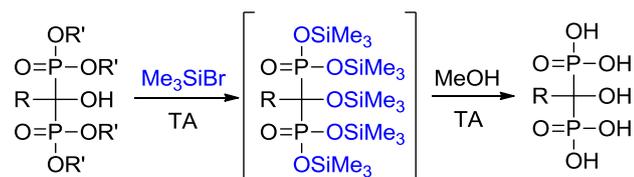


Schéma 25 : Déalkylation des esters HBPs dans des conditions douces<sup>86</sup>

## II.3. Par réaction d'un acide carboxylique activé avec la tris(triméthyl)silyl phosphite

Plus tard, Lecouvey et ses collaborateurs ont exploité cette voie de déalkylation douce et ont proposé une méthode originale et efficace pour la préparation d'acides HBPs aliphatiques et aromatiques<sup>87</sup>. La réaction d'un chlorure d'acide avec deux équivalents de tris(triméthyl)silyl phosphite ( $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ ) à température ambiante permet un accès direct à l'ester de triméthylsilyle en une seule étape (Schéma 26). Après méthanolyse et une simple évaporation des sous-produits volatils, les produits souhaités sont obtenus purs avec de bons rendements (de 61 à 98%).

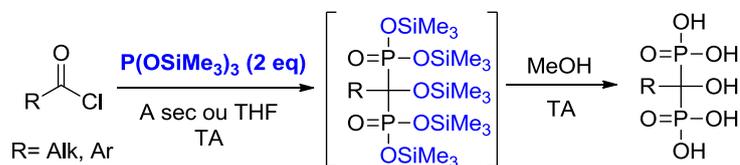


Schéma 26 : Préparation d'acides HBPs par réaction de  $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$  avec un chlorure d'acide<sup>87</sup>

La synthèse de l'intermédiaire persilylé est basée sur une réaction d'Arbuzov pour donner l' $\alpha$ -cétophosphonate, suivie par une addition nucléophile du deuxième équivalent de

<sup>85</sup> Dhawan, B.; Redmore, D. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 4018.

<sup>86</sup> Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 556.

<sup>87</sup> Lecouvey, M.; Mallard, I.; Bailly, T.; Burgada, R.; Leroux, Y. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 8475.

phosphite silylée (Schéma 27). L'utilisation d'une phosphite silylée est d'une importance cruciale pour cette deuxième étape. En effet, cette dernière a un caractère nucléophile supérieur à celle de ses analogues trialkyles. Par ailleurs, l'atome de silicium étant oxophile, le transfert d'un groupement silyle sur le deuxième intermédiaire phosphonium permet de générer la deuxième fonction phosphonate, ce qui ne sera pas possible avec un groupement alkyle<sup>88</sup>.

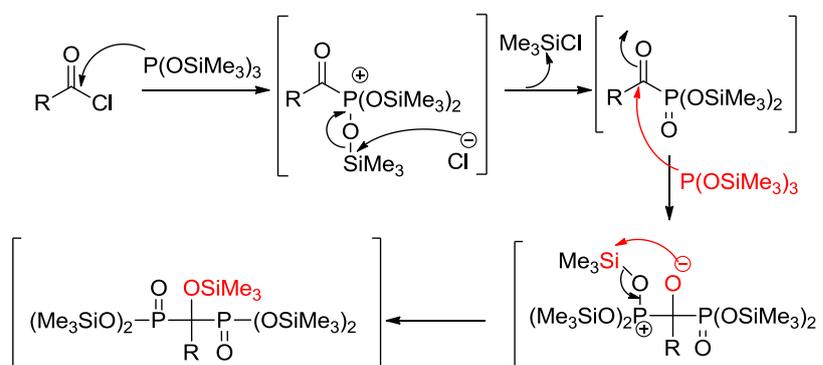


Schéma 27 : Mécanisme de réaction entre  $P(OSiMe_3)_3$  et un chlorure d'acide<sup>88</sup>

Cette méthode a été étendue aux anhydrides d'acides par les mêmes auteurs pour conduire aux acides HBPs **21**<sup>88</sup>. Cependant, l'utilisation d'anhydrides cycliques conduit à des résultats différents notamment avec l'anhydride phtalique **22** (Schéma 28).

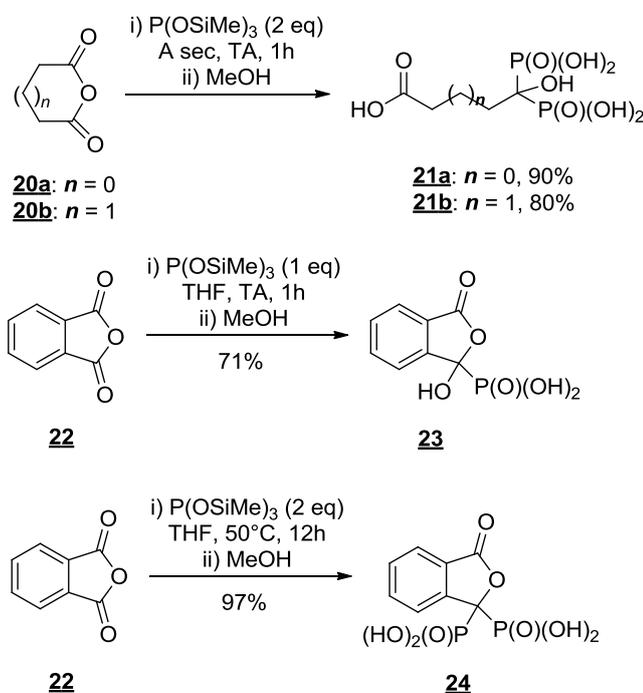


Schéma 28 : Résultats obtenus par Lecouvey et ses collaborateurs avec les anhydrides cycliques<sup>88</sup>

<sup>88</sup> Guenin, E.; Degache, E.; Liquier, J.; Lecouvey, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2983.

### III. Méthodes de préparation d'acides hydroxy-bisphosphoniques partiellement estérifiés (mixtes)

Les acides HBPs sont des composés hydrophiles et ionisables à pH physiologique. Ils sont par conséquent très peu biodisponibles<sup>89</sup>. Leur absorption gastro-intestinale est encore plus réduite à cause de leur forte complexation avec le calcium. L'estérification des fonctions acides phosphoniques pourrait pallier à cette faible biodisponibilité. En masquant les charges négatives avec des substituants adéquats, la lipophilie de ces composés sera améliorée et leur pouvoir complexant sera diminué. Le meilleur choix serait d'opter pour les tétraesters HBPs. Cependant, ces dérivés sont instables à pH physiologique et se réarrangent en phosphonophosphates. Une autre alternative est de synthétiser des acides HBPs partiellement estérifiés en introduisant un ou plusieurs groupements esters sur l'un ou chacun des acides phosphoniques. Une méthode similaire à celle décrite ci-dessus, à partir des chlorures d'acides comme substrats, a été appliquée pour répondre à cet objectif. Les produits souhaités ont été synthétisés en utilisant, soit de façon séquentielle deux phosphites de natures différentes, soit la bis(triméthyl)silyl phosphite (P(OR)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) en une seule étape.

#### III.1. Préparation de HBPs monoestérifiés

La réaction d'Arbuzov entre la triméthyl phosphite et un chlorure d'acyle fournit l' $\alpha$ -cétophosphonate correspondant. Ce dernier est ensuite déalkylé dans des conditions douces, avant de subir l'attaque nucléophile de la phosphite disilylée selon le même mécanisme décrit précédemment. Les produits souhaités sont finalement obtenus avec de bons rendements suite à une simple méthanolyse<sup>89</sup> (Schéma 29).

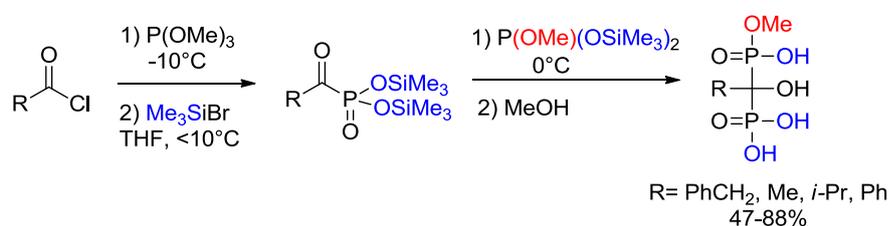


Schéma 29 : Préparation de monoesters HBPs<sup>89</sup>

<sup>89</sup> Migianu, E.; Guenin, E.; Lecouvey, M. *Synlett* **2005**, 425.

Une autre approche consiste à préparer le cétophosphonate disilylé à partir du chlorure d'acide par réaction avec un équivalent de  $P(OSiMe_3)_3$ , puis de faire réagir cet intermédiaire avec la phosphite disilylée. Cependant, cette procédure a donné un mélange de trois composés difficiles à séparer: le produit attendu, le diméthyl ester ainsi que l'acide HBP (Schéma 30). L'acylphosphonate disilylé serait plus réactif que le chlorure d'acide vis-à-vis de  $P(OSiMe_3)_3$  même à basse température, ce qui conduit à la formation de l'acide HBP. D'un autre côté, le produit de diestérisation est le résultat de l'addition de la phosphite disilylée sur le substrat non consommé<sup>89</sup>.

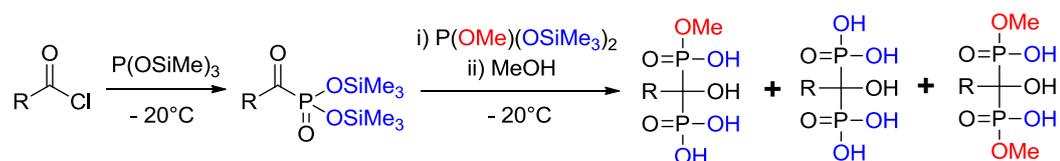


Schéma 30 : Produits obtenus lors de la réaction de  $P(OSiMe_3)_3$  suivie de  $P(OMe)(OSiMe_3)_2$  sur un chlorure d'acide

## III.2. Préparation de HBPs diestérisés

### III.2.1. Préparation de diesters symétriques

Les diesters HBPs peuvent être obtenus à partir du chlorure d'acide en une seule séquence et grâce à l'utilisation de deux équivalents d'une phosphite disilylée<sup>90</sup> (Schéma 31). Cette voie conduit à des composés symétriques et permet d'introduire des groupements alkyles et aryles aussi bien sur les groupements phosphoniques que sur la chaîne latérale du HBP<sup>91</sup>.

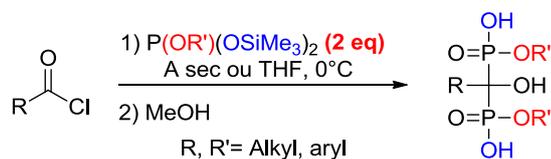


Schéma 31 : Préparation de diesters HBPs symétriques<sup>91</sup>

Il est à noter que cette voie a été appliquée à la synthèse d'esters d'amino-HBPs : le pamidonate, l'alendronate et le nérédronate<sup>92</sup>. Dans ces conditions, une protection préalable

<sup>90</sup> Migianu, E.; Mallard, I.; Bouchemal, N.; Lecouvey, M. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 4511.

<sup>91</sup> Monteil, M.; Guenin, E.; Migianu, E.; Lutomski, D.; Lecouvey, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7528.

<sup>92</sup> Guenin, E.; Monteil, M.; Bouchemal, N.; Prange, T.; Lecouvey, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3380.

de l'amine terminale doit être réalisée en utilisant un groupement protecteur adéquat (Schéma 32).

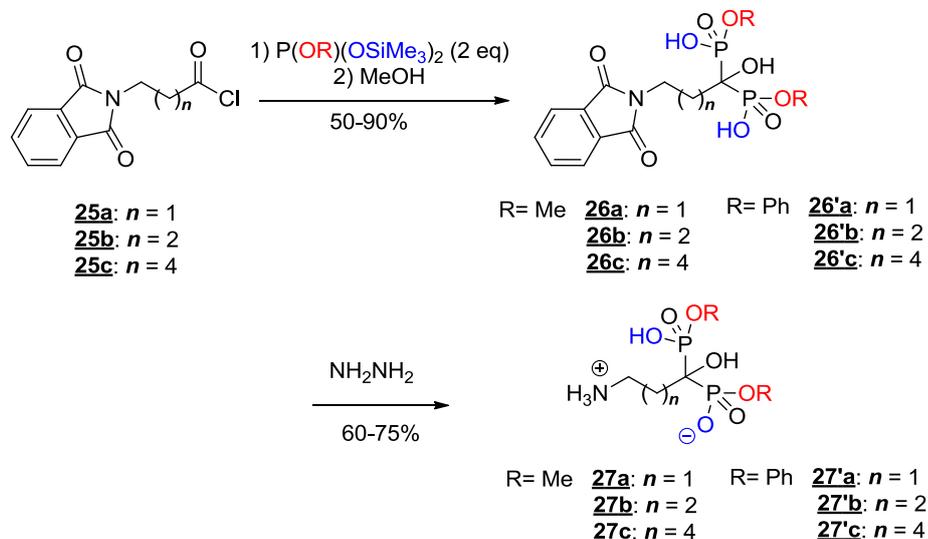


Schéma 32 : Préparation de diesters d'amino-HBPs symétriques <sup>92</sup>

### III.2.2. Préparation de diesters dissymétriques

Les diesters dissymétriques sont obtenus en additionnant successivement la trialkyl phosphite et la tris(triméthyl)silyl phosphite dans la réaction <sup>90</sup> (Schéma 33).

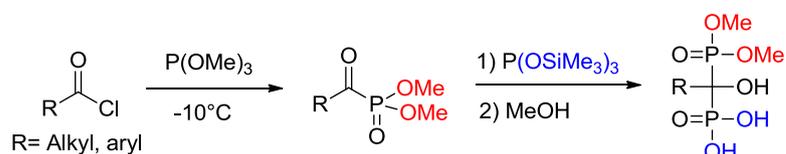


Schéma 33: Préparation de diesters HBPs dissymétriques <sup>90</sup>

### III.3. Préparation de HBPs triestérifiés

La même approche utilisée pour la préparation de diesters dissymétriques a été appliquée pour l'obtention des triesters, en remplaçant le réactif de la deuxième étape par  $P(OMe)(OSiMe_3)_2$  <sup>90</sup> (Schéma 34).

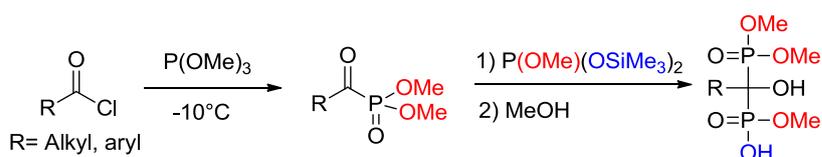


Schéma 34 : Préparation de triesters HBPs <sup>90</sup>

A travers ces récents travaux, principalement décrits par Lecouvey et ses collaborateurs, nous avons pu constater que la préparation de mono-, di- ou triesters d'acides HBPs est réalisée principalement à partir de chlorures d'acides. La forte réactivité de phosphites di- ou tri-silylés permet de générer les esters d'HBPs symétriques ou non symétriques attendus. Par contre, nous n'avons pas relevé d'études avec une phosphite monosilylée.

## C. Nouvelle Synthèse one-pot d'acides hydroxy-bisphosphoniques à partir des acides carboxyliques correspondants

### I. Objectif

Comme il a été précédemment décrit, les acides hydroxy-bisphosphoniques peuvent être préparés soit à partir d'un acide carboxylique dans des conditions acides, soit en utilisant  $P(OSiMe_3)_3$  via la réaction d'Arbuzov. Cette deuxième méthode se réalise dans des conditions douces, mais nécessite toutefois la préparation d'un chlorure d'acide comme substrat dans la plupart des cas. Ce dernier est formé à partir de son acide carboxylique correspondant en utilisant des réactifs de chloration tels que le chlorure de thionyle ou d'oxalyle. Ces réactions s'effectuent dans des conditions acides, ce qui est peu compatible avec des substrats comportant certaines fonctions sensibles (Boc, trityle...). Par ailleurs, la présence sur le substrat de fonctions réactives telles que les amines et les alcools libres nécessite une protection préalable, ce qui implique deux étapes supplémentaires de protection et de déprotection. Peu d'exemples d'acides carboxyliques activés autre que sous la forme de chlorures d'acides ont été proposés dans la littérature pour la préparation d'acides HBPs. Lecouvey et ses collaborateurs ont toutefois étudié la réactivité des dérivés *N*-hydroxysuccinimides vis-à-vis de  $P(OR)(OSiMe_3)_2$ <sup>92</sup> (Schéma 35).

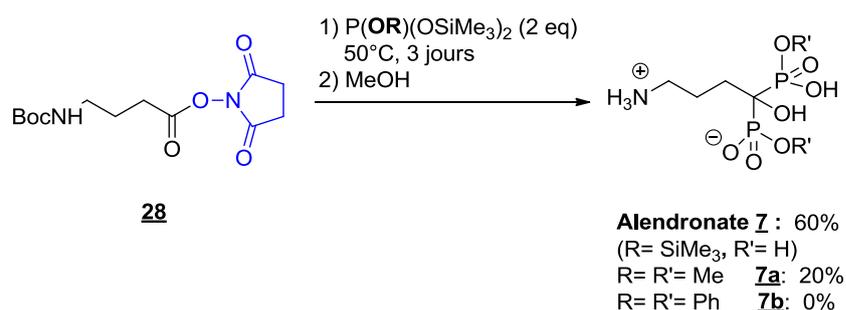


Schéma 35 : Essais de préparation de l'alendronate à partir d'un dérivé *N*-hydroxysuccinimide<sup>92</sup>

Aux vues des limites des méthodes de préparation directe d'HBPs reportées dans la littérature, nous avons recherché une nouvelle approche pouvant s'appliquer à des substrats

complexes <sup>93,94,95</sup>. L'objectif a consisté à préparer les acides HBPs à partir d'acides carboxyliques, dans des conditions douces et si possible en une seule étape. A notre connaissance, seul un brevet publié par Gibson et ses collaborateurs <sup>96</sup> (Amersham Laboratories) décrit également ce type d'approche pour la synthèse de BPs marqués au <sup>32</sup>P ou <sup>33</sup>P.

En 1978, Ganem et ses collaborateurs ont décrit la condensation d'un acide carboxylique avec des amines en présence d'une quantité stœchiométrique de catécholborane <sup>97</sup>. Lors de cette réaction, un acide activé de type acyloxy-dioxaborolane (acyloxyborane) est formé (Schéma 36).

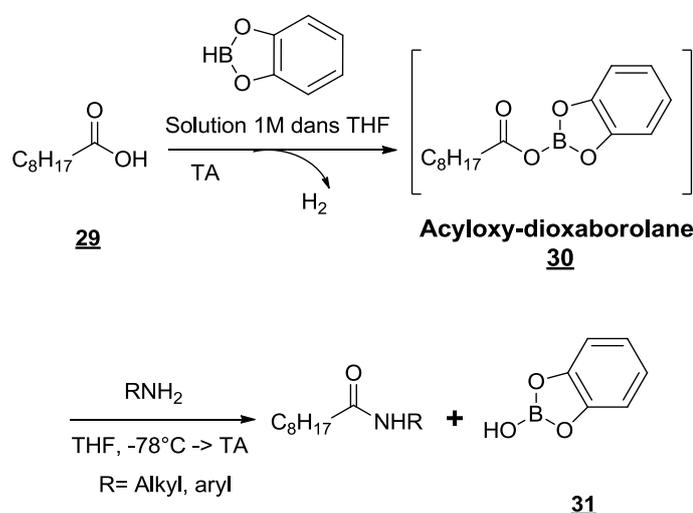


Schéma 36 : Préparation d'amides en passant par un intermédiaire acyloxyborane

La première étape d'activation de l'acide carboxylique se fait dans des conditions douces, à température ambiante et avec un simple dégagement d'hydrogène. Elle est suivie par une attaque nucléophile de l'amine sur l'intermédiaire formé pour donner accès aux amides correspondants avec libération d'un borate. D'après les auteurs, le choix du catécholborane comme exemple particulier de borane n'est pas fortuit. En effet, c'est un agent réducteur plus doux que les diboranes (B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>) et les dialkyl boranes (BHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>). Comme dans

<sup>93</sup> Egorov, M.; Aoun, S.; Padrines, M.; Redini, F.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathe-Allainmat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7148.

<sup>94</sup> Egorov, M.; Fortun, Y.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathe, M.; Padrines, M.; Redini, F. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009083613.

<sup>95</sup> Egorov, M.; Fortun, Y.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathe, M.; Padrines, M.; Redini, F. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009083614.

<sup>96</sup> Gibson, A. M.; Mendizabal, M.; Pither, R.; Pullan, S. E.; Griffiths, V.; Duncanson, P. *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001009146.

<sup>97</sup> Collum, D. B.; Chen, S.-C.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4393.

tous les esters d'acide boronique et grâce à l'effet électro-donneur des oxygènes, l'atome de bore est un moins bon acide de Lewis conduisant à une diminution de la réactivité de ce borane. Par conséquent, cet agent présente un caractère peu réducteur vis-à-vis de plusieurs fonctions, telles que les alcènes, les nitriles, les esters et les amides <sup>98</sup>. Il est ainsi assez souvent utilisé comme agent de réduction sélectif. D'autres fonctions lui sont complètement insensibles, comme les sulfones, les éthers et les halogénures d'alkyle <sup>99</sup>. Cette propriété constitue un grand avantage pour l'activation d'un large éventail d'acides carboxyliques sans se soucier des autres fonctionnalités éventuellement présentes. Il est par ailleurs important de noter qu'il faut au moins trois équivalents de ce réactif pour pouvoir réduire une fonction acide carboxylique en alcool <sup>98</sup>. Si on substitue le catécholborane par un dialkoxy-borane (HB(OR<sub>1</sub>)(OR<sub>2</sub>)) comme agent d'activation, le groupement partant suite à l'attaque de l'amine peut se fragmenter pour donner des alcools (R<sub>1</sub>OH et R<sub>2</sub>OH). Ces derniers sont des nucléophiles qui attaquent l'acyloxyborane aussitôt formé et entrent ainsi en compétition avec l'amine, ce qui conduit à de faibles rendements <sup>100</sup>. Le catécholborane présente l'avantage de mieux résister à cette fragmentation.

Récemment, Yamamoto et ses collaborateurs ont montré que l'activation de l'acide carboxylique par des dérivés du catécholborane **32** ou **33** pour donner les amides correspondants pouvait se faire en condition catalytique <sup>101</sup> (Schéma 37).

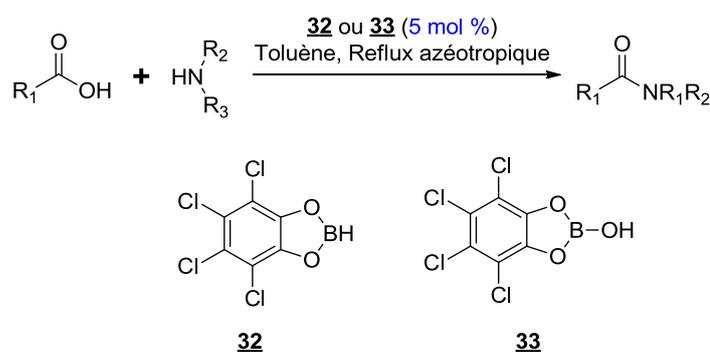


Schéma 37 : Préparation d'amides à partir des acides carboxyliques correspondants en condition catalytique <sup>101</sup>

<sup>98</sup> Kabalka, G. W.; Baker, J. D., Jr.; Neal, G. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 512.

<sup>99</sup> Lane, C. F.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 981.

<sup>100</sup> Pelter, A.; Levitt, T. E. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1545.

<sup>101</sup> Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1431.

## II. Etude de réactivité des phosphites envers l'acide activé sous forme d'acyloxyborane

Au vu des résultats obtenus par Ganem et ses collaborateurs, nous avons souhaité étudier la réactivité de l'intermédiaire acyloxyborane en remplaçant les amines par des phosphites. Nous avons choisi un substrat modèle, l'acide benzoïque, pour cette étude avec différentes phosphites.

### II.1. Caractérisation de l'acyloxyborane

Le catécholborane en solution 1M dans le THF a été analysé grâce à la RMN du bore (RMN<sup>11</sup>B(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) :  $\delta$  26,3 ppm). Il réagit avec l'acide benzoïque pour former l'intermédiaire **35** que nous avons caractérisé à son tour en RMN du bore *sans pouvoir l'isoler* (Schéma 38). La fin du dégagement gazeux indique la fin d'activation qui dure environ une heure.

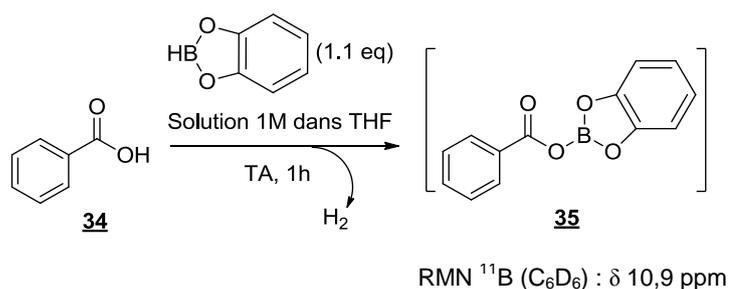


Schéma 38 : Activation de l'acide benzoïque par le catécholborane

La réactivité de l'ester **35** en présence de différentes phosphites a été ensuite étudiée et comparée à celle du chlorure de benzoyle. Lors de cette étude, les réactions ont été effectuées en « one-pot » sans que l'acyloxyborane **35** ne soit isolé.

### II.2. Etude de réactivité vis-à-vis de la triméthyl phosphite (P(OMe)<sub>3</sub>)

Dans un premier temps, nous avons repris un modèle décrit dans la littérature<sup>75,76,77,89,90</sup> et préparé l'acylphosphonate **37** par réaction d'Arbuzov entre le chlorure de benzoyle et P(OMe)<sub>3</sub> sans solvant avec un rendement quantitatif. Celui-ci réagit ensuite avec la diméthyl phosphite en présence d'une quantité catalytique d'amine secondaire<sup>75,76,77</sup>. Cette réaction s'effectue à froid et dans un solvant bien déterminé, l'éther diéthylique ou le toluène, afin d'empêcher le réarrangement du produit attendu en phosphono-phosphate **39**. Lors de nos

essais, nous nous sommes aperçus que cette réaction est toutefois délicate à mettre en œuvre. En effet, malgré toutes nos précautions, l'obtention du tétraester HBP n'était pas toujours garantie et la réaction peut donner le produit de réarrangement **39** seul sur des temps de réaction plus longs (Schéma 39).

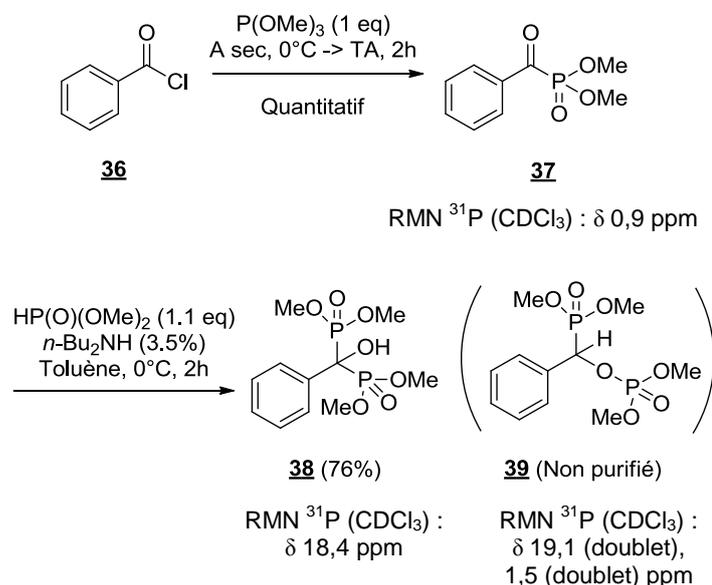


Schéma 39 : Préparation du tétraméthyl HBP **38** à partir du chlorure de benzoyle

Nous avons ensuite examiné la réactivité de  $\text{P(OMe)}_3$  envers l'intermédiaire **35** en vue de préparer dans un premier temps le cétophosphonate **37**. Aucun de nos essais n'a pu fournir le produit attendu, ni en jouant sur le nombre d'équivalents, ni en prolongeant le temps de réaction (Schéma 40). Le mélange final a été analysé par la RMN du bore et du phosphore qui ont respectivement confirmé que l'acyloxyborane et la phosphite n'ont pas été consommés.

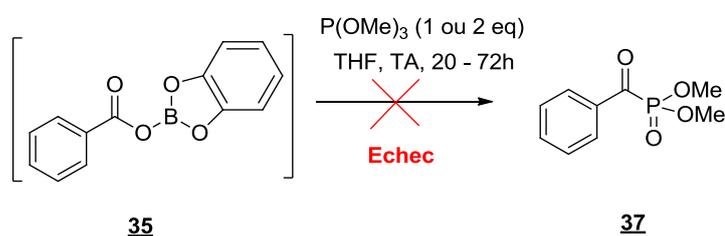


Schéma 40 : Essai de préparation d'un acylphosphonate à partir de **35**

L'addition d'une quantité stœchiométrique de DMAP sur l'ester **35** avant d'introduire la trialkyl phosphite en vue de former l'intermédiaire *N*-acylpyridinium plus réactif a été réalisée<sup>97</sup>. Malheureusement, ici encore aucune trace du cétophosphonate **37** n'a pu être détectée. Nous avons ensuite opté pour une activation de l'acyloxyborane par addition du

TMSCl qui agira en tant qu'acide de Lewis comme décrit récemment par Séki <sup>79</sup>. Cette solution s'est révélée à son tour infructueuse.

En conclusion, il s'avère que cette trialkyl phosphite n'est pas suffisamment nucléophile pour réagir sur l'ester **35**. Ce dernier s'avère être beaucoup moins réactif qu'un chlorure d'acide. Il convient donc de compenser ce désavantage par l'utilisation de phosphites plus nucléophiles.

### II.3. Etude de réactivité vis-à-vis de la diméthyl triméthylsilyl phosphite (P(OMe)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>))

Une dialkyl phosphite existe en réalité sous deux formes en équilibre tautomérique. La première est une forme électrophile où l'atome de phosphore est tétra-coordiné (HP(O)(OR)<sub>2</sub>), contrairement à la deuxième forme qui est nucléophile avec un phosphore tri-coordiné (P(OR)<sub>2</sub>(OH)) (Schéma 41).

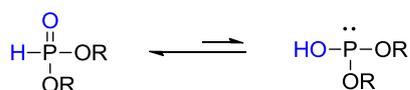


Schéma 41 : Formes tautomères de la dialkyl phosphite

Le deuxième tautomère est minoritaire et peut être stabilisé grâce à une O-silylation, en utilisation le TMSCl en présence d'une base par exemple. Cette réaction donne accès aux dialkyl triméthylsilyl phosphites (P(OR)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>). La présence d'un groupement volumineux (-OTMS) augmente considérablement leur nucléophilie par rapport aux triméthyl ou triéthyl phosphites.

Des travaux de la littérature ont reporté l'utilisation de ces réactifs comme agents suffisamment nucléophiles pour réduire des imines en  $\alpha$ -amino(alkyl) phosphonates <sup>102</sup> (Schéma 42). Ces résultats nous ont encouragés à examiner la réactivité de l'acyloxyborane **35** vis-à-vis de ce type de phosphites.

<sup>102</sup> Afarinkia, K.; Rees, C. W.; Cadogan, J. I. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175.

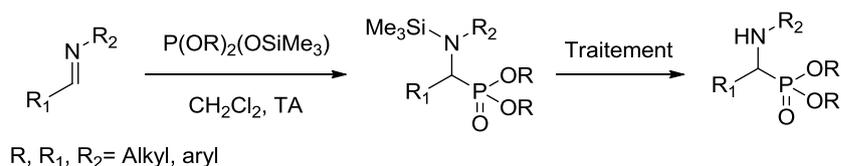


Schéma 42 : Réduction des imines en utilisant P(OR)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>)<sup>102</sup>

Nous avons donc choisi de prendre P(OMe)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>) comme exemple pour mener cette étude. A notre connaissance, aucun des travaux de la littérature ne décrit l'utilisation de cet agent avec des chlorures d'acides. Nous avons donc souhaité, dans un premier temps, confirmer sa réactivité vis-à-vis de notre substrat modèle, le chlorure de benzoyle.

Théoriquement, la réaction d'Arbuzov d'un équivalent de (P(OMe)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>)) avec le chlorure de benzoyle devra fournir l'acylphosphonate **37** avec libération de TMSCl comme acide de Lewis potentiel. L'analyse par la RMN du phosphore du mélange obtenu après concentration a révélé la présence du produit attendu **37** (δ 0,9 ppm) et d'un bisphosphonate (δ 18,4 ppm) avec un rapport 1 : 6. Nous avons supposé que ce dernier était le composé **40**. Il serait le résultat de l'attaque nucléophile de la phosphite silylée sur l'acylphosphonate **37** qui serait par conséquent plus réactif que le chlorure de benzoyle. Nous avons aussi validé la formation exclusive du composé **40** à partir du chlorure de benzoyle, en utilisant deux équivalents de la phosphite silylée (Schéma 43).

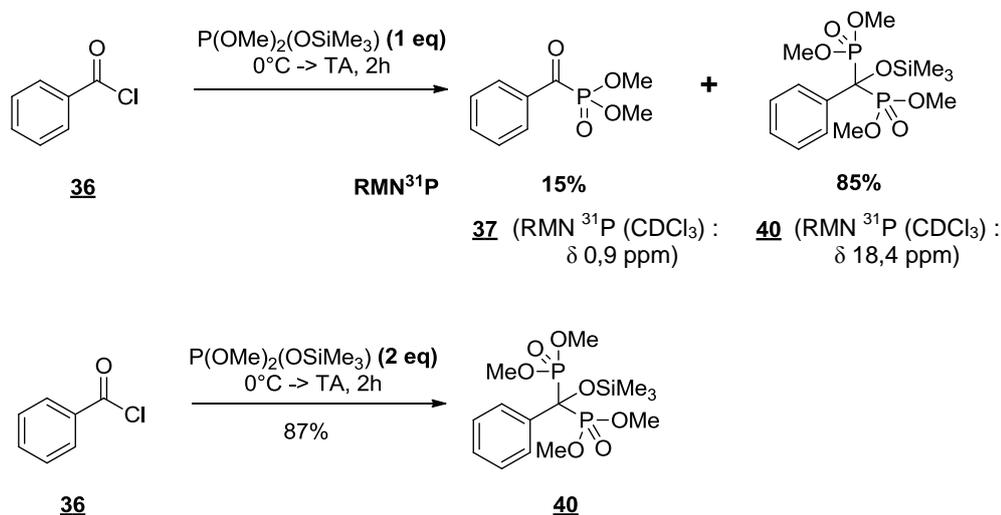


Schéma 43 : Produits obtenus suite à la réaction de P(OMe)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>) avec le chlorure de benzoyle

Notre hypothèse a été confirmée en faisant réagir le composé **37** précédemment préparé avec un équivalent de P(OMe)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>), ce qui a conduit à l'obtention de **40**. Cette réaction

a été suivie d'une méthanolyse afin de déprotéger le groupement hydroxyle, sans résultat. Ni la purification de la molécule sur gel de silice, ni un traitement acide n'ont abouti à l'obtention de l'hydroxy-bisphosphonate de méthyle correspondant (Schéma 44). La déprotection en utilisant les anions fluorures reste toutefois à envisager. La présence des groupements méthyles autour de la fonction hydroxyle silylée, étant donné la configuration « en W » du BP, pourrait être à l'origine d'une gêne stérique avec formation de « parapluies » gênant l'accès au triméthysilyle.

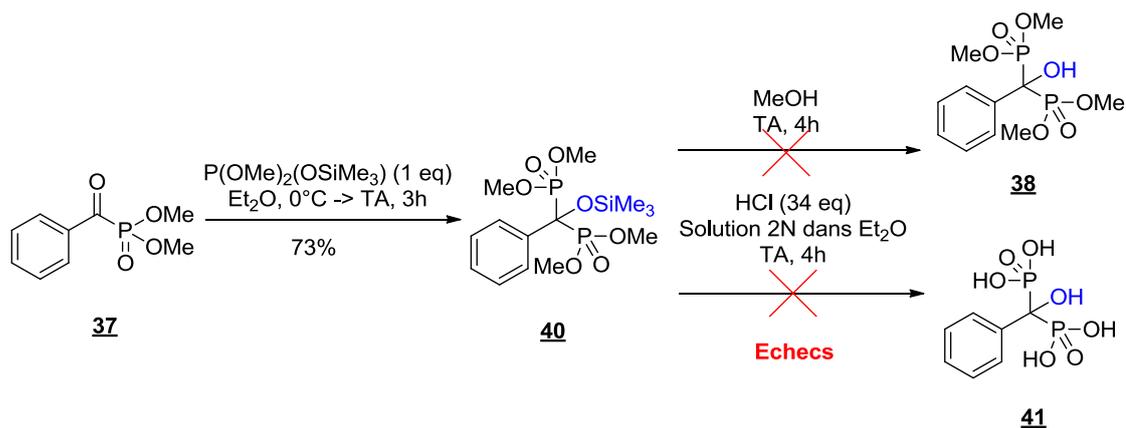


Schéma 44 : Préparation du BP **40** à partir du composé **37** et essais de sa déprotection

Après avoir vérifié la réactivité des chlorures d'acides avec  $\text{P(OMe)}_2\text{(OSiMe}_3\text{)}$ , nous avons étudié la réactivité de l'acide activé **35** avec cette phosphite. L'analyse du brut réactionnel par la RMN du phosphore confirme qu'aucun des essais effectués, même en faisant varier le nombre d'équivalents, n'a abouti à la formation du composé **40** (Schéma 45). Par ailleurs, la purification après méthanolyse fournit l'acide benzoïque, résultat d'hydrolyse de l'acyloxyborane **35**. Ceci prouve que ce dernier est resté intact pendant la réaction et n'est pas réactif vis-à-vis de la phosphite monosilylée.

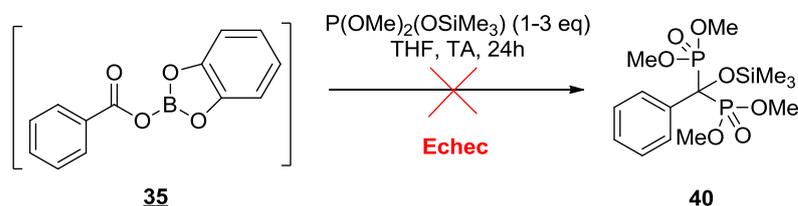


Schéma 45 : Essai de préparation du BP **40** à partir de l'ester **35**

#### II.4. Etude de réactivité vis-à-vis de la méthyl bis(triméthylsilyl) phosphite (P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

La présence de deux groupements volumineux confère à une alkyl bis(triméthylsilyl) phosphite (P(OR)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) un meilleur caractère nucléophile que celui de ses analogues trialkyle ou mono-silylée. P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> a été préparée en deux étapes à partir de la diméthyl phosphite (Schéma 46) : la première étape est une déalkylation dans de l'ammoniaque afin de fournir le phosphonate d'ammonium correspondant<sup>103</sup>. Ce dernier est ensuite silylé en chauffant au reflux dans HMDS avant d'être purifié par distillation<sup>91</sup>. Un suivi rigoureux avec la RMN du phosphore était indispensable afin d'indiquer la fin de la réaction et de s'arrêter aux produits souhaités.

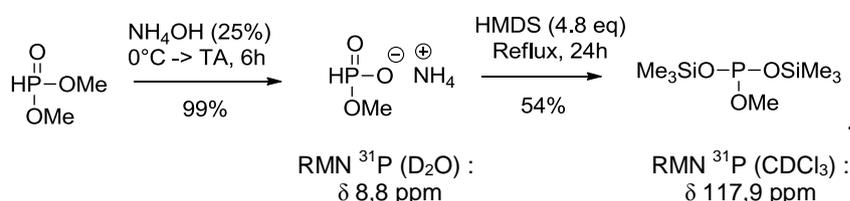


Schéma 46 : Préparation de P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> à partir de HP(O)(OMe)<sub>2</sub>

Lecouvey et ses collaborateurs ont déjà décrit la préparation de HBPs partiellement estérifiés à partir de chlorures d'acides en utilisant P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>90,91</sup>. Nous avons reproduit l'un de leurs résultats à partir du chlorure de benzoyle (Schéma 47).

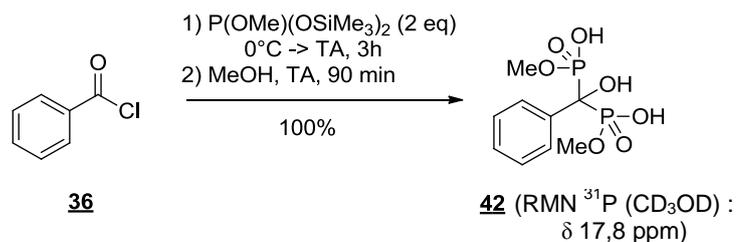


Schéma 47 : Préparation du diester **42** par réaction du chlorure de benzoyle avec P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Dans un second temps, nous avons essayé d'obtenir le même produit à partir de l'acyloxyborane **35**. Ici encore, aucune trace du composé **42** n'a été détectée (Schéma 48).

<sup>103</sup> Hammond, P. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2521.

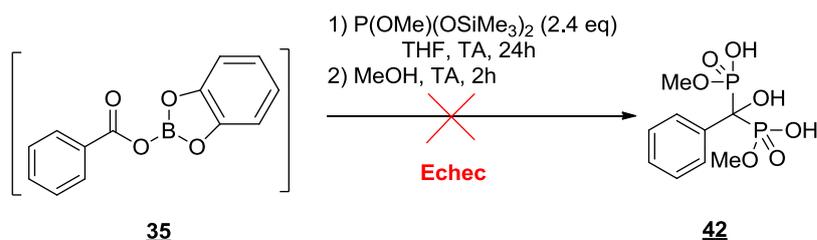


Schéma 48 : Essai de préparation du composé **42** à partir de l'ester **35**

Cette réaction a été reconduite en chauffant le milieu réactionnel à 50°C pour un temps de réaction prolongé. Un suivi par la RMN du phosphore montre que la phosphite di-silylée n'est pas totalement consommée même après 48h de réaction. Après méthanolyse et purification, le produit **41** a été obtenu avec un rendement de 29% (Schéma 49). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature. En effet, Lecouvey et ses collaborateurs ont récemment reporté la faible réactivité des esters de *N*-hydroxysuccinimide envers les phosphites di-silylés<sup>92</sup> ainsi qu'une déalkylation des HBPs estérifiés suite à un chauffage prolongé, d'où l'obtention de l'acide HBP **41** au lieu du composé **42**.

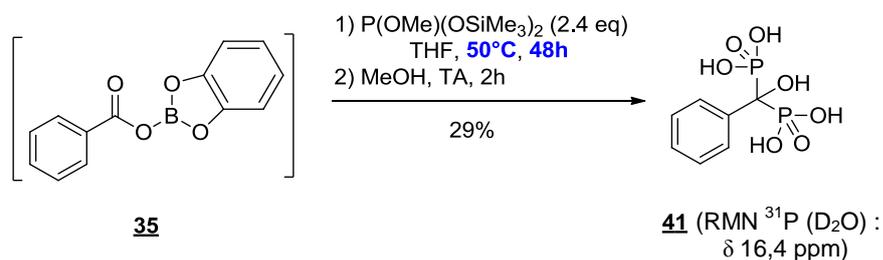


Schéma 49 : Obtention de l'acide HBP **41** par réaction de l'ester **35** avec P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> à 50°C

## II.5. Etude de réactivité vis-à-vis de la tris(triméthylsilyl) phosphite (P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

Malgré tous les essais effectués pour préparer des esters HBPs mixtes à partir de l'acyloxyborane **35**, aucun n'a abouti. P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> présente l'avantage d'être plus nucléophile que ses analogues méthylés. Par ailleurs, elle offre la possibilité d'accéder directement à des acides hydroxy-bisphosphoniques suite à une simple méthanolyse.

Avant de mener l'étude à partir de l'ester **35**, le composé **41** a été préparé à partir du chlorure de benzoyle (Schéma 50) en utilisant la méthode développée par Lecouvey et ses collaborateurs<sup>87</sup>. Avant méthanolyse, nous avons caractérisé l'intermédiaire persilylé **41i** en RMN du phosphore par un singulet relatif aux deux phosphores symétriques. Ce signal a un

déplacement très blindé (RMN<sup>31</sup>P (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) : δ -1,1 ppm) ce qui rejoint des résultats de la littérature<sup>92</sup>. Par ailleurs, l'analyse de cet intermédiaire en RMN du carbone a montré un triplet caractéristique pour le carbone quaternaire (RMN<sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) : δ 80,8 ppm) avec une constante de couplage typique <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> de 160 Hz.

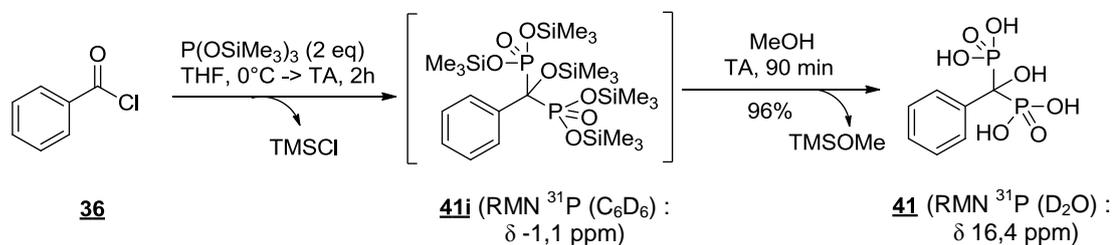


Schéma 50 : Préparation de l'acide HBP **41** à partir du chlorure de benzoyle

Lecouvey et ses collaborateurs ont aussi mis en évidence la réactivité de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> envers l'acylphosphonate **37**<sup>90</sup>. La réaction dans des conditions stœchiométriques donne accès au diester **43**. Nous avons reproduit ce résultat (Schéma 51) en caractérisant l'intermédiaire persilylé **43i** en RMN du phosphore. La dissymétrie de la molécule impose la non-équivalence des deux atomes de phosphore et donc la présence de deux doublets distincts avec une constante de couplage <sup>2</sup>J<sub>P-P</sub> de 39 Hz. Le premier est attribué au phosphore du phosphonate diméthylé (RMN<sup>31</sup>P(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) : δ 19,5 ppm) alors que le second est beaucoup plus blindé (RMN<sup>31</sup>P(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) : δ -2,0 ppm).

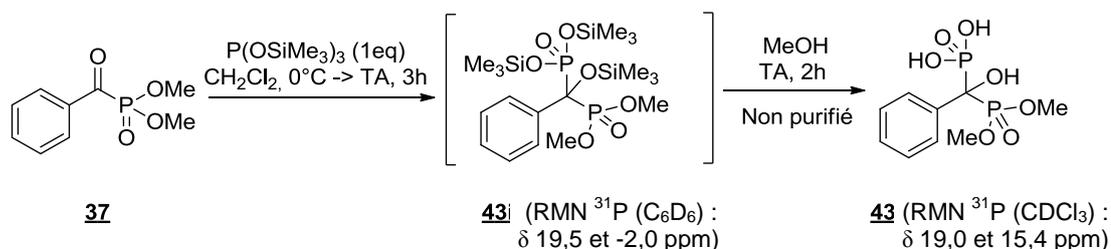


Schéma 51 : Préparation du diester **43** par réaction de l'acylphosphonate **37** avec P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Nous avons ensuite étudié la réactivité de l'acyloxyborane **35** vis-à-vis de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. L'addition de deux équivalents de ce réactif sur l'acide activé *in situ* fournit l'acide HBP **41** avec un rendement de 68% après simple méthanolyse. Ce produit a été purifié par précipitation en choisissant un système de solvants organiques adéquat, pour s'affranchir des produits secondaires formés : le catéchol, l'acide phosphoreux et probablement [B(OH)(OMe)<sub>2</sub>] (Schéma 52).

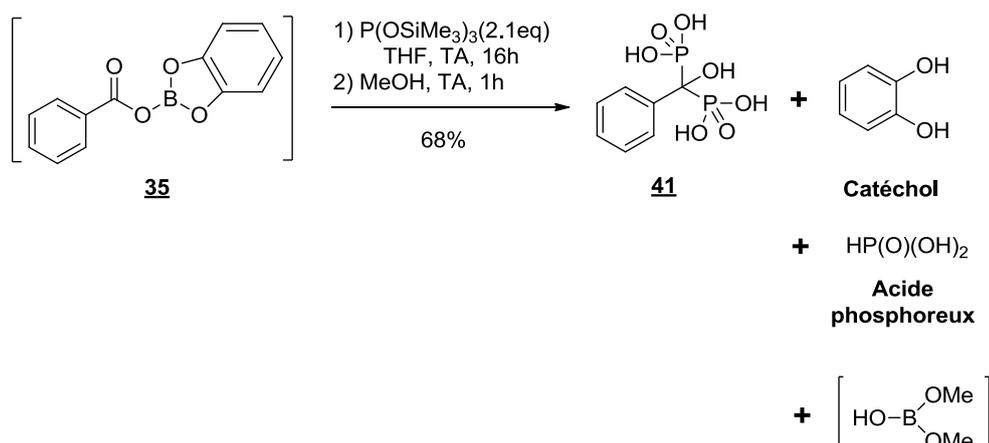


Schéma 52 : Préparation de l'acide HBP **41** par réaction entre l'ester **35** et P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

En suivant la réaction par la RMN du phosphore, nous avons remarqué que le signal de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> à 114 ppm disparaît au fur et à mesure qu'un autre signal beaucoup plus blindé apparaît vers -13,5 ppm. Cette valeur est différente de celle observée pour l'intermédiaire persilylé **41i** (Schéma 50) qui est aux alentours de 0. Par ailleurs, une analyse du milieu réactionnel par la RMN du bore montre l'existence d'un signal (RMN <sup>11</sup>B(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) : δ 21,4 ppm) différent de celui de l'acyloxyborane **35** à 10,9 ppm, ce qui prouve la consommation de ce dernier au profit d'une nouvelle espèce.

Dans un premier temps, nous avons supposé un mécanisme de type Arbuzov entre le premier équivalent de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> et l'acide activé **35**, ce qui conduirait à l'acylphosphonate disilylé *in situ*. Dans ce cas, l'addition d'une phosphite mono ou di-silylée, suivie d'une méthanolyse, permettrait de préparer des dérivés HBPs partiellement estérifiés. Nous avons mis en œuvre ces conditions et observé, en analysant le brut réactionnel par la RMN du phosphore, la formation unique de l'acide HBP **41** (Schéma 53). Ce résultat est confirmé par la RMN du proton où l'on retrouve 55-60% d'acide benzoïque **34**.

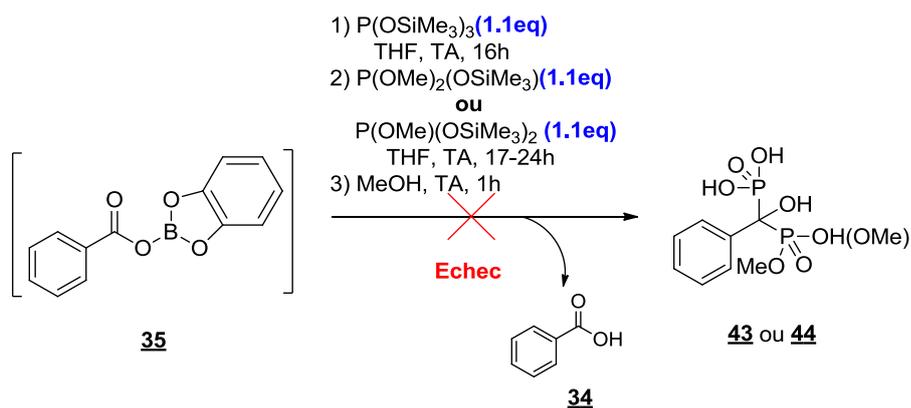


Schéma 53 : Essai de préparation de HBP partiellement estérifiés à partir de l'acyloxyborane

Il semblerait donc que seule  $P(OSiMe_3)_3$  ait réagi. Afin de confirmer ce résultat, nous avons additionné un seul équivalent de  $P(OSiMe_3)_3$  à l'ester **35** dans les mêmes conditions. Après méthanolyse, nous observons bel et bien une conversion partielle du substrat et le produit **41** a été isolé avec seulement 40% de rendement. Il s'avère donc que, comme observé par Lecouvey et ses collaborateurs<sup>89</sup>,  $P(OSiMe_3)_3$  réagit plus ou moins vite avec les acides activés et l'acylphosphonate persilylé. Dans notre cas, la formation de 40% de HBP avec seulement un équivalent de phosphite laisse suggérer que l'acylphosphonate persilylé est plus réactif que l'acyloxyborane **35** (Schéma 54).

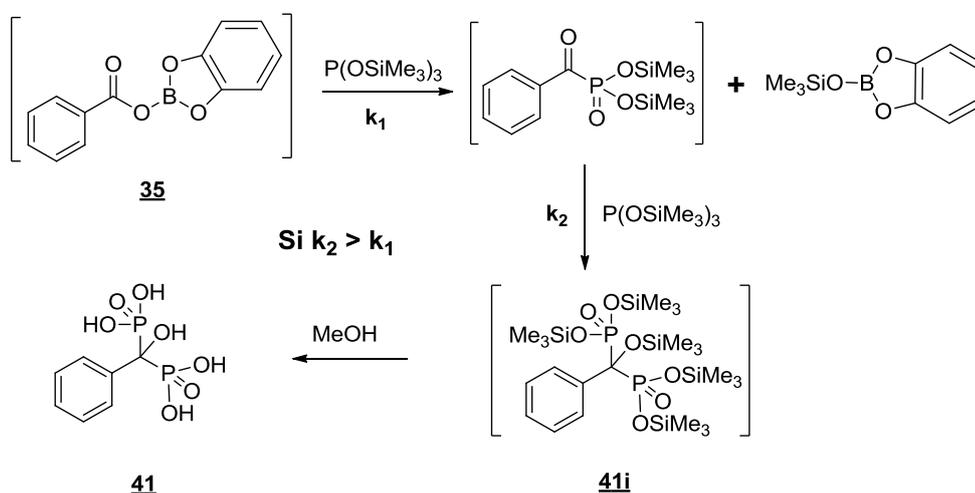


Schéma 54 : Mécanisme proposé pour la réaction développée au laboratoire

## II.6. Réactivité avec l'acyloxyborane dérivé du pinacolborane

Le pinacolborane est un autre ester d'acide boronique peu réducteur. D'après Ganem et ses collaborateurs<sup>97</sup>, son utilisation comme agent d'activation des acides carboxyliques

formerait un moins bon groupement partant. En effet, en comparaison avec le catécholborane, l'absence d'un cycle aromatique électroattracteur diminuerait le caractère électrophile de la fonction carbonyle de l'intermédiaire acyloxyborane<sup>97</sup>. Nous avons voulu vérifier ce résultat avec les phosphites, et plus particulièrement avec P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> qui est la plus nucléophile. La réaction de l'acide benzoïque avec une quantité stœchiométrique de pinacolborane, suivie de l'introduction de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> et d'une méthanolyse n'a pas permis d'accéder au produit **41** (Schéma 55). L'analyse du brut réactionnel indique la présence exclusive du produit de départ **34** ainsi que de l'acide phosphoreux, résultat d'hydrolyse de la phosphite.

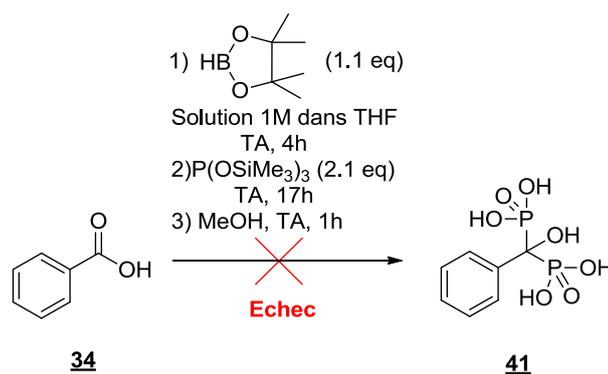


Schéma 55 : Essai de préparation du composé **41** par activation avec le pinacolborane

### III. Application à la synthèse de dérivés acides HBPs

La réaction « one-pot » décrite ci-dessus a été appliquée à une série d'acides carboxyliques, comportant notamment des fonctions sensibles ou encore des fonctions nucléophiles telles que les amines et les alcools libres. Nous avons pu noter dans la littérature que la protection de fonctions amine ou alcool libre est nécessaire pour la préparation d'esters ou acides HBPs à partir d'un chlorure d'acide<sup>92</sup>. Par contre, dans des conditions acides (PCl<sub>3</sub>, HP(O)(OH)<sub>2</sub>), les amino-acides sont transformés en amino-HBPs sans protection préalable de l'amine, mais en contre-partie souvent avec de faibles rendements<sup>19</sup>.

Selon notre approche, un excès de catécholborane doit être susceptible de réagir avec les alcools, amines ou autres fonctions nucléophiles présentes sur la molécule pour protéger temporairement ces fonctions sous la forme de borates, aminoborates ou complexes avec le bore. De fait, un excès de catécholborane sera additionné (un équivalent complémentaire par fonction réactive) avec certains substrats pour générer efficacement et en une seule étape l'acide HBP attendu.

### III.1. Composés préparés sans avoir recours à un excès de réactifs

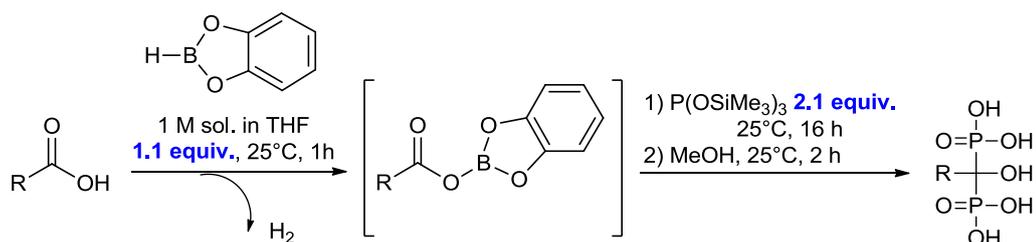


Schéma 56 : Synthèse d'acides HBPs à partir des acides carboxyliques correspondants sans excès de réactifs

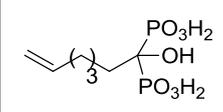
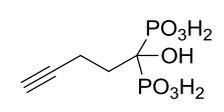
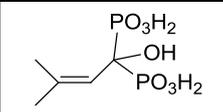
		CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt			CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt
<b>41</b>		1,1/2,1	68%	<b>47</b>		1,1/2,1	62%
<b>45</b>		1,1/2,1	70%	<b>48</b>		1,1/2,1	70%
<b>46</b>		1,1/2,1	62%				

Tableau 3 : Préparation d'acides HBPs sans avoir recours à un excès de réactifs

Dans un premier temps, des produits déjà décrits dans la littérature tels que **41** et **45** ont été préparés avec succès. Comme nous l'avons reporté dans le chapitre précédent, la préparation d'acides HBPs à partir d'acides carboxyliques  $\alpha$ -substitués n'est pas efficace<sup>83</sup>. Grâce à notre procédé, un tel problème n'a pas été rencontré. Le composé **47** a été facilement obtenu avec un rendement de 62% à partir de l'ibuprofène. Par ailleurs, le produit **48**, un acide HBP comportant une fonction ester de méthyle, a été préparé sans qu'aucune réduction ne se produise. Cependant, une hydrolyse partielle (10%) de cette fonction a été observée. Ceci est dû à la formation de l'acide phosphoreux (H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) pendant la méthanolyse, issu de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> non consommée ou dégradée (Tableau 3).

Nous rappelons qu'en plus de ce produit secondaire, d'autres sont formés : le catéchol et probablement [B(OH)(OMe)<sub>2</sub>] (Schéma 52). Etant donné la forte polarité des acides HBPs, la purification usuelle sur gel de silice n'est pas envisageable. Par conséquent, nous avons opté

dans la plupart des cas pour la purification par précipitation. A titre d'exemple, le composé **41** a pu être isolé après plusieurs précipitations successives (sous forme d'huile) dans le DCM afin de s'affranchir principalement du catéchol et des borates. La présence d'une quantité non négligeable d'acide phosphoreux ( $H_3PO_3$ ) a nécessité ensuite une dernière purification par précipitation de l'acide HBP dans un mélange MeOH/Et<sub>2</sub>O (1/50) avant de l'isoler pur avec un rendement de 68%. D'autres composés, dont le brut réactionnel est soluble dans le DCM, ont été directement purifiés par précipitations successives dans des mélanges composés de MeOH/Et<sub>2</sub>O (1/50) (cas du composé **45**), de DCM/Et<sub>2</sub>O (cas du composé **46**), ou encore d'acétone/Et<sub>2</sub>O (cas du composé **48**). Cette méthode de purification par précipitation est efficace mais entraîne toutefois une perte non négligeable du produit final. La chromatographie sur phase inverse (C<sub>18</sub>) avec un mélange eau/MeOH permet aussi de purifier l'acide HBP attendu (cas du composé **47**). Cependant, cette technique n'est pas facile à mettre en œuvre et nécessite de longs temps de lyophilisation pour récupérer le produit pur sec.

		CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt			CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt
<b>49</b>		1,1/2,1	72%	<b>51</b>		1,1/2,1	78%
<b>50</b>		1,1/2,1	50% (a)				

(a) : Rendement estimé par RMN <sup>1</sup>H

**Tableau 4 : Préparation d'acides HBPs insaturés**

Cette réaction a aussi été appliquée à des substrats insaturés (Tableau 4). Les composés **49** et **51** ont été obtenus avec de bons rendements. Le catécholborane réagit sélectivement sur la fonction acide carboxylique et aucune réaction secondaire d'hydroboration n'a été détectée. Toutefois, l'isolation du composé **51** nécessite quelques précautions car il a montré des problèmes de stabilité. En effet, il se dégrade suite à plusieurs précipitations successives et lors de la concentration à l'évaporateur rotatif ou du séchage sous vide. Le même problème a été rencontré pour le produit **50**. L'analyse par la RMN du proton et du phosphore du brut réactionnel indique la formation de l'acide HBP attendu à 50% (RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) :  $\delta$  5,55 (t, 1H,  $\underline{CH}=(CH_3)_2$ ), 1,96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,78 (t, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>31</sup>P (CD<sub>3</sub>OD, 121,5 MHz) :  $\delta$  19,2 ppm). Cependant, contrairement au produit **51**, ce dernier n'a

pas pu être isolé. Il se dégrade très rapidement lors de traitements successifs de purification par précipitation et séchage sous vide ou lyophilisation, pour donner un mélange complexe difficile à caractériser.

### III.2. Produits préparés en présence d'un excès de catécholborane

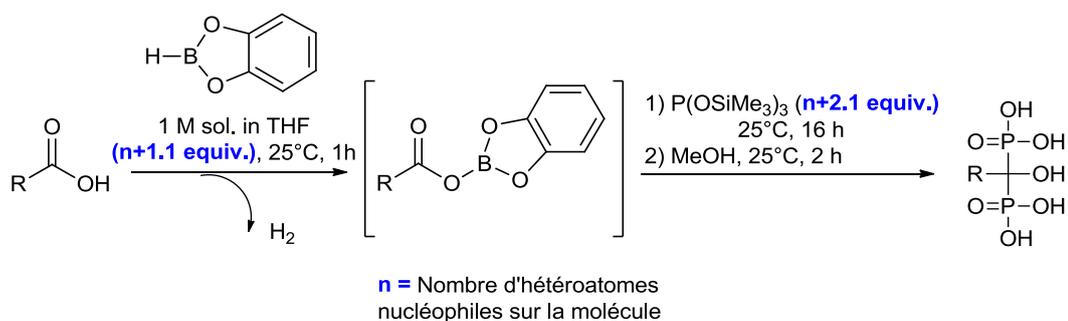


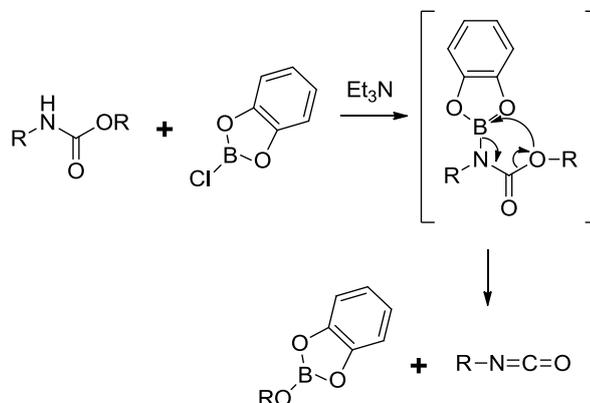
Schéma 57: Synthèse d'acides HBPs à partir des acides carboxyliques correspondants avec un excès de réactifs

		CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt
<b>52</b>		3,1/4,1	86%
<b>53</b>		2,1/3,1	75%
<b>54</b>		2,1/4,1	--

Tableau 5 : Préparation d'acides HBPs à partir d'acides aminés *N*-protégés

Dans le cas d'acides aminés *N*-protégés sous la forme de sulfonamide ou de carbamate de benzyle, les acides HBPs correspondants ont été isolés avec succès en utilisant un excès de réactifs (Tableau 5). Un essai réalisé avec la *N*-Boc-*L*-proline n'a pas été concluant. Après méthanolyse, on n'observe plus de fonction *N*-Boc et on identifie très peu le signal correspondant à l'acide HBP en RMN du phosphore. Il est fort probable que l'acidité du

milieu après méthanolyse favorise l'élimination du groupement Boc. Par ailleurs, il est aussi connu que le chlorocatécholborane active les fonctions carbamates pour générer les isocyanates correspondants<sup>104</sup> (Schéma 58). Une telle réaction pourrait être envisageable avec le catécholborane en libérant H<sub>2</sub>.



**Schéma 58 : Réactivité des carbamates avec le chlorocatécholborane**

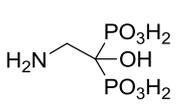
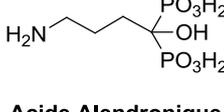
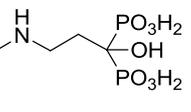
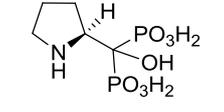
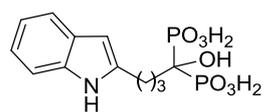
La préparation d'acides HBPs à partir d'amino-acides comportant une amine primaire, secondaire ou tertiaire se fait comme nous l'avons vu dans des conditions acides (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/PCl<sub>3</sub> à 100-110°C)<sup>19</sup>. A notre connaissance, on ne trouve pas dans la littérature d'exemples de synthèse d'amino-HBPs dans des conditions plus douces de type Arbuzov. Au laboratoire, la réactivité de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> envers la *N*-diméthyl glycine précurseur du produit **55** a été testée après une activation via le chlorure d'oxalyle, la DCC, l'anhydride (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ou encore le pentafluoro-phénol. Dans tous ces cas, l'analyse par la RMN du phosphore du brut réactionnel obtenu après méthanolyse ne montre pas la présence du produit souhaité **55**. Par contre, la méthode mise au point dans notre laboratoire a permis l'obtention des composés **55** et **56** avec des rendements respectifs de 50 et 85% (Tableau 6). Un excès de catécholborane, durant l'étape d'activation du substrat et avant l'introduction de la phosphite permet préalablement de bloquer le doublet de l'azote sous forme d'un complexe.

		CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt			CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt
<b>55</b>		2,1/3,1	50%	<b>56</b>		2,1/3,1	85%

**Tableau 6 : Préparation d'acides HBPs comportant une fonction amine tertiaire**

<sup>104</sup> Valli, V. L. K.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 257.

Dans le but de préparer des acides HBPs comportant des fonctions amines primaires ou secondaires, il a été reporté dans la littérature que les acides carboxyliques correspondants nécessitent une protection préalable avant toute activation sous forme de chlorures d'acides. Cette limite a été illustrée par Lecouvey et ses collaborateurs dans une synthèse récente de l'Alendronate <sup>92</sup>. En présence d'un excès de catécholborane, les amines primaires ou secondaires seront temporairement protégées sous la forme d'aminoboranes correspondants. Les produits **7**, **57** et **58** ont ainsi été efficacement obtenus en présence d'un ou deux équivalents excédentaires de catécholborane (Tableau 7). Lors de la préparation de l'alendronate **7**, aucune lactamisation n'a été observée. Ce problème a été rencontré par Lecouvey et ses collaborateurs <sup>92</sup>, ce qui a orienté leur choix du groupement protecteur de l'amine. Il est par ailleurs important de souligner l'efficacité de notre méthode pour la préparation de l'Alendronate. Ce produit a été isolé avec un rendement de 51% contre seulement 18% par le groupe de Novartis, dans des conditions acides (H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>) <sup>19</sup>. L'analyse par la RMN du phosphore et du proton des bruts réactionnels contenant les acides HBPs **59** (RMN <sup>31</sup>P (DMSO-d<sub>6</sub>, 121,5 MHz) : δ 21,2 ppm) et **60** (RMN <sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, 121,5 MHz) : δ 15,0 (d, J<sub>PP</sub>= 19,8 Hz), 14,3 (d, J<sub>PP</sub>= 19,9 Hz) ppm) révèle la présence des produits souhaités. Cependant, ces derniers n'ont pas pu être isolés purs. Ils se dégradent lors de leur purification.

		CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt			CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt
<b>57</b>		3,1/4,1	80%	<b>7</b>	 Acide Alendronique	3,1/4,1	51%
<b>58</b>		2,1/3,1	73%	<b>60</b>		2,1/3,1	25% (a)
<b>59</b>		2,1/3,1	50% (a)				

(a) Rendement estimé par RMN <sup>1</sup>H

**Tableau 7 : Préparation d'acides HBPs comportant une fonction amine primaire ou secondaire**

En plus des acides HBPs azotés, des produits comportant une fonction alcool libre ont aussi été efficacement préparés via cette nouvelle méthode. Les composés **61** et **62** ont été

isolés avec de bons rendements (Tableau 8). L'utilisation de deux équivalents de catécholborane a permis à la fois de protéger la fonction réactive et d'activer le substrat. Le produit **61** est un second exemple d'acide HBP  $\alpha$ -substitué obtenu grâce à cette méthode.

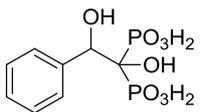
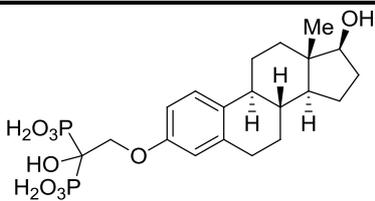
		CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt			CatBH/ P(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (equiv.)	Rdt
<b>61</b>		2,1/3,1	69%	<b>62</b>		2,1/3,1	78%

Tableau 8 : Préparation d'acides HBPs comportant une fonction alcool libre

#### IV. Etude de la purification de dérivés HBPs en présence de résines fonctionnalisées

La purification peut constituer une étape limitante dans la synthèse des dérivés hydroxy-bisphosphoniques du fait de leur acidité et polarité. Il est parfois possible de les faire précipiter dans un système de solvants adéquat, ce qui permet de les isoler par simple filtration. Cette technique est toutefois capricieuse à mettre en œuvre. En effet, la différence structurale d'une molécule à l'autre influence considérablement leurs propriétés physico-chimiques. Il n'est donc pas toujours possible de les purifier par simple précipitation, ce qui nécessite le recours à la purification par chromatographie en phase inverse. Cette alternative est assez souvent laborieuse : d'une part, les produits purs sont quelquefois longs à éluer et d'autre part, elle nécessite l'utilisation de l'eau comme éluant.

Avec le développement de la chimie combinatoire et des méthodes de synthèse sur support solide ou en solution, de nombreuses applications mettant en œuvre des polymères fonctionnalisés ont été publiées <sup>105</sup>. Parmi ceux-ci les réactifs supportés ont été utilisés efficacement dans les étapes de synthèse et de purification de molécules complexes ainsi qu'en synthèse à haut débit (Polymer Assisted Solution Phase Synthesis -PASP) <sup>106</sup>.

<sup>105</sup> Dolle, R. E.; Le Bourdonnec, B.; Worm, K.; Morales, G. A.; Thomas, C. J.; Zhang, W. J. *Comb. Chem.* **2010**, *12*, 765.

<sup>106</sup> Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650.

Dans la réaction que nous avons développée au laboratoire, les principaux sous-produits sont : l'acide phosphoreux  $H_3PO_3$ , résultat de l'hydrolyse de  $P(OSiMe_3)_3$  le catéchol et l'acide boronique (ou esters), résultat de la fragmentation du sous-produit boré de la réaction (Schéma 52). Afin d'éliminer ces impuretés, nous avons étudié la possibilité d'utiliser des résines basiques insolubles dans le but de chercher à piéger sélectivement soit le produit-HBP attendu, soit les produits secondaires de la réaction, afin de purifier par simple filtration.

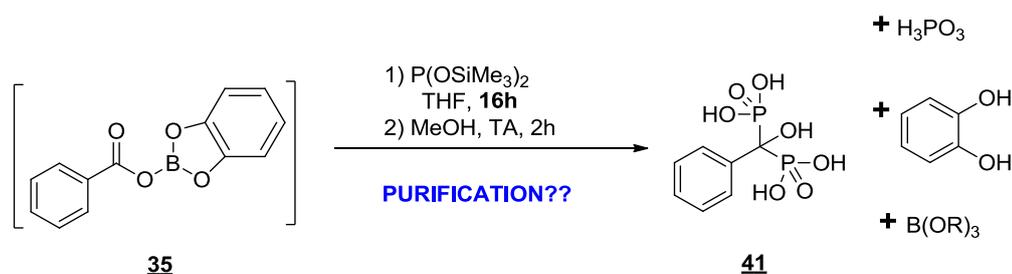


Schéma 52 : Produits obtenus après méthanolyse et réaction de l'ester **35** avec  $P(OSiMe_3)_3$

Notre choix s'est porté sur quatre types de résines disponibles au laboratoire dont le pKa est compris entre 9 et 14 (Figure 16).

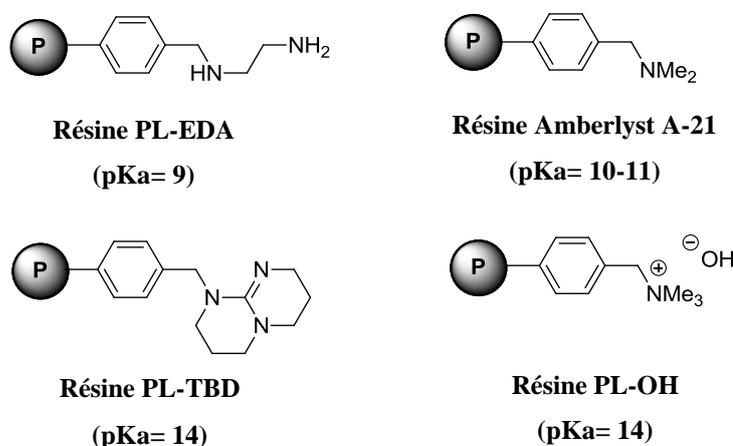


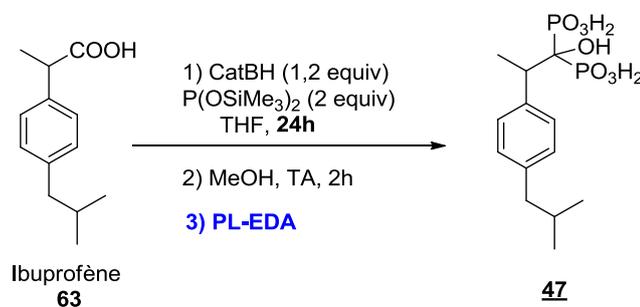
Figure 16 : Différentes résines basiques utilisées

Dans un premier temps nous avons testé trois résines sur un lot pur d'acide phénylméthylène hydroxy bisphosphonique **41** seul ou en présence de catéchol (CatOH). Les résultats figurent sur le tableau 9.

Essai	<b>41</b> (mmol)	CatOH (mmol)	Résine	Solvant	Résultats (% produit en solution)
<b>1</b>	0,67	-	<b>PL-EDA</b> (5 equiv)	DCM/MeOH 9 : 1	<b>41</b> (95%)
<b>2</b>	0,67	1,33	PL-EDA (5 equiv)	DCM/MeOH 9 : 1	<b>41</b> (100%) CatOH (0%)
<b>3</b>	0,27	-	<b>PL-TBD</b> (5 equiv)	DCM/MeOH 9 : 1	<b>41</b> (0%)
<b>4</b>	0,27	0,54	PL-TBD (5 equiv)	DCM/MeOH 9 : 1	<b>41</b> (0%) CatOH (0%)
<b>5</b>	0,5	-	<b>PL-OH</b> (5 equiv)	DCM/MeOH 9 : 1	<b>41</b> (0%)
<b>6</b>	0,5	1	PL-OH (5 equiv)	DCM/MeOH 9 : 1	<b>41</b> (0%) CatOH (0%)

**Tableau 9 : Résultats du piégeage du dérivé HBP **41** et du catéchol par des résines**

Nous observons à travers ces quelques essais que seule la résine PL-EDA (pKa= 9) semble sélective puisqu'elle ne piège pas le HBP seul (essai 1, tableau 9) et piège uniquement le catéchol en mélange (Tableau 9, essai 2). Cette résine a donc été sélectionnée pour un essai de purification de l'ibuprofène HBP **47** issu de la réaction présentée dans le schéma 59.



**Schéma 59 : Réaction de préparation du composé **47** à partir de l'ibuprofène**

Après la réaction, le milieu est concentré et le résidu, repris dans un mélange DCM/MeOH (9 :1), est agité en présence de 5 équivalents de PL-EDA. Le produit attendu **47** est obtenu pur en solution (analyses RMN). Toutefois si l'on triple la quantité de catécholborane dans la réaction, les résultats de purification sont moins satisfaisants avec 5 équivalents de résine PL-EDA et en introduisant 10 équivalents on piège l'HBP **47**.

Une autre approche consisterait à purifier le dérivé hydroxy-bisphosphonique en le piégeant seul sur la résine à partir de ce mélange contenant le catéchol et H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>. Pour cela nous avons retenu la résine Amberlyst A-21. En effet une publication de Herscovici et collaborateurs<sup>107</sup> a permis de mettre en évidence la réactivité spécifique de cette résine vis-à-vis de dérivés phénoliques. Selon leur pKa et le solvant, la résine Amberlyst A-21 ne piégera pas certains composés phénoliques comme le montre le tableau 10.

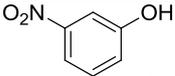
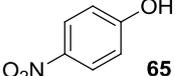
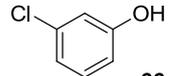
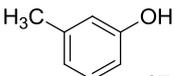
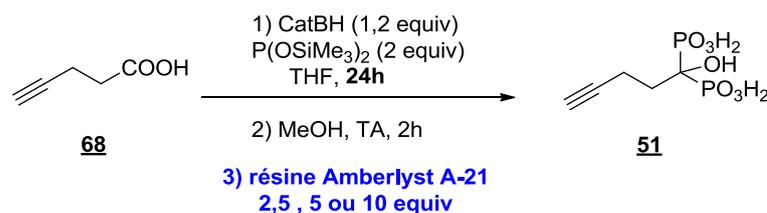
Phénol	pKa	% fixation du phénol sur la résine Amberlyst A-21		
		Toluène	DCM	THF
 <b>64</b>	8,15	96	71	<b>8</b>
 <b>65</b>	6,85	100	87	<b>12</b>
 <b>66</b>	8,80	67	62	<b>8</b>
 <b>67</b>	9,70	33	25	<b>0</b>

Tableau 10 : Etude de piégeage de phénols sur résine Amberlyst A-21 par Herscovici

<sup>107</sup> Girard, C.; Tranchant, I.; Niore, P.-A.; Miramon, M.-L.; Leue, S.; Lederlin, T.; Herscovici, J. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 640.

La réaction suivante a été étudiée, pour purifier un dérivé alcyne-HBP **51** (Schéma 60).



**Schéma 60 : Réaction de préparation du composé **51** à partir de l'acide pentynoïque et essai de sa purification**

Nous avons observé qu'avec 2,5 ou 5 équivalents de résine Amberlyst A-21 le catéchol et une quantité non négligeable de HBP **51** restent en solution (rapport CatOH/ HBP **51** de 5 :1 et 10:1 respectivement). Avec 10 équivalents de résine tout le composé HBP **51** est piégé mais on ne récupère que 30% de la masse de catéchol attendu en solution.

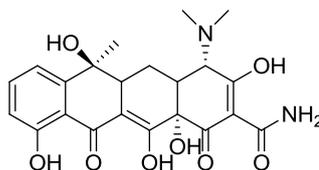
En conclusion, la résine Amberlyst A-21 piège préférentiellement les acides phosphoniques (dérivé HBP et H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>), mais introduite en quantité trop importante elle piégera aussi le catéchol. A ce jour nous n'avons pas optimisé ce résultat et les essais de relargage avec une solution HCl (2N dans Et<sub>2</sub>O) sont restés peu exploitables dus à la présence d'impuretés provenant probablement de la résine.

Finalement le résultat le plus encourageant a été obtenu avec la résine PL-EDA qui piège efficacement le catéchol, cependant les conditions restent à optimiser et à extrapoler à d'autres composés HBP.

# Chapitre 3 : Synthèse de molécules « bifonctionnelles » à potentialité anti-inflammatoire ciblant l'os

## A. Vectorisation et prodrogues pour le système osseux

Très peu de molécules présentent une affinité pour l'os. A titre d'exemples, on peut citer les tétracyclines <sup>108</sup> (Figure 17) et certaines protéines <sup>108</sup> établissant aussi des interactions ioniques avec l'hydroxyapatite.



**69**

Figure 17 : Structure de la tétracycline

Les BPs restent les molécules de référence pour leur affinité exceptionnelle pour la fraction minérale de l'os. Cette propriété a été exploitée à travers la conception de dérivés BPs capables de transporter un principe actif par liaison covalente ou non covalente. La vectorisation spécifique vers l'os permet d'administrer des doses moins importantes puisque le principe actif est directement livré dans le site d'action désiré. Ceci a pour rôle d'augmenter sa dose locale et d'éviter les effets secondaires sur d'autres tissus de l'organisme.

### I. Composés avec liaisons covalentes non biodégradables

En 2008, l'équipe de Far et ses collaborateurs <sup>109</sup> a publié la synthèse d'antibactériens dérivés en BPs, où des fluoroquinolones telles que la moxifloxacin **70** et la ciprofloxacine **74** ont été sélectionnées comme agents antibactériens. L'intérêt de telles structures est de traiter

<sup>108</sup> Wang, D.; Miller, S. C.; Kopeckova, P.; Kopecek, J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1049.

<sup>109</sup> Houghton, T. J.; Tanaka, K. S. E.; Kang, T.; Dietrich, E.; Lafontaine, Y.; Delorme, D.; Ferreira, S. S.; Viens, F.; Arhin, F. F.; Sarmiento, I.; Lehoux, D.; Fadhil, I.; Laquerre, K.; Liu, J.; Ostiguy, V.; Poirier, H.; Moeck, G.; Parr, T. R., Jr.; Far, A. R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6955.

l'ostéomyélite, une infection osseuse difficile à traiter et nécessitant une administration fréquente de fortes doses d'antibiotiques. Le groupe a synthétisé plusieurs molécules « bifonctionnelles », dont les composés **73** et **76** caractérisés par la présence d'une simple liaison covalente non biodégradable attachant le principe actif à la fonction acide bisphosphonique. La préparation de ces dérivés commence par une addition nucléophile de la fluoroquinolone sur le bisphosphonoéthylène **71** pour donner accès aux précurseurs tétraesters bisphosphonates. La deuxième étape est une réaction de déalkylation suivie par une hydrolyse pour obtenir les produits souhaités (Schéma 61).

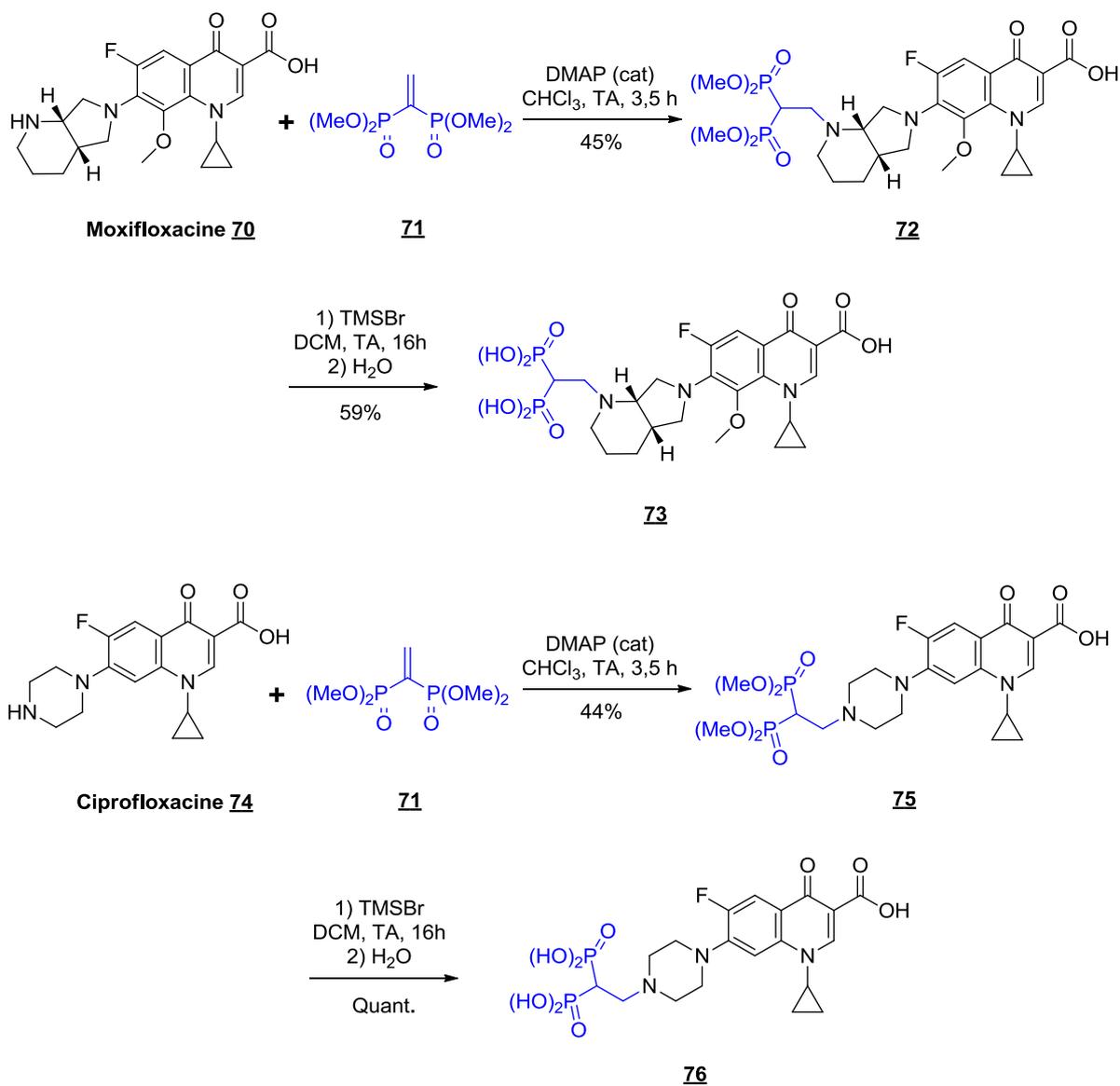


Schéma 61 : Stratégie employée par Rafai Far et ses collaborateurs pour accéder à des antibiotiques dérivés en BPs <sup>109</sup>

*In vitro*, ces dérivés ont montré une très forte affinité pour l'hydroxyapatite, contrairement aux fluoroquinolones seules. Cependant, ils ne relarguent pas de principe actif (Tableau 11), ce qui compromet fortement leur activité anti-bactérienne et a dissuadé les auteurs d'évaluer leur activité biologique *in vivo*.

Composé testé	% adsorbé sur l'os à 37°C pendant 1h	% de l'agent anti-bactérien relargué au bout de 24h		
		Dans le PBS seul	PBS/Sérum du rat (1 : 1)	PBS/Sérum humain (1 : 1)
<b><u>70</u></b>	< 0,01			
<b><u>74</u></b>	< 0,01			
<b>BP-<u>73</u></b>	92,2	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>BP-<u>76</u></b>	99,6	< 0,01	< 0,01	< 0,01

**Tableau 11 : Résultats de l'évaluation *in vitro* des dérivés 73 et 76**<sup>109</sup>

Plus récemment, l'équipe de Herczegh et ses collaborateurs s'est également penchée sur la préparation et l'étude de nouveaux dérivés HBPs à partir des mêmes agents anti-bactériens (la moxifloxacin 70, la ciprofloxacine 74 et la gatifloxacine 77)<sup>110</sup>. La préparation de ces molécules « bifonctionnelles » est basée sur la cycloaddition [3+2] de Huisgen entre un azoture portant la fonction HBP et un alcyne terminal présent sur la structure de la fluoroquinolone. La synthèse débute par la *N*-propargylation de cette dernière en utilisant le bromure de propargyle dans le DMF. Ensuite, les alcynes terminaux ainsi obtenus réagissent avec l'azoture-HBP 82 en présence d'une quantité catalytique de Cu(I) pour donner accès aux produits de cycloadditions 83-85. Finalement, leur réaction avec le TMSBr, suivie par une hydrolyse, fournit les dérivés HBPs attendus avec de très bons rendements (Schéma 62).

<sup>110</sup> McPherson James, C., 3rd; Runner, R.; Buxton Thomas, B.; Hartmann John, F.; Farcasiu, D.; Bereczki, I.; Roth, E.; Tollas, S.; Ostorhazi, E.; Rozgonyi, F.; Herczegh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 615.

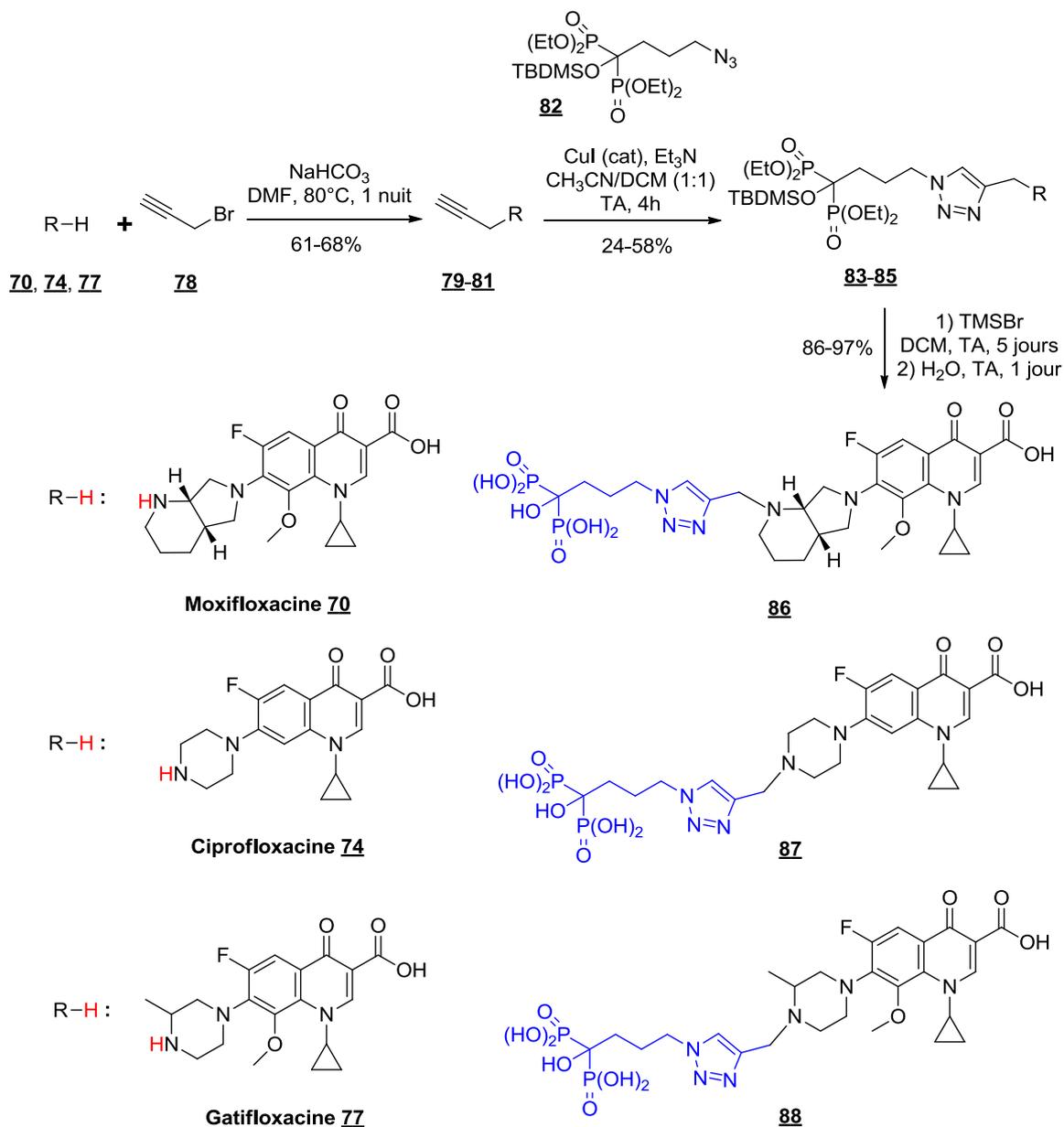


Schéma 62 : Stratégie employée par Herczegh et ses collaborateurs pour accéder à des antibactériens dérivés en HBPs <sup>110</sup>

Ces dérivés ont été testés *in vitro* afin d'évaluer leurs propriétés d'adsorption sur l'hydroxyapatite (HA) ainsi que leurs activités anti-bactériennes. Les résultats issus de ces études ont été comparés avec ceux du composé BP 76, précédemment décrit. Le tableau 12 montre la forte affinité des différents composés testés pour l'hydroxyapatite, avec des taux d'adsorption compris entre 70 et 99%.

Composé testé	% maximal adsorbé sur l'HA
<b>BP-76</b>	90
<b>HBP-86</b>	99
<b>HBP-87</b>	70
<b>HBP-88</b>	90

Tableau 12 : Résultats de l'évaluation *in vitro* de l'affinité des différents composés pour l'HA <sup>110</sup>

Les auteurs ont aussi pu démontrer que, malgré la stabilité du lien triazole et l'improbabilité que les agents anti-bactériens **70**, **74** et **77** soient relargués, certains dérivés comme **86** et **87** ont montré une bonne activité anti-bactérienne *in vitro*. D'autre part, la chaîne portant un groupement triazole apporte un bénéfice puisque le composé **87** reste plus actif que son analogue méthylène-BP **76** sur la plupart des souches bactériennes. Etant donné sa forte affinité pour l'hydroxyapatite, il serait un excellent candidat pour de futurs tests *in vivo*.

Certains amino-HBPs, tels que le pamidronate **6** et le zolédronate **10**, sont connus par leur activité anti-tumorale sur l'os <sup>38</sup>, comme nous l'avons décrit dans *la partie C.I.3 du chapitre 1*. De plus, il s'est avéré encore plus intéressant des les utiliser en conjugaison avec des agents cytotoxiques dans le but d'avoir une meilleure activité dans le traitement des tumeurs osseuses. L'équipe de Schwendener et ses collaborateurs <sup>111</sup> a travaillé sur la synthèse d'anti-métabolites dérivés en HBPs, où des analogues de l'uridine (**89a-c**) ont été choisis comme agents cytotoxiques. Ces derniers ont servi de produits de départ et ont été couplés à des amino-HBPs : le pamidronate **6** et l'alendronate **7**. Après protection des groupements hydroxyles libres, la position 4 de la base pyrimidinique est activée par introduction d'un groupement triazole, donnant accès aux composés **91a-c**. Finalement, le motif triazole est substitué par l'amino-HBP, suivi par une déprotection des groupements hydroxyles dans de l'ammoniac. Lors de cette dernière étape, les auteurs reportent des problèmes de purification des produits finaux, difficiles à séparer des amino-HBPs non consommés et ceci même par la chromatographie sur phase inverse. Seule une élution à l'eau a permis de les séparer, ce qui a nécessité la lyophilisation des nucléosides-HBPs attendus avant de les récupérer avec des rendements moyens de 35 à 55% (Schéma 63).

<sup>111</sup> Schott, H.; Goltz, D.; Schott, T. C.; Jauch, C.; Schwendener, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3520.

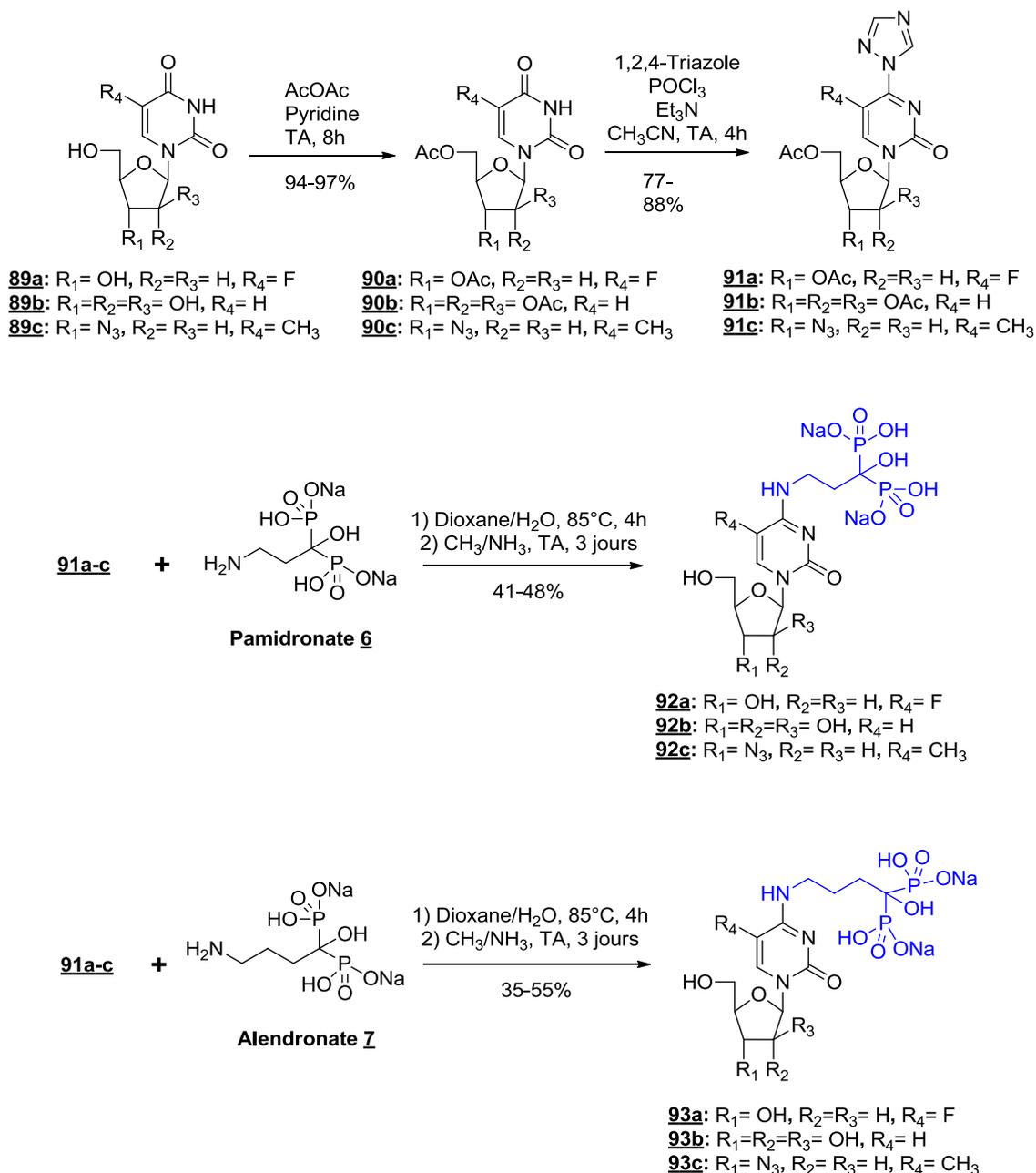


Schéma 63 : Stratégie employée par Schwendener et ses collaborateurs pour accéder à des anti-métabolites dérivés en HBPs <sup>111</sup>

L'affinité du composé **93a** pour le minéral osseux a été évaluée *in vitro*. Le tableau 13 montre son importante adsorption sur l'hydroxyapatite, comparée à celle du nucléoside **89a** seul qui n'était que de 15%. Après vérification de la stabilité du composé **93a** dans un milieu acide (à pH= 2 et T= 50°C durant 24h), on constate que même ces conditions influencent très peu l'affinité de ce composé pour l'hydroxyapatite puisque son pourcentage d'adsorption ne diminue que de 13%.

Composé testé	% adsorbé sur l'HA à TA pendant 24h
<b>89a</b>	15
<b>HBP-93a</b>	87
<b>HBP-93a<sup>(a)</sup></b>	74

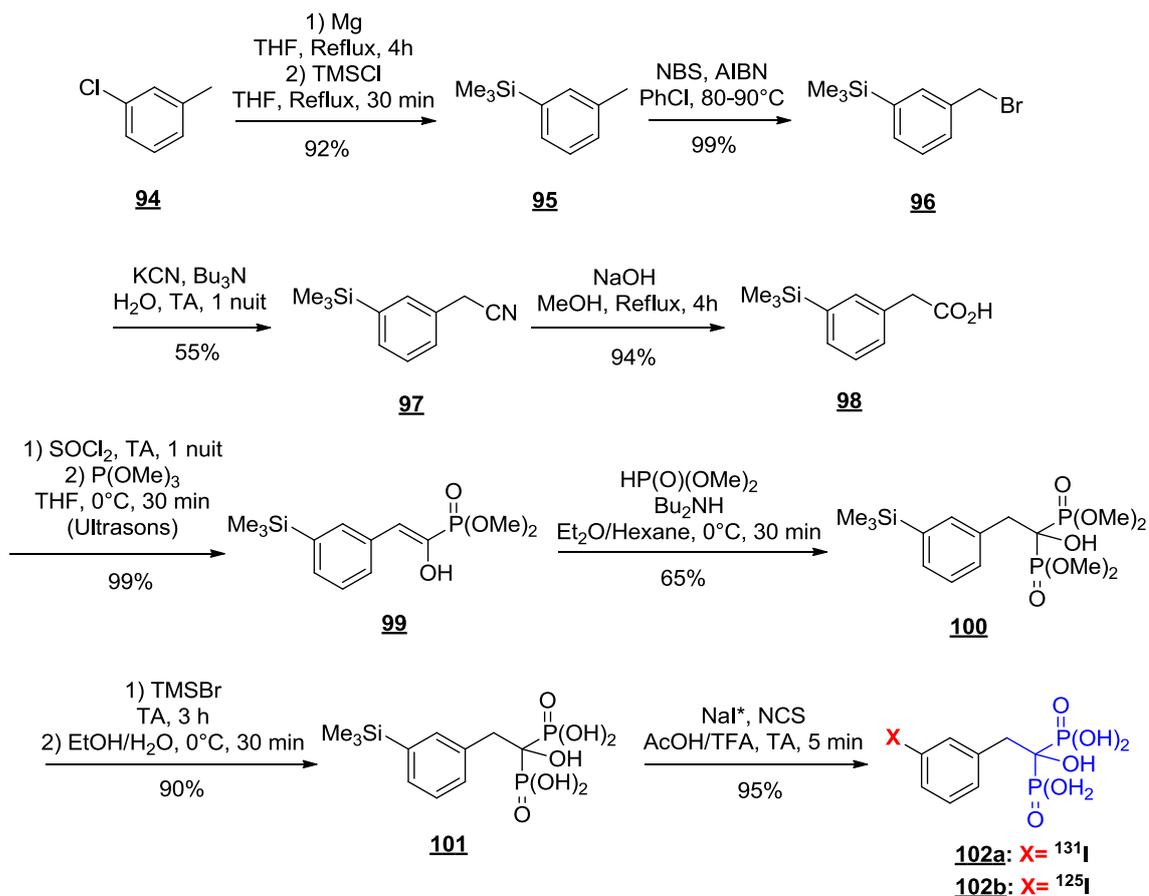
<sup>(a)</sup> La solution de **93a** dans l'eau a été préalablement acidifiée à pH= 2 par l'addition de HCl et agitée à 50°C pendant 24h.

**Tableau 13 : Résultats de l'évaluation *in vitro* de l'affinité de **93a** pour l'HA** <sup>111</sup>

L'activité cytotoxique du composé HBP-**93a** a aussi été évaluée *in vitro*, en déterminant le pourcentage de croissance de 60 lignées de cellules tumorales différentes (leucémie, mélanome, cancer pulmonaire, ovarien, rénal et cancer du système nerveux central). Après une incubation de 48h à une concentration fixée à 10 µM, seulement 11 lignées cellulaires ont vu leur croissance inhibée de 5 à 38%. Les auteurs ont conclu de ces résultats plutôt modestes que les taux d'inhibition observés ne sont que le résultat de l'action de métabolites et non pas des nucléosides relargués, résultat confirmé lors de l'incubation du composé HBP-**93a** dans un milieu acide sans qu'il y ait aucune libération du principe actif.

Enfin, le transport de radioisotopes représente une autre stratégie anticancéreuse. La complexation de certains radioisotopes par des BPs permet de les transporter spécifiquement vers le site tumoral osseux pour une irradiation locale, c'est le cas du technétium <sup>99m</sup>Tc et du rhénium <sup>186</sup>Re. D'autres radionucléides, comme l'iode <sup>131</sup>I ou <sup>125</sup>I ont été incorporés de manière covalente dans la structure de leurs « transporteurs ». Une telle approche assure une meilleure affinité pour l'os puisque les deux groupements phosphonates du BP restent libres. En 2003, Bristol et ses collaborateurs ont décrit la synthèse et les tests biologiques de différents BPs marqués à l'iode <sup>131</sup>I ou <sup>125</sup>I <sup>112</sup>. L'iode radioactif est introduit en dernière étape via une réaction de substitution *ipso* à partir du précurseur silylé **101**. La fonction HBP est introduite ici classiquement à partir de l'acide arylacétique **98** activé, via une réaction d'Arbuzov suivie d'une addition de la diméthyl phosphite, pour finir par une déméthylation avec TMSBr et conduire au composé HBP-**101** (Schéma 64).

<sup>112</sup> Orstad, E.; Hoff, P.; Skattebol, L.; Skretting, A.; Breistol, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3021.



**Schéma 64 : Stratégie employée par Bristol et ses collaborateurs pour accéder à des HBPs marqués à l'iode radioactif <sup>112</sup>**

L'évaluation biologique du composé HBP-**102a** *in vivo* a donné des résultats très prometteurs. Suite à son injection par voie intraveineuse chez les souris, de très faibles concentrations en iode radioactif ont été détectées dans la thyroïde, ce qui témoigne de la stabilité de la molécule. De plus, 65% de la dose injectée est retenue par le tissu osseux, ce qui montre la forte affinité de la molécule pour l'hydroxyapatite. Le potentiel anti-cancéreux de ce composé a été examiné sur deux types de tumeurs osseuses : des métastases venant du cancer du sein ainsi que des tumeurs de l'ostéosarcome. Le traitement de souris affectées a prolongé leur durée de vie de plus que 100 jours dans quelques cas.

## II. Composés avec liaisons covalentes biodégradables

Comme nous avons pu le constater dans la partie précédente, la présence d'un lien non hydrolysable entre la fonction « de ciblage » et le principe actif n'est pas toujours propice à

une bonne activité biologique, sauf dans le cas des radiopharmaceutiques. Afin de résoudre cette problématique, quelques équipes ont opté pour des prodrogues possédant des liens de type ester, thioester, amide, carbonate ou encore disulfure. Sans se vouloir être exhaustifs, nous en donnerons dans cette partie quelques exemples.

En 2008, l'équipe de Shabat et ses collaborateurs a publié la préparation du camdronate **107**<sup>113</sup>, où la camptothécine **105**, alcaloïde cytotoxique, est attachée au reste de la structure via une liaison ester. La stratégie de synthèse employée est illustrée dans le schéma 65. Après activation de l'acide carboxylique **103** sous sa forme chlorure d'acide, la camptothécine est acylée pour fournir l'ester **106** qui est ensuite déprotégé en utilisant le TMSBr. Finalement, une méthanolyse permet d'accéder au camdronate attendu.

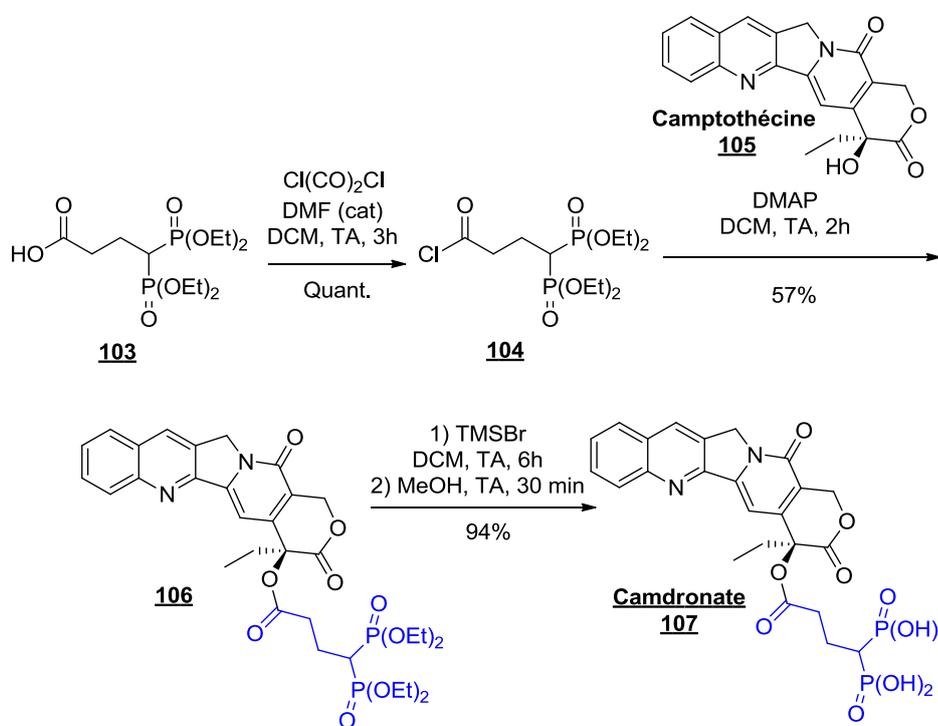


Schéma 65 : Stratégie employée par Shabat et ses collaborateurs pour accéder au camdronate <sup>113</sup>

Le lien BP **103** a lui été préparé selon la voie de synthèse décrite par Gallagher et ses collaborateurs <sup>114</sup> à partir du bisphosphonoéthylène **15** (Schéma 66).

<sup>113</sup> Erez, R.; Ebner, S.; Attali, B.; Shabat, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 816.

<sup>114</sup> Page, P. C. B.; Moore, J. P. G.; Mansfield, I.; McKenzie, M. J.; Bowler, W. B.; Gallagher, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1837.

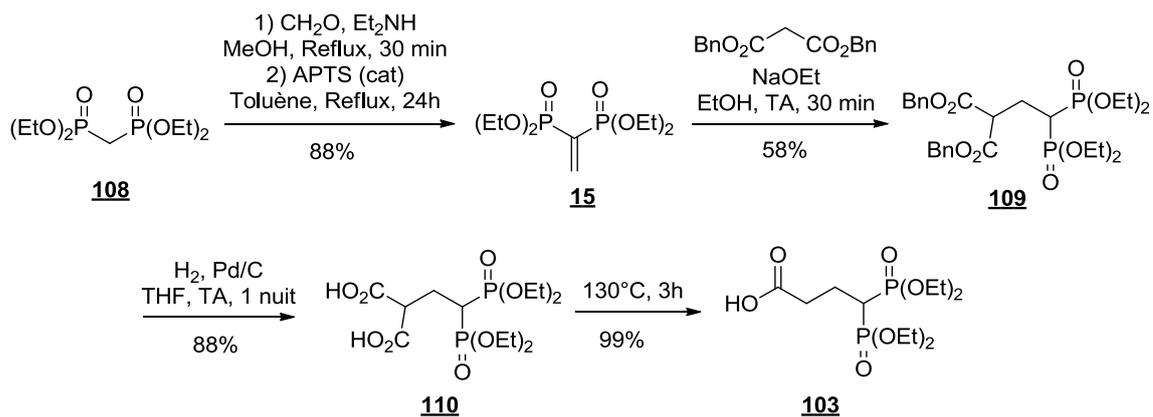


Schéma 66 : Voie de préparation du composé **103**<sup>114</sup>

Les tests *in vitro* du camdronate ont été assez satisfaisants. Il exprime une forte affinité pour l'hydroxyapatite (HA), contrairement à la camptothécine. Cependant, cette affinité semble dépendre du rapport (masse du camdronate/masse de l'HA). En effet, après 1h d'incubation avec l'HA dans un milieu aqueux à température ambiante, 70% de la prodrogue sont adsorbés pour un rapport de 2,56 mg du camdronate/200 mg de l'HA. En doublant ce rapport (5,1 mg de camdronate/200 mg de HA), le taux d'adsorption s'élève à 100%. Ensuite, la capacité de la prodrogue à libérer son principe actif a été évaluée dans les conditions physiologiques classiques, à pH 7,4 et à 37°C. La figure 18 montre que le camdronate est progressivement hydrolysable dans le temps et que 100% de la camptothécine libre est récupéré au bout de 80h.

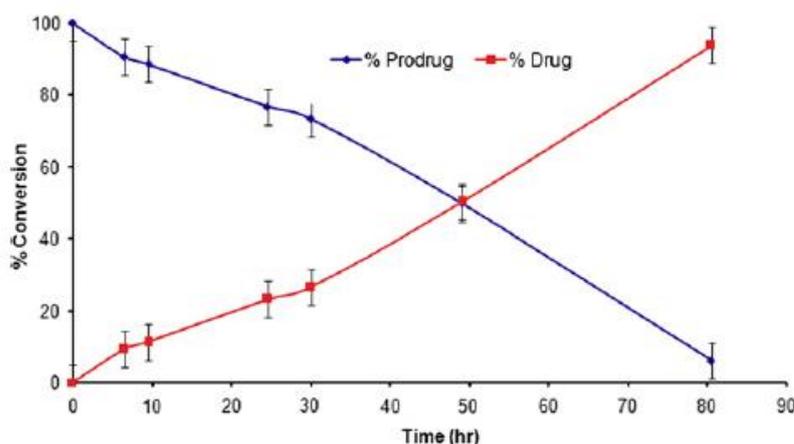


Figure 18 : Hydrolyse du camdronate dans les conditions physiologiques classiques<sup>113</sup>

L'activité anticancéreuse du camdronate a été étudiée en évaluant sa capacité à inhiber la croissance d'une lignée tumorale de leucémie. Le camdronate a été seulement 10 fois moins

actif que la camptothécine seule. Ce résultat encourageant a incité les auteurs à développer un modèle animal adéquat pour une future étude *in vivo* de cette prodrogue.

Dans le même article, Shabat et ses collaborateurs présentent un autre type de lien-BP biodégradable permettant de greffer la drogue via un lien carbamate par une fonction amine du principe actif, ici le tryptophane (Figure 19). L'extrémité BP liée par une fonction carbonate permet de transporter l'agent thérapeutique vers l'os, où ce dernier sera libéré suite à une hydrolyse de la liaison carbonate, suivie par une élimination 1,6 concertée et une décarboxylation. Ce concept de « gâchette » a aussi souvent été décrit à partir de prodrogues de type glucuronide comportant un lien nitrobenzyl carbamate<sup>115,116</sup>.

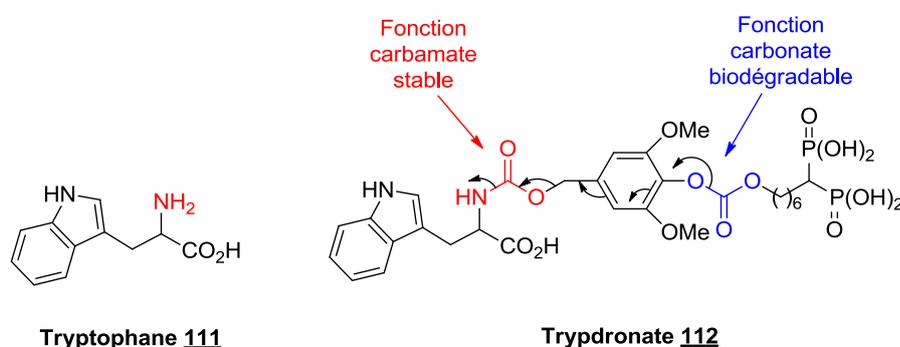


Figure 19 : Structure du tryptophane 111 et de la prodrogue correspondante 112<sup>113</sup>

La synthèse du trypdronate 112 a été effectuée en plusieurs étapes. Après obtention du méthylène bisphosphonate 114, celui-ci est alkylé par substitution nucléophile sur un bromohexanol protégé. Le produit ainsi obtenu est ensuite déprotégé pour fournir l'alcool 116. La protection sélective du composé 117 permet d'isoler le phénol 118, qui après acylation par le chloroformiate de 4-nitrophényle, conduit à la formation du carbonate 119. La réaction des deux intermédiaires 116 et 119 a donné le produit de couplage 120, qui après déprotection dans les mêmes conditions que précédemment, fournit l'alcool libre correspondant. Ce dernier est ensuite acylé en utilisant la même méthode que précédemment, avant de subir un couplage avec le tryptophane. Finalement, le trypdronate 112 est obtenu par hydrogénolyse des groupements benzyliques (Schéma 67).

<sup>115</sup> Renoux, B.; Legigan, T.; Bensalma, S.; Chadeneau, C.; Muller, J.-M.; Papot, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8459.

<sup>116</sup> Bouvier, E.; Thiroit, S.; Schmidt, F.; Monneret, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3343.

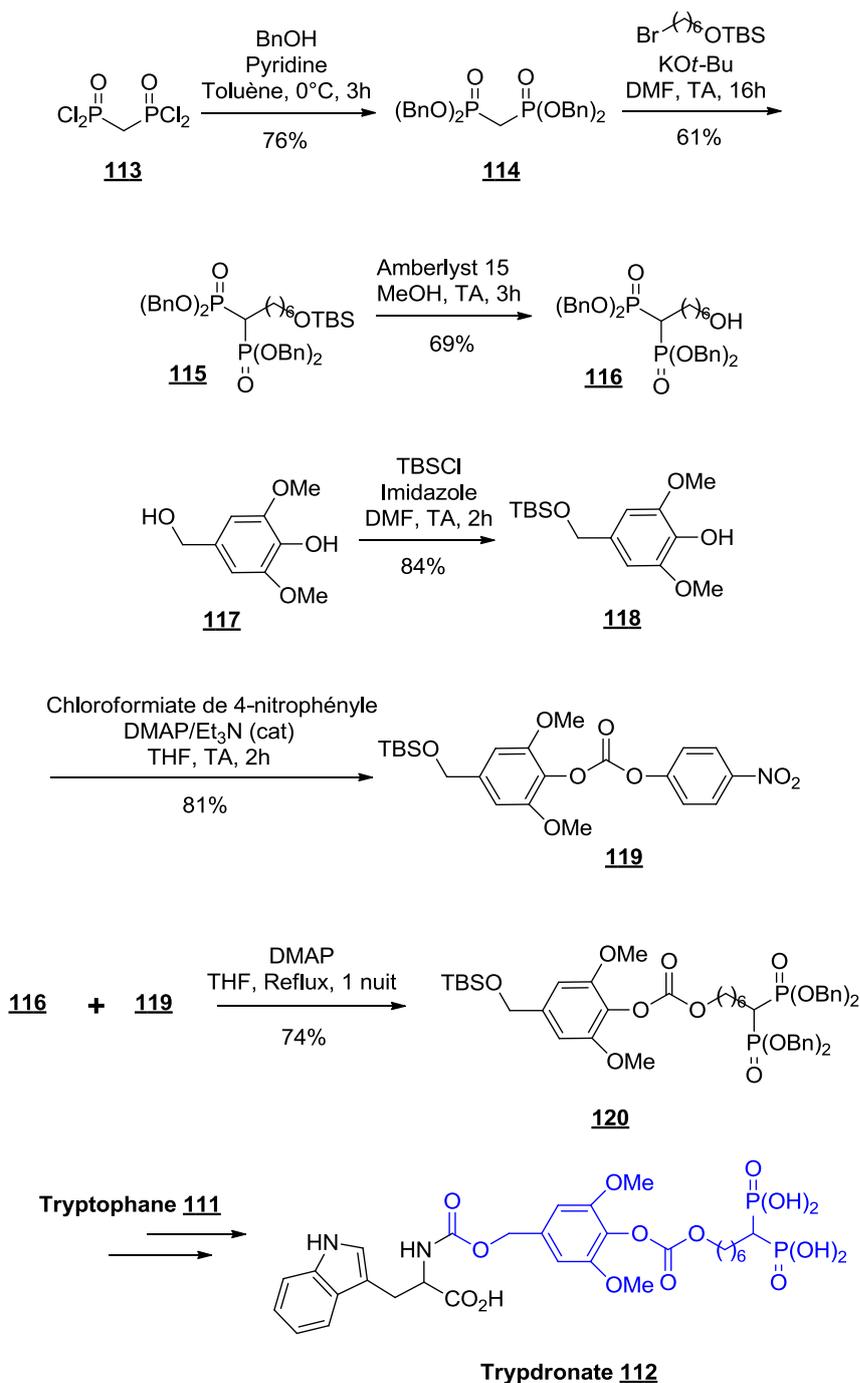


Schéma 67 : Stratégie employée par Shabat et ses collaborateurs pour accéder au trypdronate <sup>113</sup>

*In vitro*, le trypdronate a montré une forte affinité pour l'hydroxyapatite, contrairement au tryptroponate. Comme pour le camdronate, son affinité dépend du rapport (masse du camdronate/masse de l'HA). Par ailleurs, la stabilité de ce dérivé a été testée dans les conditions physiologiques classiques, à pH 7,4 et à 37°C. Comme prévu, l'hydrolyse de trypdronate a été observée, et 100% de l'acide aminé libre a été récupéré au bout de 7 jours d'incubation.

Bien que certaines protéines expriment une forte affinité pour le minéral osseux, d'autres ne possèdent pas du tout cette propriété. Ceci dépend fortement de leurs différences structurales et de leur capacité à établir des interactions ioniques avec l'hydroxyapatite. Quelques unes ont été identifiées comme agents thérapeutiques de maladies osseuses, telle que la fétuine présente dans le tissu osseux et qui joue un rôle important dans le remodelage osseux. Uludag et ses collaborateurs ont jugé intéressant de conjuguer cette protéine avec un BP, afin de la conduire efficacement vers l'os<sup>117</sup>. Pour ce faire, ils ont opté pour une liaison covalente de type disulfure plus stable en milieu aqueux et potentiellement lysable en milieu biologique, en vue d'une éventuelle libération de la protéine au voisinage de l'os. Tout d'abord, le groupe a préparé le BP-thiol **122** en 3 étapes, à partir du méthylène bisphosphonate **108**. Le bisphosphonoéthylène **15** est obtenu dans les conditions usuelles. Il est ensuite déprotégé avant de subir l'addition nucléophile du 1,3-propanedithiol pour donner accès au BP-thiol attendu **122** (Schéma 68).

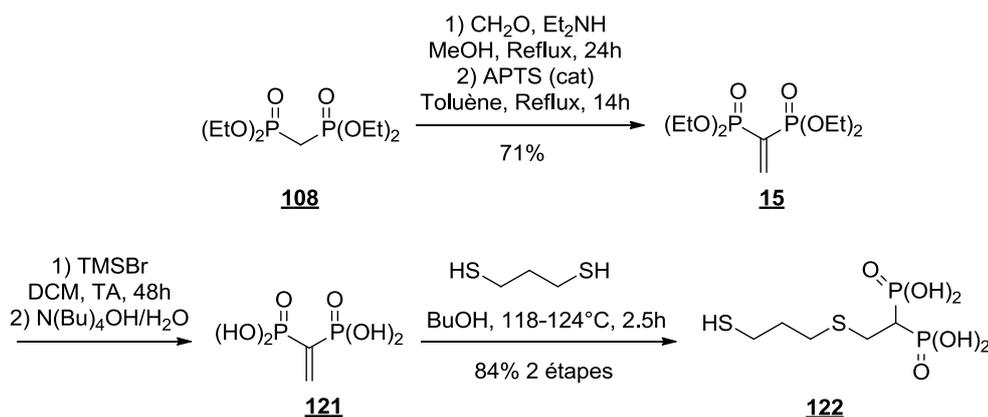
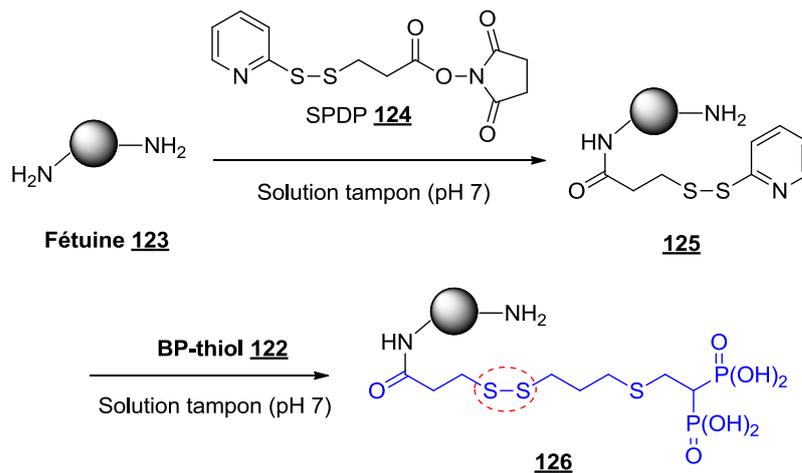


Schéma 68 : Voie de synthèse du BP-thiol **122**<sup>117</sup>

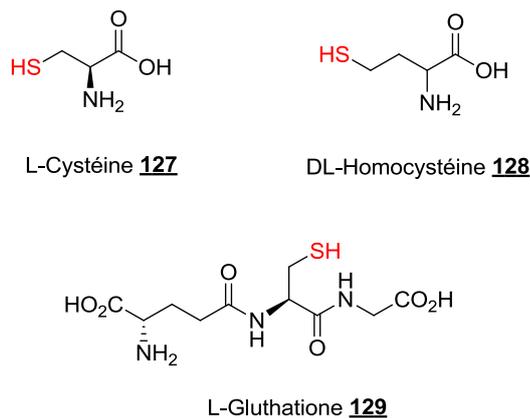
Ensuite, la conjugaison du BP-thiol **122** avec la fétuine s'est effectuée en utilisant le *N*-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionate (SPDP) **124** commercial (Schéma 69). L'intérêt de tels réactifs réside dans le fait de pouvoir réaliser les couplages en milieu aqueux tamponné, ce qui se justifie lorsque l'on cherche à modifier des protéines.

<sup>117</sup> Zhang, S.; Wright, J. E. I.; Bansal, G.; Cho, P.; Uludag, H. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2800.



**Schéma 69 : Voie de conjugaison de la fétuine avec le BP-thiol <sup>117</sup>**

Dans les conditions physiologiques, la prodrogue 126 a exprimé une forte affinité pour l'hydroxyapatite, contrairement à la protéine libre. Cette affinité a été estimée par un taux d'adsorption > 70%. Quant à sa stabilité, elle a été étudiée en fonction de la concentration de différents thiols introduits en solution, ces derniers étant naturellement présents dans le milieu biologique (Figure 20). Les trois thiols ont induit une hydrolyse significative du pont disulfure pour une concentration voisine de 0,3 mM (il s'agit de la concentration physiologique de la L-Cystéine). Cependant, en présence de la DL-homocystéine en solution, l'hydrolyse fut la plus rapide, probablement grâce au manque de gêne stérique autour du groupement thiol en comparaison avec les autres structures.



**Figure 20 : Thiols utilisés pour étudier la stabilité de la prodrogue 126 <sup>117</sup>**

### III. Prodrogues sous formes de biomatériaux

#### III.1. Biopolymères fonctionnalisés

La fixation d'agents thérapeutiques sur des polymères hydrosolubles dérivés en BPs (Figure 21) offre plusieurs avantages dans le traitement de maladies osseuses. En effet, cette stratégie assure une meilleure solubilité des principes actifs hydrophobes et permet de limiter leur métabolisme avant d'atteindre l'os. Le concept de ce type de prodrogue est basé sur des éléments essentiels pour une bonne efficacité thérapeutique : les caractéristiques physiques du polymère transporteur, la nature du principe actif, sa fixation sur le polymère ainsi que les mécanismes de sa libération <sup>108</sup>.

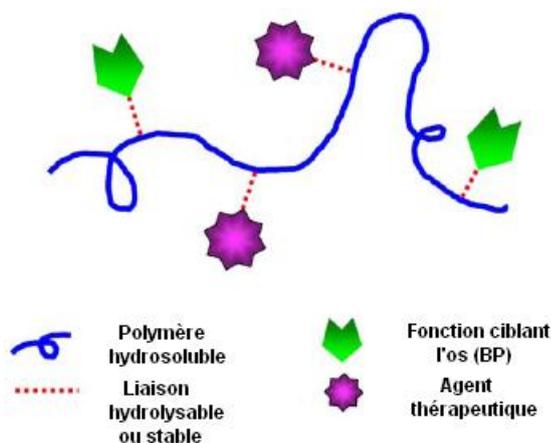


Figure 21 : Structure générale de polymère transportant un principe actif et ciblant l'os (Modifié à partir de <sup>108</sup>)

Très récemment, Satchi-Fainaro et ses collaborateurs ont publié la synthèse et l'évaluation biologique d'un biopolymère basé sur le concept décrit ci-dessus, dans le but de traiter des tumeurs osseuses <sup>118</sup>. Cet agent est préparé par copolymérisation de monomères portant soit l'agent anti-angiogénique le TNP-470, soit l'alendronate, soit la fluorescéine (FITC) et du *N*-(2-hydroxypropyl)méthacrylamide (HMPA) (Figure 22). L'alendronate et l'agent thérapeutique ont été greffés au monomère par le biais d'un tétrapeptide qui sera hydrolysable en présence de la cathépsine K, une enzyme fortement sécrétée par les ostéoclastes dans les sites osseux tumoraux. L'alendronate 7 a été utilisé non seulement comme agent de ciblage pour l'os, mais aussi comme agent anti-tumoral. La FITC a servi

<sup>118</sup> Segal, E.; Pan, H.; Benayoun, L.; Kopeckova, P.; Shaked, Y.; Kopecek, J.; Satchi-Fainaro, R. *Biomaterials* **2011**, *32*, 4450.

d'outil de détection, pour mettre en évidence la localisation du biopolymère sur l'os et conclure par conséquent sa forte adsorption sur l'hydroxyapatite.

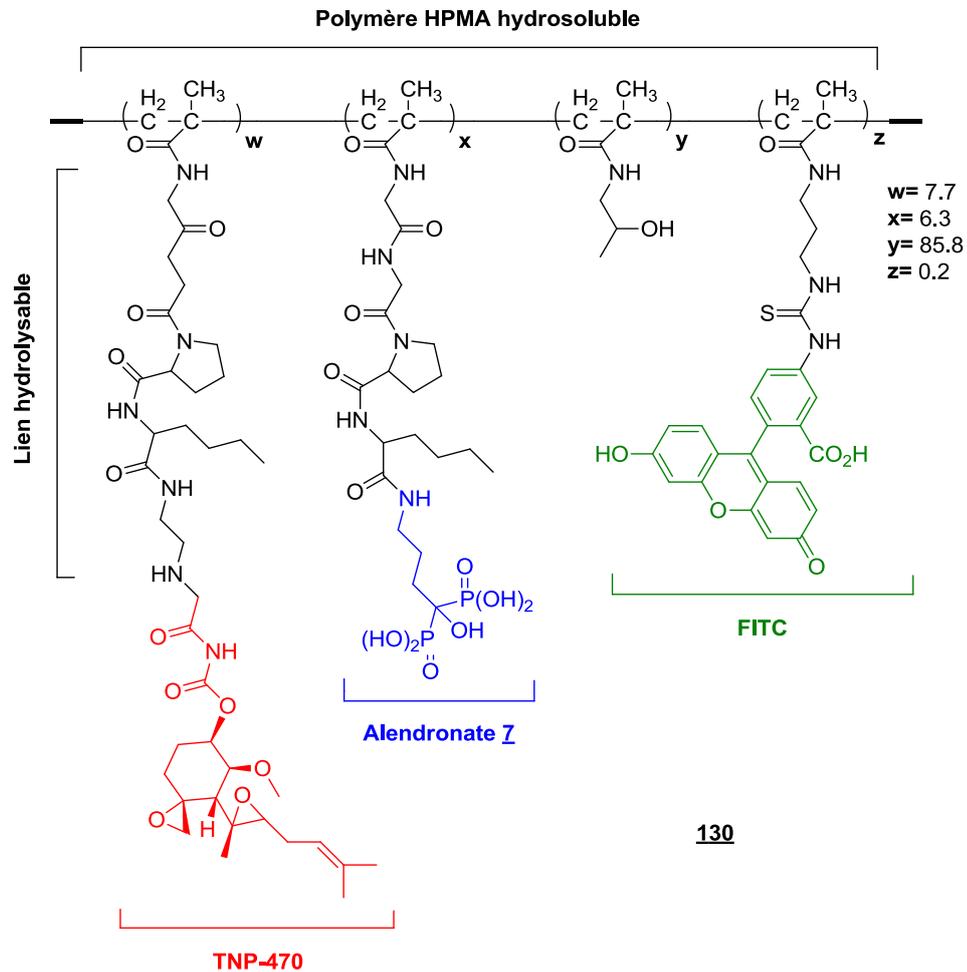
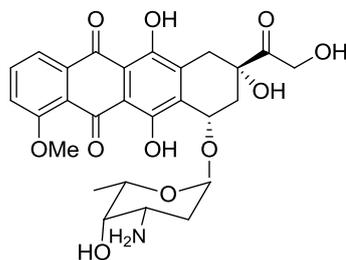


Figure 22 : Structure du biopolymère **130** préparé et testé par Satchi-Fainaro et ses collaborateurs<sup>118</sup>

Les tests réalisés *in vivo* avec le biopolymère **130** ont donné des résultats assez encourageants. Son injection à des souris atteintes par l'ostéosarcome a inhibé la croissance des cellules tumorales d'environ 65%, contre 50% pour une administration combinée de l'alendronate et du TNP-470. Par ailleurs, dans le premier cas, le taux de survie a augmenté de 50%, contre seulement 25% pour le deuxième cas. Ce deuxième résultat est dû à une réduction significative de la toxicité et des effets secondaires, principaux inconvénients de la combinaison de l'alendronate et le TNP-470 injectés sous leurs formes libres.

### III.2. Liposomes

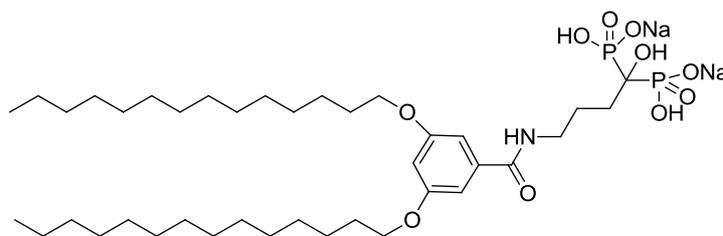
Les lipophosphonates et lipophosphoramidates constituent une classe de vecteurs synthétiques largement exploités pour la transfection de gènes <sup>119</sup>. Les liposomes ayant des têtes polaires hydrophiles de type BPs, et encapsulant un agent thérapeutique spécifique pour l'os, peuvent constituer des « vecteurs potentiels » pour le traitement de pathologies osseuses. En 2009, Suzuki et ses collaborateurs ont reporté la synthèse et l'évaluation biologique de liposomes encapsulant la doxorubicine <sup>120</sup> (Figure 23), un agent anti-cancéreux très utilisé en chimiothérapie notamment contre l'ostéosarcome et les métastases osseuses.



La doxorubicine **131**

Figure 23 : Structure chimique de la doxorubicine

Les liposomes préparés par cette équipe sont constitués de 1 à 10% de la molécule amphiphile **132** (Figure 24), ainsi que de cholestérol et de distéarate de phosphatidylcholine (rapport 1 : 2).



**132**

Figure 24 : Structure chimique de la molécule amphiphile constituant le liposome <sup>120</sup>

*In vitro*, les liposomes constitués de 10% de la molécule **132** ont montré la meilleure affinité pour l'hydroxyapatite (HA), pouvant atteindre un taux d'adsorption de 100% en fonction de la concentration en HA dans le milieu. Quant aux liposomes dépourvus de la tête

<sup>119</sup> Berchel, M.; Le Gall, T.; Couthon-Gourves, H.; Haelters, J.-P.; Montier, T.; Midoux, P.; Lehn, P.; Jaffres, P.-A. *Biochimie* **2012**, *94*, 33.

<sup>120</sup> Anada, T.; Takeda, Y.; Honda, Y.; Sakurai, K.; Suzuki, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4148.

BP, aucune adsorption n'a été observée. La cytotoxicité des différents liposomes adsorbés sur l'HA et mis en présence d'une lignée cellulaire de l'ostéosarcome humain (MG-63) a été déterminée en fonction de la concentration en doxorubicine encapsulée. Les liposomes dépourvus de la tête BP ont exprimé de faibles activités anti-tumorales, le taux de cytotoxicité maximal étant de seulement 10% pour la concentration la plus élevée en doxorubicine (10  $\mu$ M). Cependant, les liposomes-BPs, déjà adsorbés sur l'HA, ont montré une meilleure activité. La cytotoxicité des liposomes constitués de 10% de la molécule **132** s'est élevée à 90% pour 10  $\mu$ M en doxorubicine. Ces résultats montrent l'efficacité des liposomes-BPs comme de nouveaux vecteurs d'agents anti-cancéreux vers l'os.

En conclusion, nous avons essayé de montrer à travers ces quelques exemples de la littérature les différentes utilisations des dérivés BPs comme prodrogues sélectives ou vecteurs de principes actifs. Les méthodes de synthèse pour introduire la fonction BP se font généralement via des intermédiaires phosphonates d'alkyle (méthyle, éthyle, benzyle...) suivis d'une déprotection finale avec TMSBr. Concernant les dérivés hydroxy-bisphosphoniques, nous avons constaté que la fonction HBP est souvent introduite par greffage d'un amino-HBP (alendronate, pamidronate) directement sur le lien ou le vecteur. Peu d'exemples décrivent une synthèse totale linéaire d'une prodrogue sélective pour le système osseux, via l'incorporation d'une fonction HBP.

## B. La polyarthrite rhumatoïde et les anti-inflammatoires

L'arthrite, du grec « arthron » (articulation) et « itis » (inflammation), est un trouble inflammatoire chronique des articulations et des tissus environnants. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la forme la plus courante de cette maladie. Elle touche près de 1% de la population mondiale dont 65-75% de femmes généralement à un âge compris entre 40 et 60 ans <sup>121</sup>. Cette pathologie est caractérisée par l'atteinte de plusieurs articulations (d'où le préfixe « poly ») principalement les articulations périphériques comme les mains, les poignets, les coudes, les pieds et les genoux. Elle a la particularité d'être assez souvent bilatérale et symétrique (les deux genoux, les deux mains (Figure 25)...).



Figure 25 : Mains atteintes par la PR

Chez les sujets touchés par la PR, la membrane qui entoure la cavité articulaire, dite membrane synoviale, est atteinte par une inflammation assez importante, appelée synovite (Figure 26). L'épaississement de cette membrane est à l'origine d'une sécrétion abondante de liquide synovial qui va s'accumuler dans la cavité articulaire et conduire au gonflement de celle-ci. Par conséquent, les articulations atteintes provoquent des douleurs intenses, une raideur et un gonflement. Des gestes simples au quotidien se transforment en épreuves très contraignantes pour les patients.

---

<sup>121</sup> Chang, J.; Kavanaugh, A. *Pathophysiology* **2005**, 12, 217.

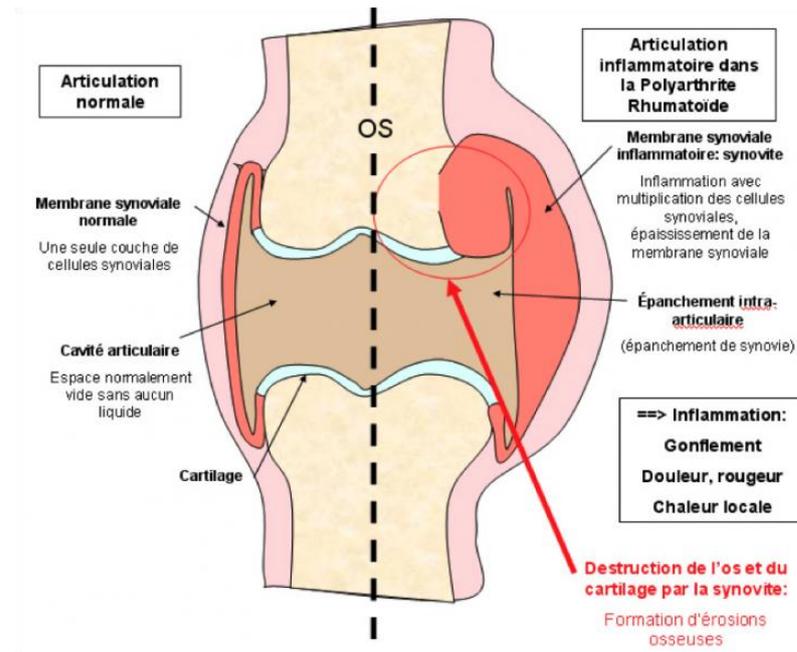


Figure 26 : Comparaison entre une articulation normale et une articulation atteinte par la PR

La PR évolue par poussées entrecoupées de périodes où les symptômes diminuent ou disparaissent. Dans le cas d'une persistance de la synovite, cette maladie évolue vers la destruction du cartilage, suivie par l'apparition d'érosions osseuses (Figure 26).

Cette complication est entraînée par les cytokines, de petites protéines impliquées dans la régulation du système immunitaire et dans la modulation de la réponse inflammatoire. Elles sont produites par un grand nombre de cellules, en particulier les lymphocytes et les macrophages qui interviennent dans la défense de l'organisme humain. Il existe différents types de cytokines comme les cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) et l'IL-1 (Interleukin-1). Plusieurs études ont montré que ces deux dernières jouent un rôle très important dans le processus inflammatoire déclenché lors de la PR <sup>121</sup>. Elles sont présentes en grand nombre dans le liquide synovial chez un sujet atteint et interviennent dans la stimulation de l'activité ostéoclastique <sup>122, 123</sup>. Comme nous l'avons décrit dans *la partie A.I.2.2 du chapitre 1*, la différenciation ostéoclastique est minutieusement contrôlée par trois médiateurs physiologiques : le ligand RANKL et les deux récepteurs RANK et OPG. Les cytokines TNF- $\alpha$  et l'IL-1 sont parmi les facteurs qui stimulent la production de RANKL. Il en résulte une différenciation ostéoclastique importante dans les sites osseux de l'articulation enflammée, ce qui conduit à une destruction de l'os. Cette complication survient

<sup>122</sup> Haynes, D. R. *Inflammopharmacology* **2006**, *14*, 193.

<sup>123</sup> Goronzy, J. J.; Weyand, C. M. *Arth. Res. Ther.* **2009**, *11*, 1.

généralement pendant les deux premières années de l'évolution de la maladie <sup>122</sup>, ce qui nécessite un traitement précoce pour la prévenir ou y mettre fin le plus tôt possible.

## I. Traitement de l'arthrite rhumatoïde

### I.1. Traitement de fond

Au cours de ces dernières années, l'arrivée de nouveaux traitements de l'arthrite rhumatoïde a amélioré la santé et la qualité de vie des patients. De petites molécules organiques (Figure 27) comme le méthotrexate (Novatrex<sup>®</sup>), anti-métabolite également utilisé dans le traitement de cancers <sup>124</sup>, ou le léflunomide (Arava<sup>®</sup>), inhibiteur de la dihydroorotate déhydrogénase (DHODH) impliquée dans la biosynthèse de la pyrimidine <sup>125</sup>, ont été utilisées comme traitements de fond.

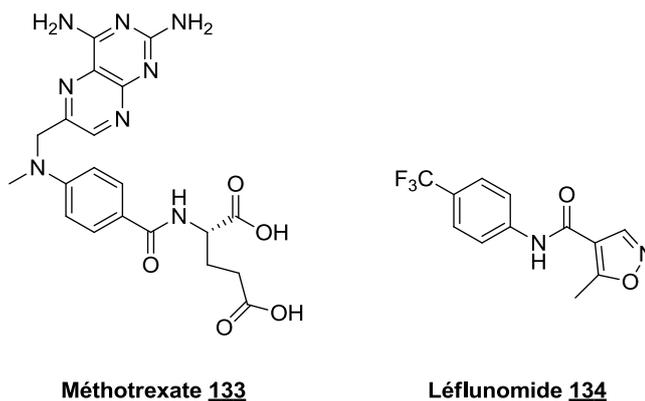


Figure 27 : Structures chimiques du méthotrexate et du léflunomide

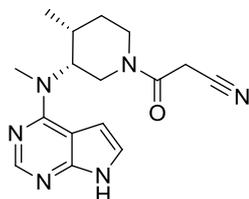
D'autre part, les biothérapies et en particulier les anticorps monoclonaux anti-cytokines <sup>126</sup> ont apporté par ciblage spécifique une avancée importante dans le traitement de la PR. Parmi ces anticorps ciblant TNF- $\alpha$ , on peut citer l'étanercept (Enbrel<sup>®</sup>), l'infliximab (Remicade<sup>®</sup>) et l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>). Toutefois, ces traitements injectables restent de coût très élevé et la prescription doit être initiée en milieu hospitalier. Il est intéressant de noter que le Remicade<sup>®</sup> arrive en 2012 à la troisième place du classement mondial des médicaments les plus vendus, classement établi par Pharmactua Global. Toutefois, l'avenir de petites molécules organiques ciblant les maladies inflammatoires chroniques reste ouvert

<sup>124</sup> Cutolo, M.; Sulli, A.; Pizzorni, C.; Serio, B.; Straub, R. H. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 729.

<sup>125</sup> Breedveld, F. C.; Dayer, J. M. *Ann. Rheum. Dis.* **2000**, *59*, 841.

<sup>126</sup> Taylor, P. C. *Molecular Biotechnology* **2001**, *19*, 153.

puisque le tofacitinib (Figure 28) développé par Pfizer est en attente d'une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration en tant que premier traitement oral de l'arthrite rhumatoïde



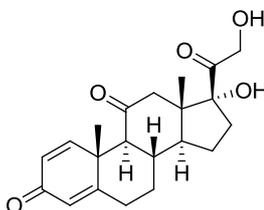
Tofacitinib **135**

Figure 28 : Structure chimique du tofacitinib

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS) constituent eux aussi des classes spécifiques de petites molécules impliquées dans les phénomènes de l'inflammation et de la douleur.

## I.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires existent sous forme de deux grands groupes : les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) <sup>127</sup>. Cette deuxième classe représente la famille médicamenteuse la plus consommée au monde du fait de son efficacité et de ses effets indésirables peu nombreux comparés aux corticoïdes. Environ 50% des patients souffrant de maladies rhumatismales utilisent ces principes actifs comme traitement symptomatique contre la douleur et l'inflammation <sup>128</sup>. Les anti-inflammatoires stéroïdiens, comme la prednisone (Figure 29), ne seront administrés qu'en seconde intention.



Prednisone **136**

Figure 29: Structure chimique de la prednisone

<sup>127</sup> Berenbaum, F. *La revue du praticien* **2004**, 54, 781.

<sup>128</sup> Ahmed, M.; Khanna, D.; Furst, D. E. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, 1, 739.

Parmi les médiateurs de l'inflammation, on trouve les prostaglandines qui sont des hormones lipidiques omniprésentes dans le corps humain. Leur biosynthèse s'effectue à partir de l'acide arachidonique **137** (AA), un acide gras insaturé présent dans les phospholipides constituant les membranes cellulaires. Suite à un stimulus, des phospholipases libèrent l'AA de la cellule altérée. Celui-ci est ensuite transformé en prostaglandines, dont la prostaglandine E2 **138**, grâce à l'action successive de deux enzymes dont l'expression est induite par les cytokines : les cyclo-oxygénases (COX) et les peroxydases (Figure 30).

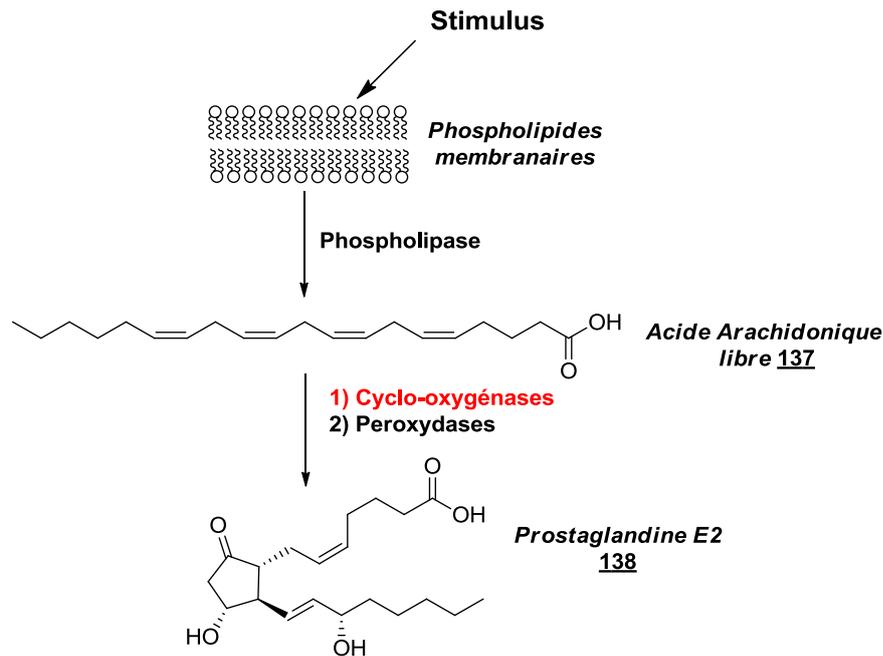


Figure 30 : Schéma simplifié de la voie de biosynthèse des prostaglandines

Depuis 1971, il a été établi que les COXs étaient les cibles des AINS. En inhibant l'action de ces enzymes, les AINS bloquent la première étape de transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine. Ils inhibent ainsi la biosynthèse des médiateurs inflammatoires, ce qui réduit les symptômes de douleur et d'inflammation <sup>129</sup>.

Il existe deux isoformes de COX. La COX-1 est présente dans la plupart des tissus humains. Elle est responsable de la synthèse de prostaglandines impliquées dans des processus physiologiques usuels tels que la cytoprotection gastrique, l'homéostasie vasculaire ainsi que la fonction rénale. La COX-2 n'est généralement exprimée qu'en situation de stress, comme dans le cas d'une situation inflammatoire. La plupart des AINS ne sont pas sélectifs et

<sup>129</sup> Patrignani, P.; Tacconelli, S.; Sciulli, M. G.; Capone, M. L. *Brain Res. Rev.* **2005**, *48*, 352.

inhibent chacun des deux isoformes (Figure 31). L'aspirine reste le plus ancien représentant de cette classe hétérogène d'inhibiteurs de COXs.

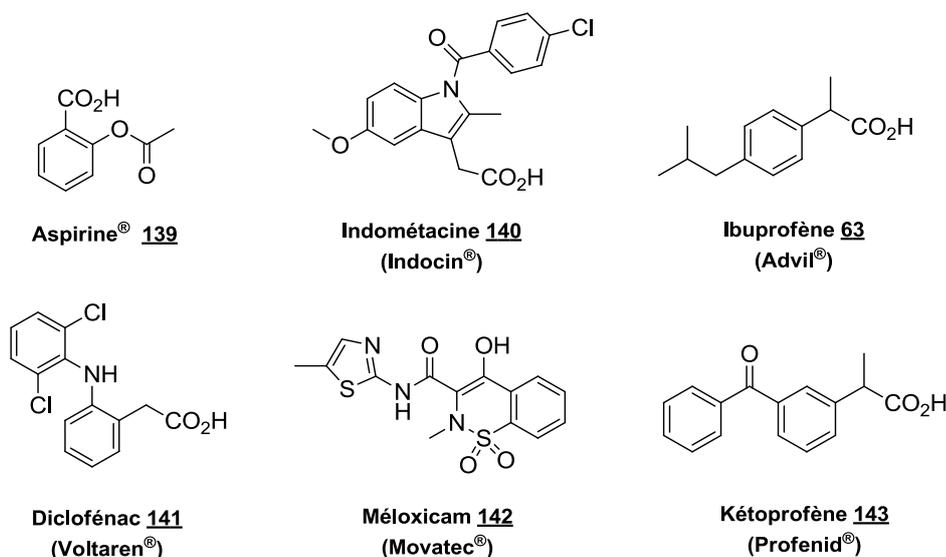


Figure 31 : Exemples d'inhibiteurs non sélectifs des COX-1 et COX-2

Aujourd'hui, quelques inhibiteurs sélectifs de la COX-2, appelés **coxibs**, ont pu être identifiés comme le montre la figure 32.

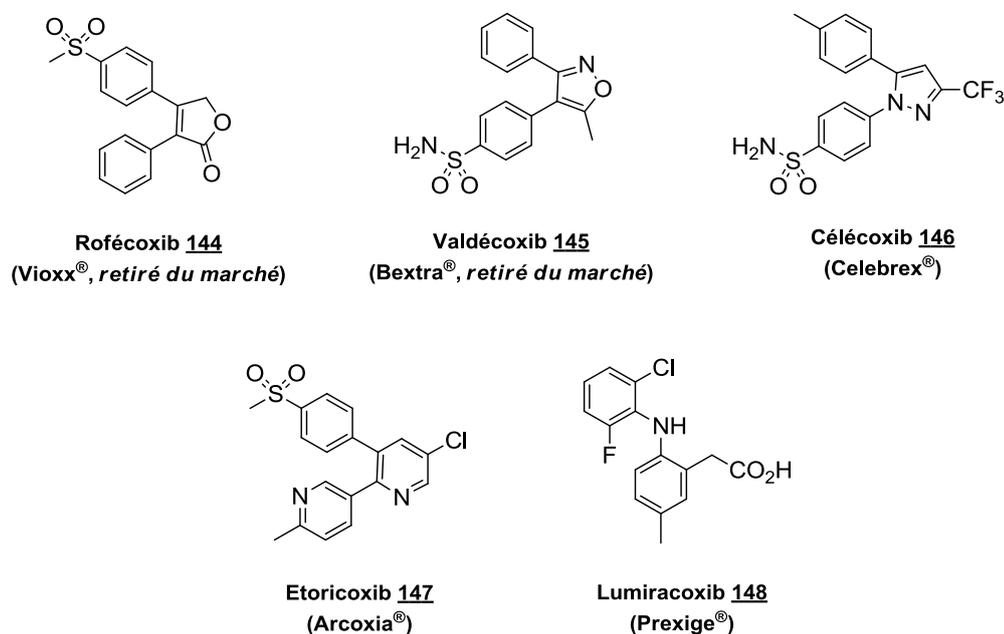
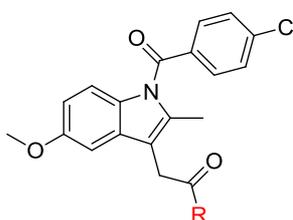


Figure 32 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Cependant, même si des principes actifs simples comme l'indométacine, l'ibuprofène ou le méloxicam<sup>128</sup> présentent une certaine efficacité vis-à-vis de l'arthrite rhumatoïde ou de

l'ostéoarthritis, des effets secondaires notamment gastriques sont souvent observés, et semblent être atténués dans le cas de molécules inhibitrices sélectives de la COX-2. Des études permettant de rationaliser la sélectivité vis-à-vis de la COX-2 ont été réalisées<sup>130</sup> sans résultat particulièrement concluant.

Toutefois, nous avons pu relever dans la littérature quelques exemples de pharmacomodulations d'AINS non sélectifs, conduisant à de nouvelles structures dérivées et présentant une forte sélectivité pour la COX-2<sup>131, 132, 133</sup>. A titre d'exemple, des dérivés amides et esters de l'indométacine ont conduit à de nouveaux composés présentant une sélectivité vis-à-vis de la COX-2 supérieure à 1000, comme le montre le tableau 14.



Composé	IC <sub>50</sub> (μM)		Sélectivité COX-1/COX-2
	COX-1	COX-2	
<b>R = OH (Indométacine)</b>	0,05	0,75	0,07
<b>R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH</b>	> 66	0,25	> 287
<b>R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	> 66	0,06	> 1100
<b>R = O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></b>	> 66	0,05	> 1320

Tableau 14 : Sélectivité de dérivés de l'indométacine vis-à-vis de la COX-2

Ces résultats laissent donc suggérer que des dérivés esters ou amides d'AINS non sélectifs peuvent non seulement conserver une activité anti-inflammatoire mais aussi générer une très bonne sélectivité vis-à-vis de la COX-2.

<sup>130</sup> Dannhardt, G.; Laufer, S. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1101.

<sup>131</sup> Kalgutkar, A.; Crews, B.; Rowlinson, S.; Marnett, A.; Kozak, K.; Rimmel, R.; Marnett, L. *PNAS* **2000**, *97*, 925.

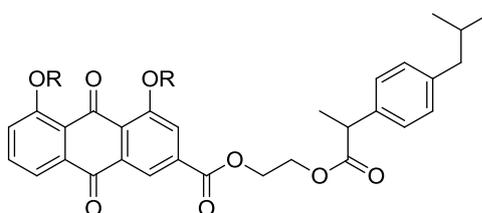
<sup>132</sup> Kalgutkar, A. S.; Rowlinson, S. W.; Crews, B. C.; Marnett, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 521.

<sup>133</sup> Kalgutkar, A. S.; Crews, B. C.; Saleh, S.; Prudhomme, D.; Marnett, L. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6810.

### I.3. Les BPs et leurs dérivés

Outre leur rôle comme nous l'avons vu sur le remodelage osseux et la prévention de la résorption osseuse, les BPs ont aussi une propriété anti-inflammatoire. En effet, des études en phase clinique ont mis en évidence leur rôle immuno-modulateur en agissant principalement sur des cellules d'origine commune avec les ostéoclastes : les macrophages synoviaux. Cette action se traduit soit par l'induction de leur apoptose, soit par l'inhibition de leur production de cytokines pro-inflammatoires <sup>134</sup>. A titre d'exemple, cette propriété anti-inflammatoire a été démontrée pour le traitement de maladies osseuses inflammatoires tel que le syndrome de SAPHO <sup>135</sup>. Dans ce cas, le pamidronate s'est révélé un traitement efficace contre l'inflammation. L'administration de ce BP par voie intraveineuse a donné des résultats satisfaisants alors que les anti-inflammatoires usuels ont échoué dans le soulagement des patients.

S'il existe des études concernant l'utilisation concomitante de BPs et d'anti-inflammatoires <sup>136</sup>, à notre connaissance peu d'exemples de la littérature montrent la conjugaison d'anti-inflammatoires via des structures à forte affinité pour l'os. Des dérivés de l'antraquinone, de structure proche des tétracyclines, ont été utilisés pour le transport de l'ibuprofène <sup>137</sup> (Figure 33). Ces composés ont montré une activité anti-inflammatoire et une bonne affinité pour l'hydroxyapatite.



**149a** : R= H

**149b** : R=OAc

**Figure 33: Dérivés de l'antraquinone pour le ciblage de l'ibuprofène vers l'os**

<sup>134</sup> Corrado, A.; Santoro, N.; Cantatore, F. P. *Joint Bone Spine* **2007**, *74*, 32.

<sup>135</sup> Amital, H.; Applbaum, Y. H.; Aamar, S.; Daniel, N.; Rubinow, A. *Rheumatology* **2004**, *43*, 658.

<sup>136</sup> Verdrengh, M.; Carlsten, H.; Ohlsson, C.; Tarkowski, A. *J. Orthop. Res.* **2007**, *25*, 304.

<sup>137</sup> Duan, Y.; Yu, J.; Liu, S.; Ji, M. *Med. Chem.* **2009**, *5*, 577.

Il a également été montré *in vitro* que des esters cétoniques d'acides bisphosphoniques tels que les dérivés **150a** et **150b** (Figure 34) peuvent générer une activité anti-inflammatoire et anti-arthritique <sup>138</sup>.

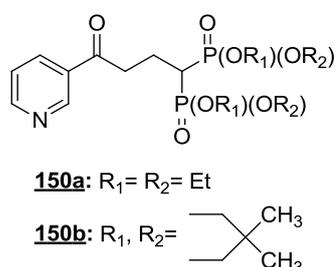


Figure 34 : Structures d'esters cétoniques d'acides bisphosphoniques à activité anti-arthritique

Il existe très peu de travaux sur l'utilisation de liens BPs conjugués à un anti-inflammatoire. La première étude date de 1991 et a consisté à convertir la fonction acide carboxylique du pirazolac en motif HBP <sup>139</sup> (Figure 35). Ce composé a montré une certaine efficacité *in vivo*.

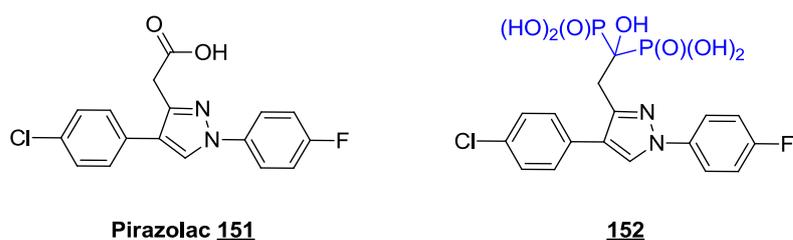


Figure 35 : Structures chimiques du pirazolac et de son dérivé HBP **152**

Quelques années plus tard, Sturtz et Guervenou ont publié la synthèse de corticoïdes dérivés en BPs <sup>140</sup> (Figure 36), notamment des dérivés de la prednisolone, sans qu'il n'y ait aucune information sur leur activité biologique.

<sup>138</sup> Schlachter, S. T.; Galinet, L. A.; Shields, S. K.; Aspar, D. G.; Dunn, C. J.; Staite, N. D.; Nugent, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1093.

<sup>139</sup> Huempel, M.; Guenzel, P.; Biere, H.; Junginger, B. *Agents and Actions* **1991**, *32*, 22.

<sup>140</sup> Guervenou, J.; Sturtz, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *88*, 1.

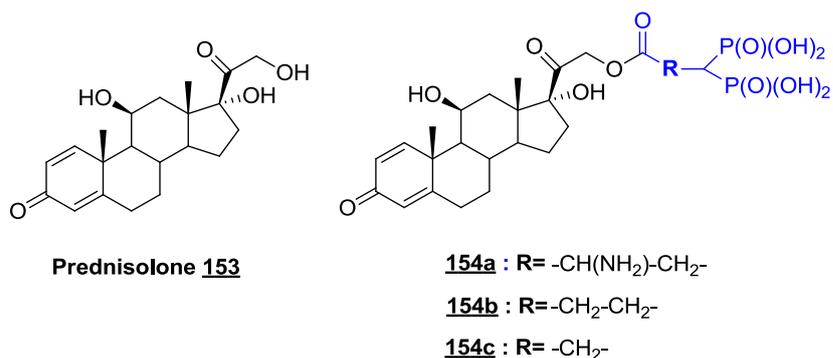


Figure 36 : Structures chimiques de la prednisolone et de ses dérivés BPs 154a-c

Plus récemment, Hata et ses collaborateurs ont reporté la synthèse et l'évaluation biologique d'un dérivé BP du diclofénac<sup>141</sup> (Figure 37). Ce composé testé *in vivo* a révélé une ED<sub>50</sub> de 1,3 mg/kg comparée à 0,55 mg/kg pour le diclofénac. Par ailleurs, il ne cause aucun dommage gastrointestinal comparé au composé 141 et reste toujours détectable au niveau de la zone osseuse après 28 jours.

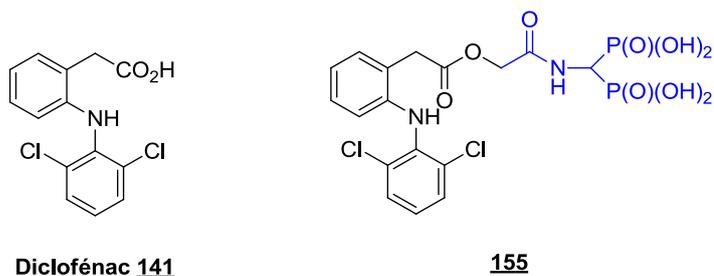


Figure 37 : Structures chimiques du diclofénac et de son dérivé BP 155

<sup>141</sup> Hirabayashi, H.; Takahashi, T.; Fujisaki, J.; Masunaga, T.; Sato, S.; Hiroi, J.; Tokunaga, Y.; Kimura, S.; Hata, T. *J. Controlled Release* **2001**, *70*, 183.

## C. Conception de nouvelles molécules « bifonctionnelles » : objectif et stratégie

### I. Objectif

Comme décrit précédemment, un certain nombre d'études montre l'intérêt d'introduire une fonction bisphosphonique, plus rarement hydroxy-bisphosphonique, sur une structure moléculaire afin de favoriser son ciblage vers l'os. Peu d'applications, encore aujourd'hui, sont décrites dans le domaine de l'inflammation osseuse.

C'est pourquoi dans ce travail de thèse, nous nous sommes donné comme objectif de synthétiser des molécules « bifonctionnelles » en utilisant un lien hydroxy-bisphosphonique comme « transporteur » d'agent anti-inflammatoire vers l'os. La structure générale est présentée sur la figure 38 et ces composés seront testés dans le laboratoire de Physiopathologie de la Résorption Osseuse et Thérapie des Tumeurs Osseuses Primitives (INSERM UMR-S 957) à la faculté de médecine de Nantes.



Figure 38 : Structure générale des molécules « bifonctionnelles » ciblées

### II. Stratégie

#### II.1. Choix du motif BP

Nous avons opté pour la fonction acide hydroxy-bisphosphonique (HBP) préférentiellement à la fonction acide bisphosphonique (BP) car elle présente la meilleure affinité pour l'hydroxyapatite. Nous avons vu cependant que les voies de synthèse vers les dérivés de type HBPs sont plus limitées (*Partie B.II du chapitre 2*) mais que notre nouvelle voie de synthèse peut apporter une solution efficace dans le cas de molécules complexes et sensibles.

## II.2. Choix de l'agent anti-inflammatoire

Dans le but de valider le concept, nous avons choisi arbitrairement l'ibuprofène comme exemple d'agent anti-inflammatoire. Ce dernier appartient à la famille des arylacétiques de la classe des AINS classiques. Il est souvent proposé pour le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, la présence d'une fonction acide carboxylique sur sa structure permettra un greffage classique biodégradable sous forme d'ester ou d'amide avec le vecteur approprié. L'extension à d'autres composés arylacétiques comme le diclofénac ou le lumiracoxib sélectif de la COX-2 pourra aussi être envisagée.

## II.3. Choix du lien

Le choix de la structure chimique du lien est basé sur la recherche d'une activité anti-résorptive potentielle. Une étude complète du groupe Novartis <sup>19</sup> sur l'activité anti-ostéoporotique de plusieurs familles de composés HBPs azotés a révélé l'intérêt d'une famille de composés aromatiques dont le dérivé **56** (Figure 39) lors d'un test *in vivo*.

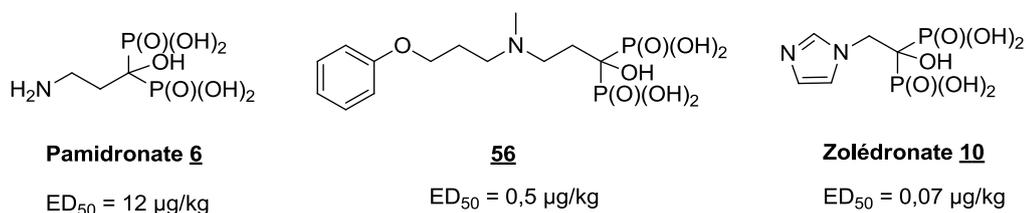


Figure 39 : Effet antirésorptif sur le test d'hypercalcémie induite chez le rat par la vitamine D<sub>3</sub> <sup>19</sup>

Nous avons donc orienté notre choix sur la molécule **56** comme structure de base du bras-espaceur. L'ibuprofène sera greffé en position méta sur le cycle aromatique. Afin de vérifier l'intérêt de la longueur du lien-espaceur et de simplifier la structure des molécules finies, nous avons d'abord préparé les composés **156-159** non azotés. Ensuite, dans l'intérêt de cumuler les propriétés anti-inflammatoire et anti-résorptive, la synthèse des composés **160-162** a été envisagée. La figure 40 récapitule l'ensemble des molécules « bifonctionnelles » ciblées.

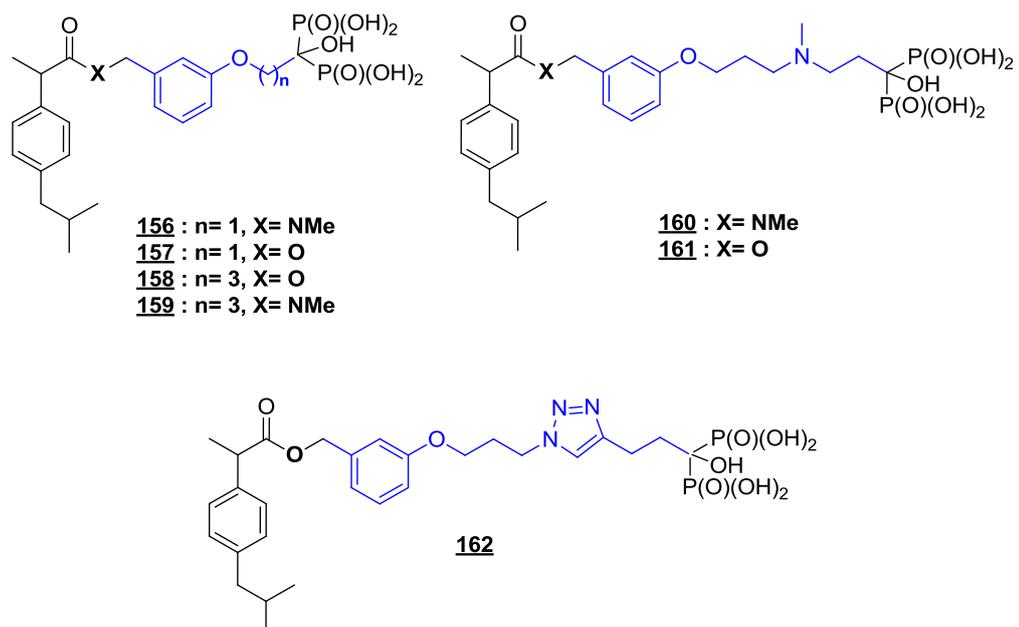


Figure 40 : Structures des molécules « bifonctionnelles » ciblées

## D. Synthèses des molécules « bifonctionnelles » ciblées

### I. Synthèse des dérivés HBPs non azotés 156 et 157

#### I.1. Rétrosynthèse

Les dérivés HBPs de type amide 156 et ester 157 ont été préparés selon deux voies de synthèse distinctes à partir d'un synthon commun, le composé 165 (Schéma 70).

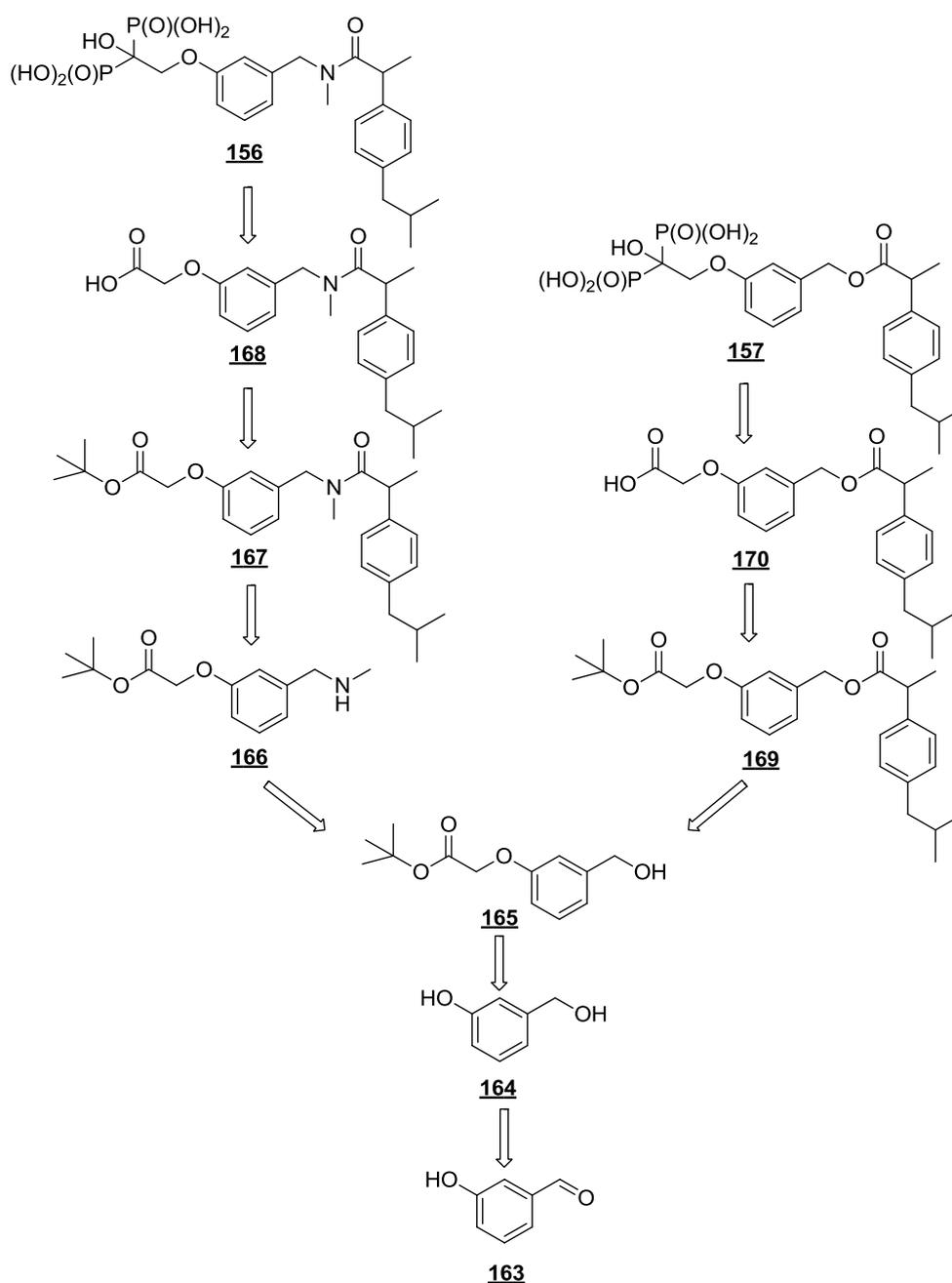


Schéma 70 : Stratégies de synthèse des molécules « bifonctionnelles » ciblées 156 et 157

## I.2. Synthèse du composé amidique **156**

Dans un premier temps, nous avons envisagé de préparer le composé **166** selon le schéma 71. Le 3-hydroxybenzaldéhyde commercial **163** est alkylé avec le bromoacétate de *tertio*-butyle dans les conditions de Williamson pour générer le composé **171**. Une amination réductrice est ensuite effectuée en deux étapes, par condensation de la méthylamine suivie par une réduction de l'imine en présence de NaBH<sub>4</sub>. Un excès de réducteur (1 à 1,5 équivalents) est nécessaire pour une consommation totale du substrat. Toutefois, il se forme systématiquement le sous-produit **173** en quantité parfois importante.

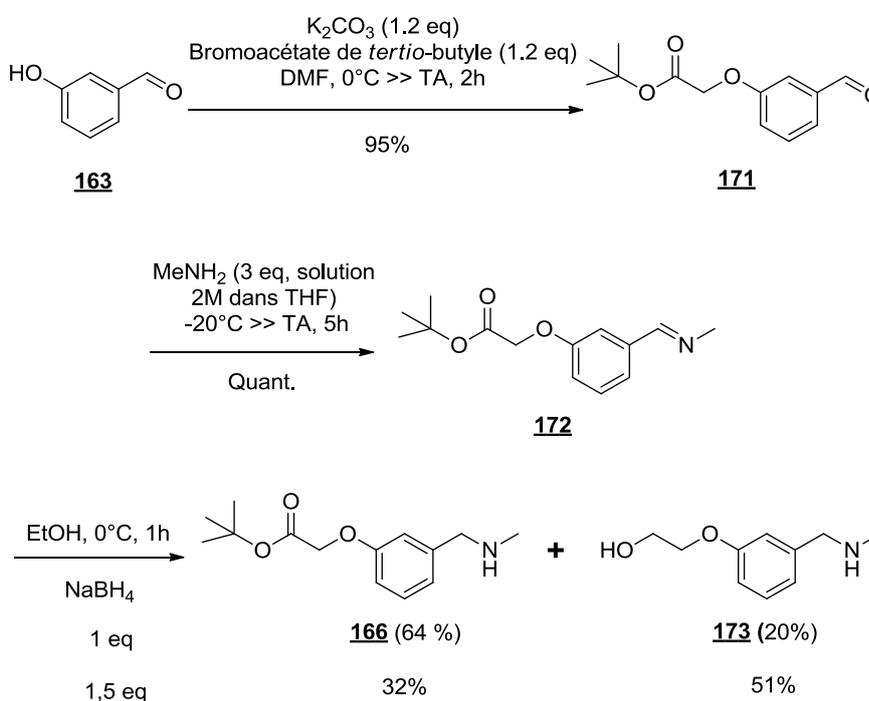


Schéma 71 : Stratégie initialement proposée pour préparer l'amine benzylique **166**

Au vu de ce résultat, nous avons jugé judicieux de préparer le composé **165** qui sera le synthon commun à la synthèse des deux molécules ciblées **156** et **157**. Le 3-hydroxybenzaldéhyde commercial **163** est réduit en utilisant le NaBH<sub>4</sub>, pour obtenir l'alcool benzylique **164**. Ce dernier est ensuite alkylé avec le bromoacétate de *tertio*-butyle pour donner accès au dérivé **165** (Schéma 72).

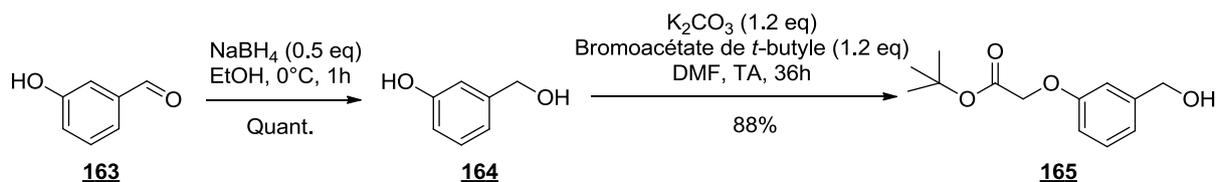


Schéma 72 : Synthèse du synthon commun **165**

Après activation de l'alcool benzylique sous la forme de son mésylate, une réaction de substitution nucléophile par la méthylamine en solution dans le THF nous a permis d'obtenir efficacement l'amine secondaire benzylique **166**. Lors de cette réaction, l'intermédiaire sulfonate formé en position benzylique s'est montré très réactif. En effet, lors des premiers essais, nous avons remarqué qu'une introduction directe de la méthylamine sur la solution de mésylate conduisait très majoritairement à un dimère : l'amine dibenzylée. Afin d'éviter l'obtention de ce sous-produit, nous avons choisi de canuler l'intermédiaire sulfonate issu de la première étape sur la solution de méthylamine en large excès à basse température. Dans ces conditions, nous obtenons le composé **166** avec un rendement de 67% sur les deux étapes. Suite à un couplage peptidique classique en présence de DCC avec l'ibuprofène, l'amide **167** est isolé pur avec un rendement de 90%. L'étape suivante consiste à déprotéger la fonction acide carboxylique terminale par traitement avec du TFA dans le DCM, pour conduire quantitativement au composé **168** (Schéma 73).

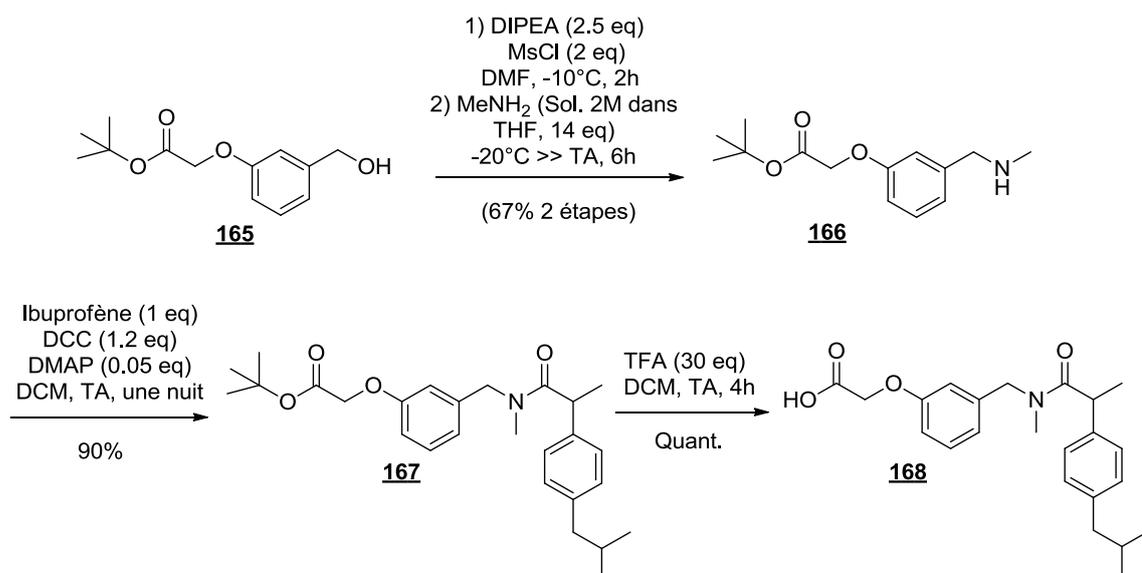
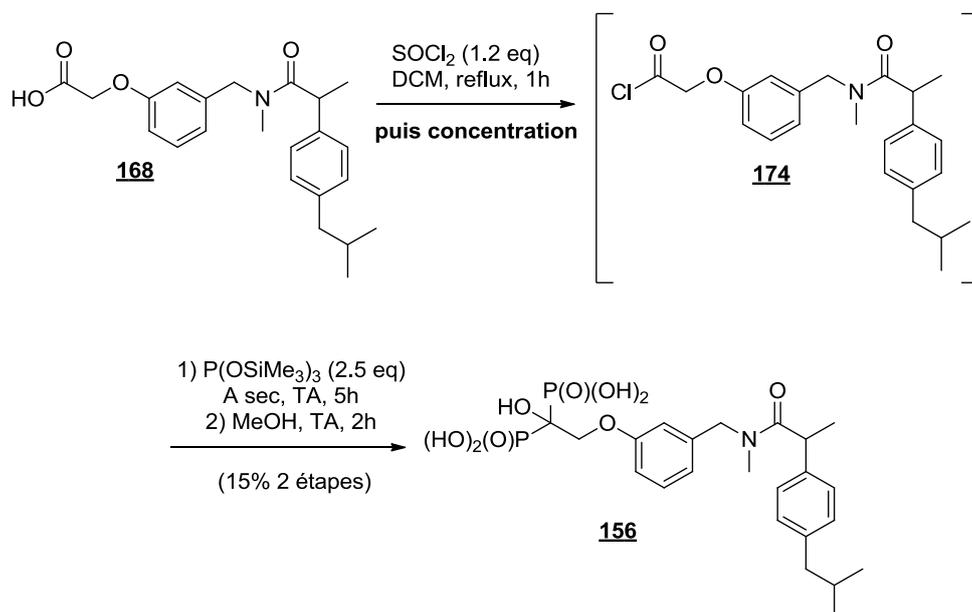


Schéma 73 : Synthèse de l'acide carboxylique **168**

Pour accéder à la molécule amidique-HBP ciblée **156**, nous avons dans un premier temps choisi de reprendre les conditions décrites par Lecouvey et ses collaborateurs <sup>87</sup>. Pour ce faire, le composé **168** doit être activé sous la forme de chlorure d'acide. Ceci a été réalisé en présence de chlorure de thionyle introduit en quantité stœchiométrique, au reflux dans le DCM pendant une heure. Nous observons par RMN <sup>1</sup>H la conversion de 70% de l'acide carboxylique en chlorure d'acide **174**. Ce dernier est engagé sec dans la réaction d'Arbuzov en utilisant deux équivalents de P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Après méthanolyse, l'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H montre la conversion de seulement 60% du chlorure d'acide **174** en dérivé HBP **156**, soit une conversion globale de 42% à partir de l'acide carboxylique **168**. Le produit secondaire formé étant l'ester méthylique dérivé du chlorure d'acide, le composé HBP attendu **156** a pu être isolé après plusieurs précipitations successives (sous forme d'huile) dans le DCM. La présence d'une quantité non négligeable d'acide phosphoreux (H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) a nécessité une dernière purification par précipitation de l'HBP dans un mélange MeOH/Et<sub>2</sub>O (1/50). Le composé attendu **156** est finalement isolé pur avec un rendement modeste de 15%, dû à une perte de matière durant ces différentes étapes de purification (Schéma 74).

Schéma 74 : Préparation de la molécule ciblée **156** en utilisant la méthode de Lecouvey

### I.3. Synthèse du composé ester **157**

L'analogue ester **157** a été obtenu en 4 étapes à partir du composé **165** précédemment synthétisé. Une réaction d'estérification en présence de DCC avec l'ibuprofène génère l'ester **169**. La fonction acide carboxylique terminale de ce dernier est ensuite déprotégée en utilisant

le TFA dans le DCM comme précédemment. L'acide **170** est obtenu avec un rendement global de 86% sur ces deux étapes (Schéma 75).

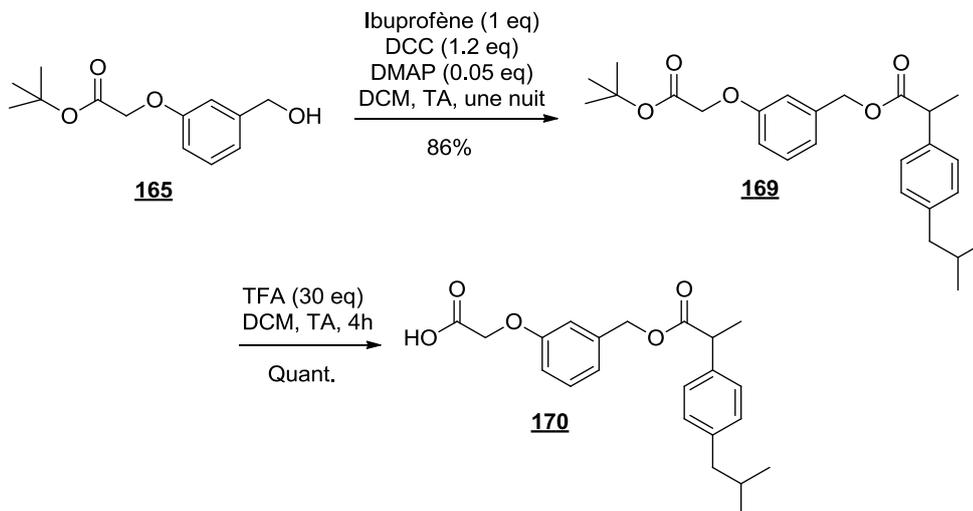


Schéma 75 : Synthèse de l'acide carboxylique **170**

Comme précédemment, le chlorure d'acide dérivé de l'acide carboxylique **170** est généré au reflux dans du DCM en présence de 1,2 équivalent de chlorure de thionyle. Une conversion totale de l'acide carboxylique **170** est obtenue au bout de 5 heures de réaction. Le chlorure d'acide **175** est ensuite directement engagé dans la réaction d'Arbuzov en augmentant considérablement le temps de réaction avec la phosphite silylée. Cette optimisation a permis d'obtenir un taux de conversion de 90% au bout de 14h de réaction. Malgré ces optimisations, la purification du produit final **157** par précipitation s'avère plus complexe car ce composé est soluble dans le DCM. Plusieurs essais de mélanges de solvants ont été réalisés pour s'affranchir des composés secondaires (ester méthylique,  $H_3PO_3$ ). L'ester méthylique est éliminé par précipitation dans un mélange  $Et_2O/EP$ , puis le composé HBP **157** est obtenu pur par précipitation dans l'eau, avec un rendement de 58% (Schéma 76).

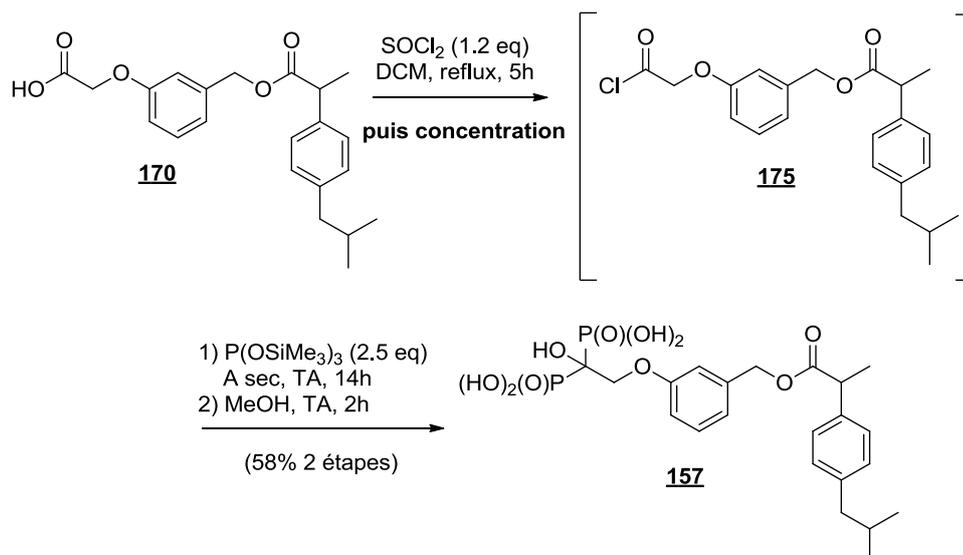


Schéma 76 : Synthèse de la molécule ciblée **157** en utilisant la méthode de Lecouvey

Dans un second temps, nous avons souhaité préparer de manière similaire les molécules « bifonctionnelles » **176** et **177** ayant un lien-espaceur comportant un carbone supplémentaire par rapport aux analogues **156** et **157** (Figure 41).

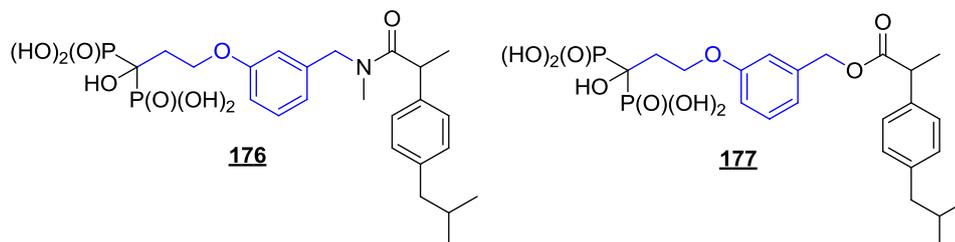


Figure 41 : Structures d'autres molécules « bifonctionnelles » ciblées

Selon la même stratégie de synthèse, l'alkylation du phénol **164** avec le 3-bromopropionate de *tertio*-butyle en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> conduit systématiquement à une dégradation du dérivé bromé sans formation du synthon commun envisagé **178** (Schéma 77). Le réactif doit se dégrader dans les conditions réactionnelles pour donner l'acrylate de *tertio*-butyle et aucune alkylation n'est observée.

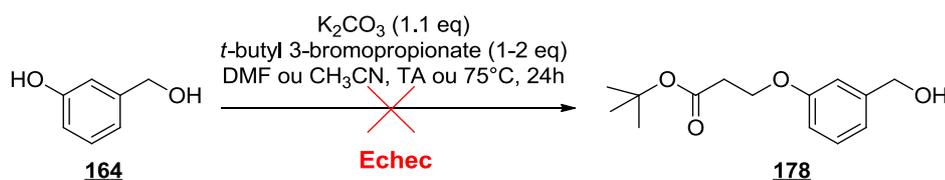


Schéma 77 : Essais de préparation du composé **178**

## II. Synthèse des dérivés HBPs non azotés **158** et **159**

### II.1. Rétrosynthèse

En conséquence, nous nous sommes proposé de préparer les analogues ester **158** et amide **159** comportant trois atomes de carbone entre l'oxygène phénolique et la fonction HBP selon le schéma rétrosynthétique 78, à partir d'un synthon commun, l'éther insaturé **179**.

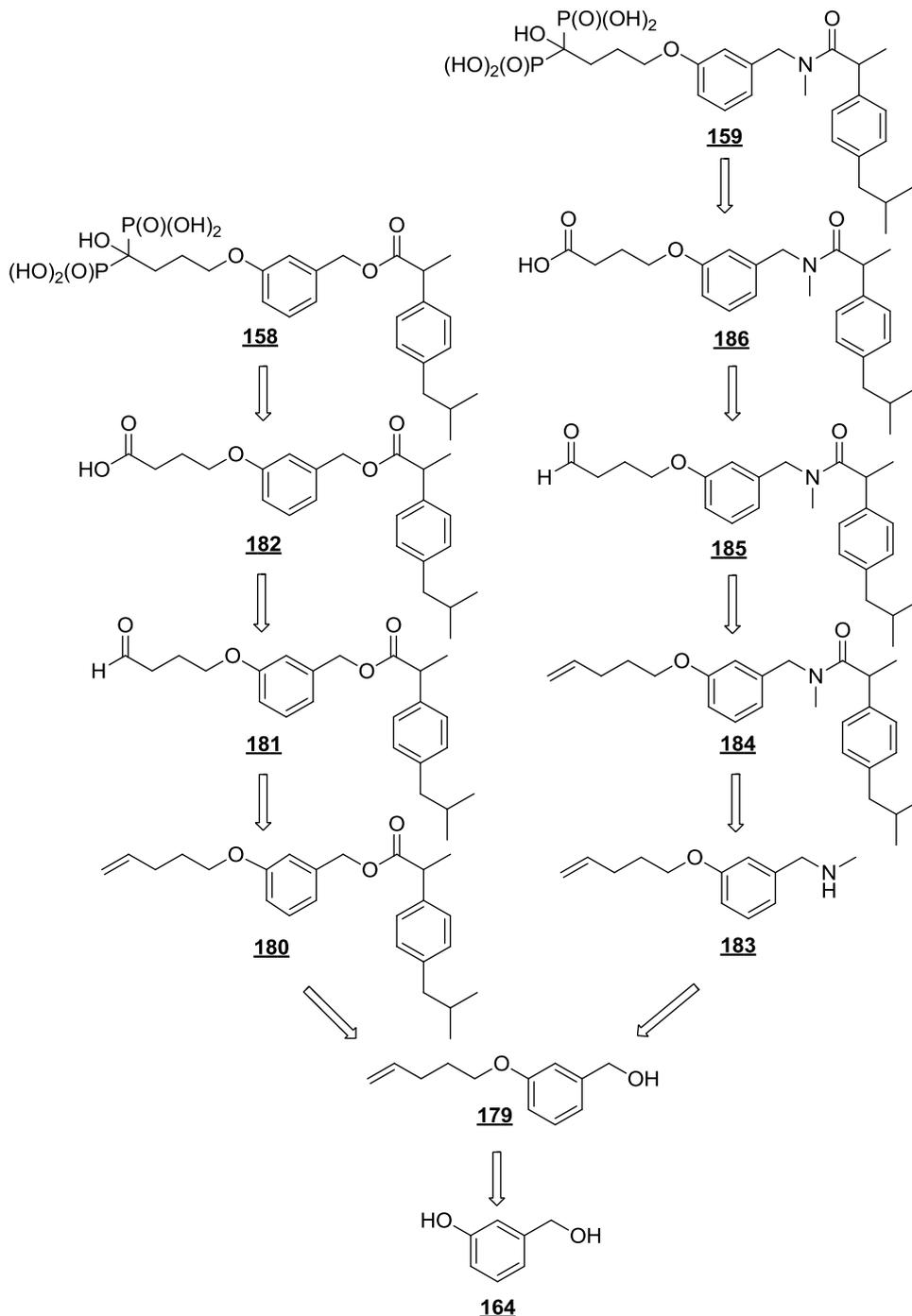


Schéma 78 : Stratégies de synthèse des molécules « bifonctionnelles » ciblées **158** et **159**

## II.2. Synthèse du composé ester **158**

Initialement, nous avons envisagé de préparer la molécule ciblée **158** selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous (Schéma 79).

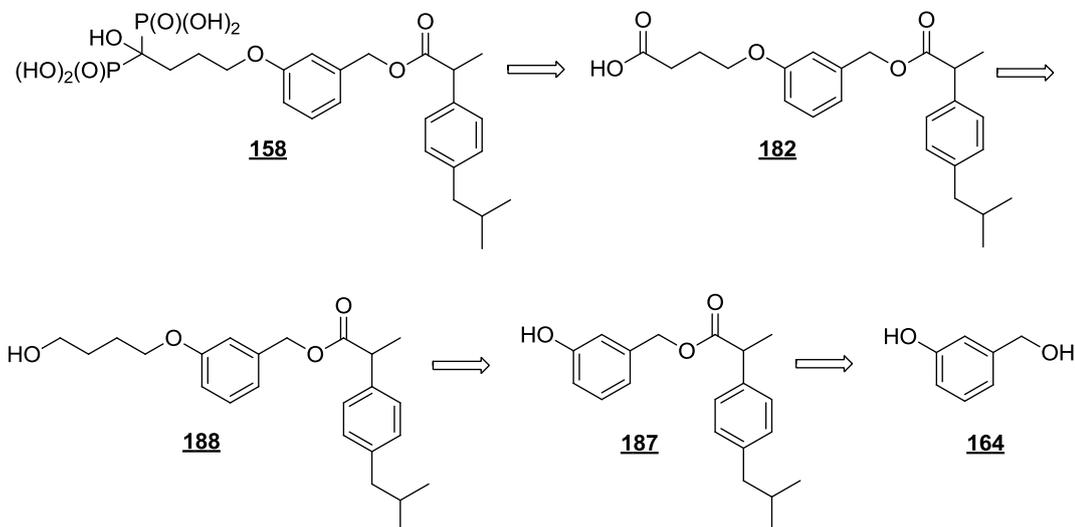


Schéma 79 : Stratégie de synthèse initialement proposée pour préparer la molécule ciblée **158**

Cependant, dès la première étape lors de la réaction d'estérification de l'alcool benzylique **164** avec l'ibuprofène, l'alcool phénolique s'est montré plus réactif que l'alcool benzylique<sup>142</sup>, ce qui a conduit à la formation du composé **189** et du produit de diestérification **190** (Schéma 80).

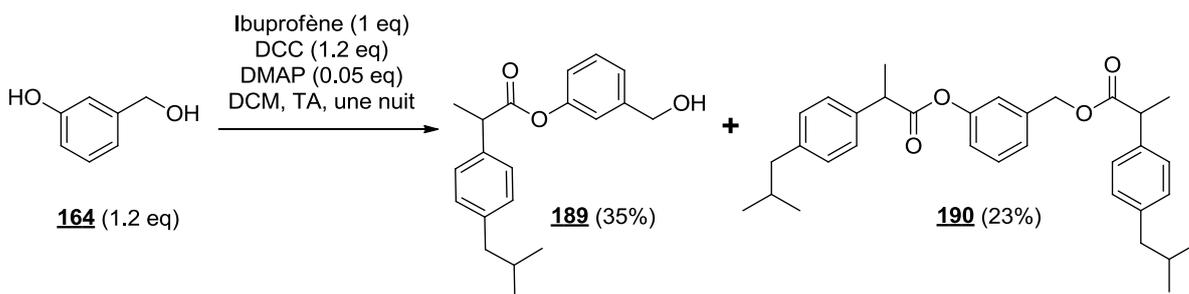


Schéma 80 : Echec de la formation de l'ester **187**

Nous avons ensuite effectué plusieurs essais afin de former l'ester **187**, soit en substituant le DCM par le THF comme solvant et en mettant un léger excès de l'alcool benzylique **164**, ou encore en associant deux agents de couplage (le DCC suivi par le HOBT)

<sup>142</sup> Pinedo, A. T. d.; Penalver, P.; Pérez-Victoria, I.; Rondon, D.; Morales, J. C. *Food Chemistry* **2007**, *105*, 657.

<sup>143</sup> avec ou sans la DMAP comme catalyseur. Malheureusement, toutes ces réactions se sont révélées décevantes puisque dans le meilleur des cas, le produit attendu a été formé avec seulement 20% de rendement.

Au vu de ces résultats, nous avons jugé intéressant de préparer l'éther phénolique insaturé **179** qui sera un précurseur commun pour la synthèse des deux molécules ciblées **158** et **159**. Celui-ci est obtenu par alkylation de l'alcool benzylique **164** précédemment synthétisé par le 5-bromo-1-pentène. Durant cette étape, le rendement ne dépasse pas 55% lorsque le DMF est utilisé comme solvant et même en chauffant jusqu'à 50°C. Ce dernier est alors remplacé par le CH<sub>3</sub>CN en présence d'une petite quantité d'eau pour favoriser la solubilisation du phénolate. En chauffant le milieu réactionnel à 75°C, nous avons pu optimiser le rendement jusqu'à 78%. L'alcool **179** ainsi obtenu est ensuite estérifié en présence de DCC avec l'ibuprofène pour générer le composé **180**. L'étape suivante est une ozonolyse visant à introduire la fonction carbonyle terminale. Après oxydation de la fonction aldéhyde, nous obtenons l'acide carboxylique **182** avec un rendement de 98% (Schéma 81).

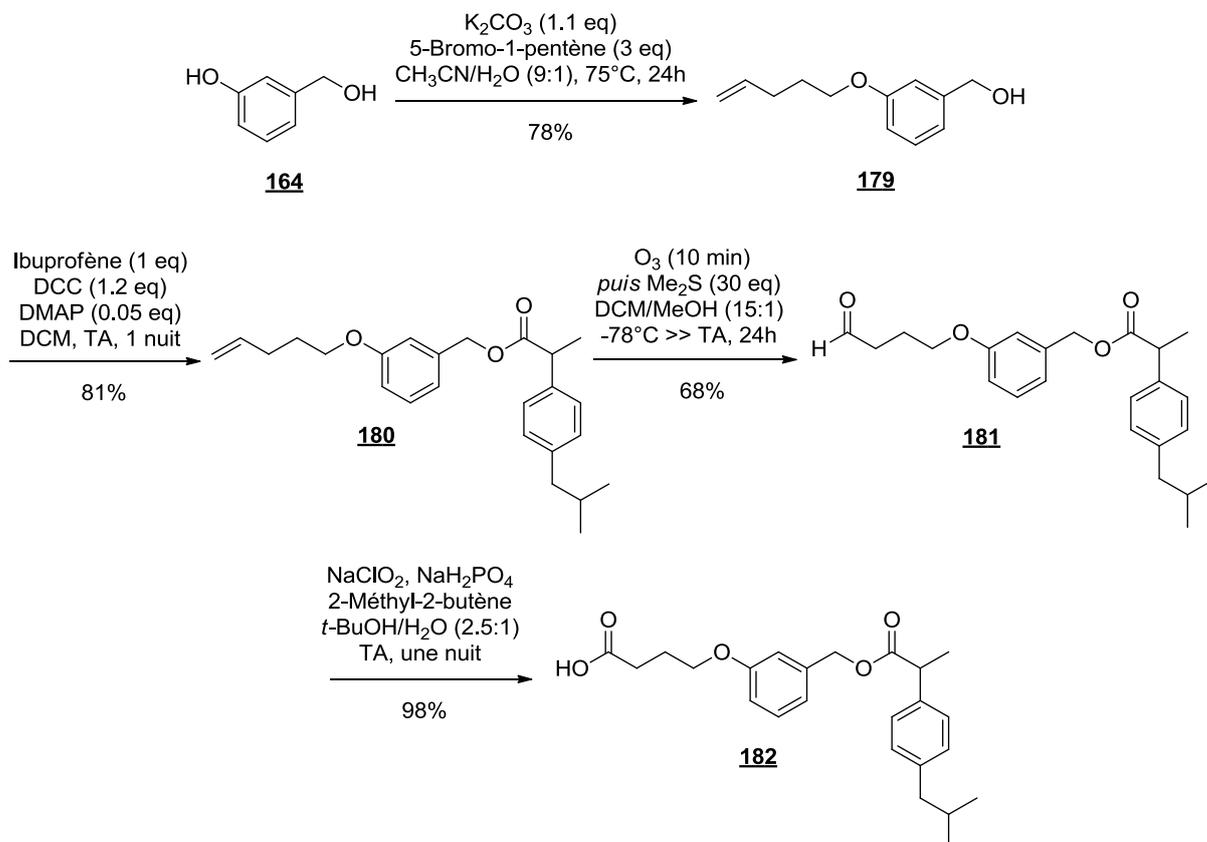


Schéma 81 : Synthèse de l'acide carboxylique **182**

<sup>143</sup> Sheikh, M.; Takagi, S.; Yoshimura, T.; Morita, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7272.

Finalement, après activation de l'acide **182** en chlorure d'acide **191**, la réaction d'Arbuzov avec la phosphite silylée conduit au composé attendu **158**. Ici aussi l'étape de purification s'est avérée assez complexe. Seule une solubilisation du brut réactionnel dans l'Et<sub>2</sub>O, suivie par une dilution dans l'EP a permis de s'affranchir de l'ester méthylique, produit secondaire de la réaction. Les essais de plusieurs solvants et de systèmes de solvants organiques de polarités différentes ont échoué dans l'élimination complète de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>, de même que la précipitation de l'HBP **158** dans l'eau. Finalement, ce dernier est obtenu comportant quelques traces de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> avec un rendement estimé à 62% sur les deux dernières étapes (Schéma 82).

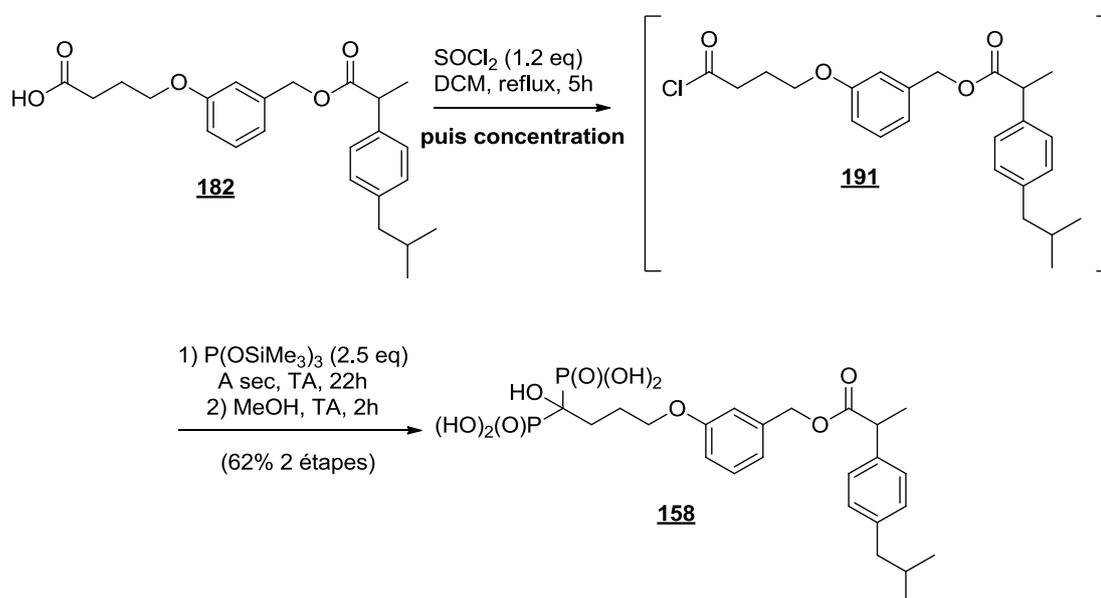


Schéma 82 : Préparation de la molécule ciblée **158** en utilisant la méthode de Lecouvey

Pour comparaison, nous avons souhaité préparer le composé **158** selon la méthode mise au point au laboratoire (Schéma 83).

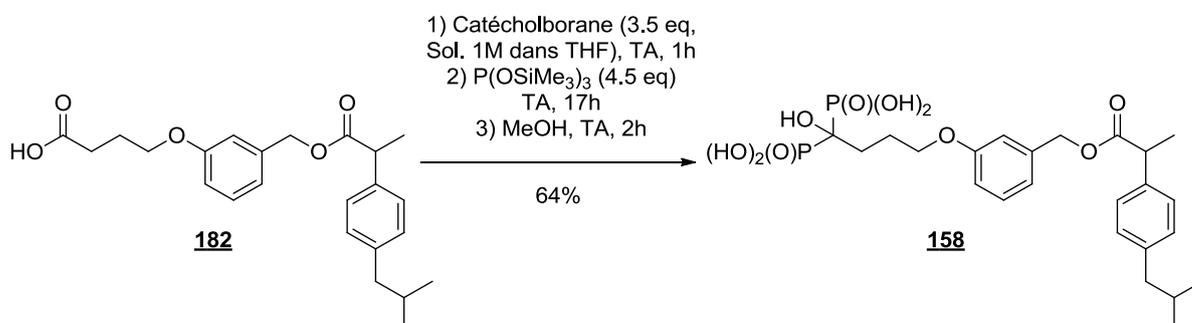


Schéma 83 : Préparation de la molécule ciblée **158** en utilisant la méthode développée au laboratoire

Un excès de réactifs (3,5 équivalents de catécholborane et 4,5 équivalents de  $P(\text{OSiMe}_3)_3$ ) est nécessaire dû à la présence d'hétéroatomes donneurs sur l'acide de départ. Vu les difficultés rencontrées à l'étape de sa purification par précipitations, le dérivé HBP **158** a été purifié ici par chromatographie sur phase inverse ( $C_{18}$ ) avec un mélange eau/MeOH. Il a été isolé avec un rendement de 64%.

### II.3. Synthèse du composé amidique **159**

La molécule amidique **159** a été préparée en 6 étapes à partir du synthon commun **179**. L'amine secondaire benzylique **183** est efficacement obtenue à partir de son précurseur mésylate par simple substitution nucléophile. Le couplage peptidique avec l'ibuprofène conduit ensuite à l'amide **184** avec un rendement de 88%. Après ozonolyse et oxydation de la fonction aldéhyde terminale, l'acide carboxylique **186** est obtenu avec un rendement global de 29% à partir de l'alcool benzylique **164** (Schéma 84).

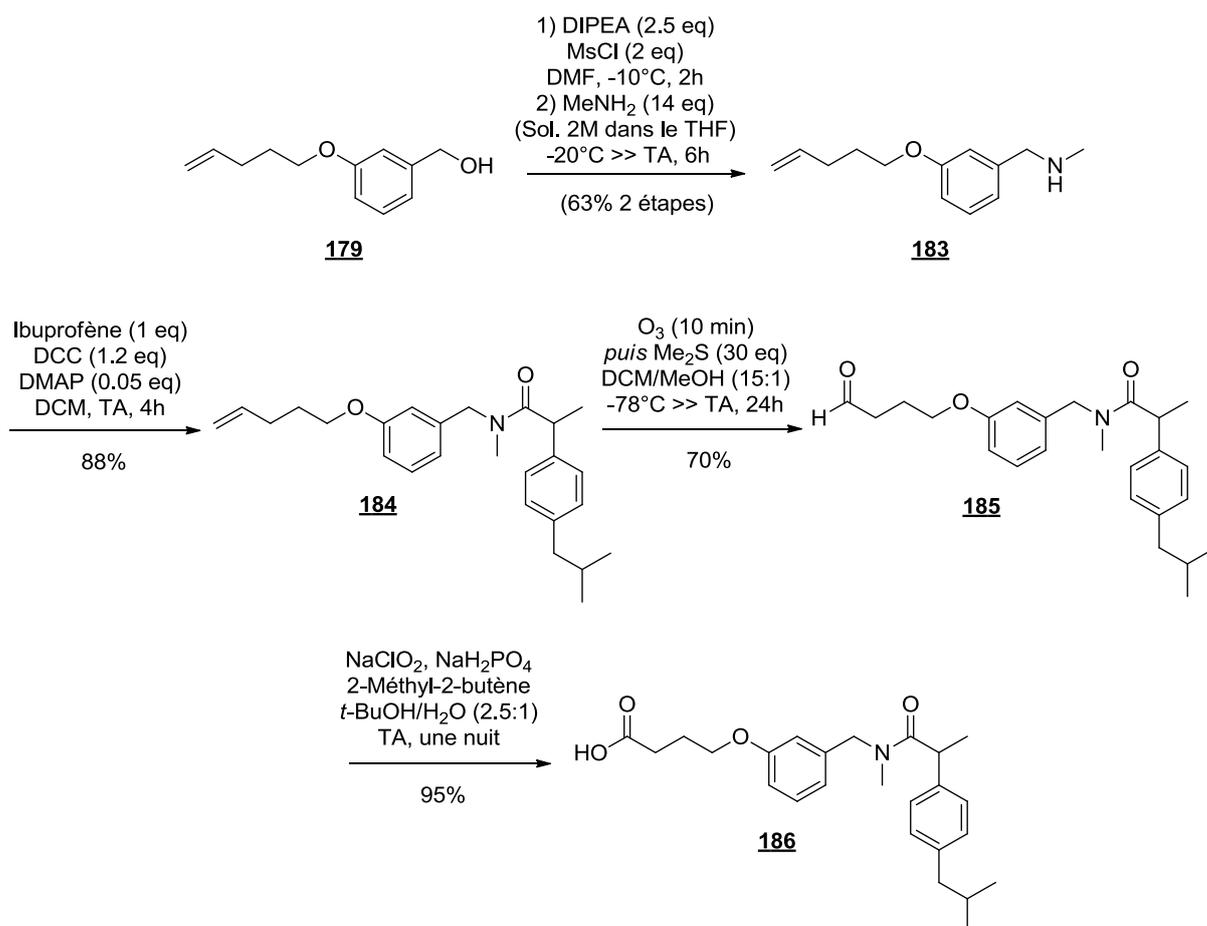


Schéma 84 : Synthèse de l'acide carboxylique **186**

Le précurseur **186** est ensuite activé sous sa forme de chlorure d'acide avant d'être directement engagé dans la réaction de formation de la fonction HBP en utilisant un léger excès de  $P(\text{OSiMe}_3)_3$ . Le produit pur est obtenu avec un rendement de 46% par précipitation dans un système de solvants composé de DCM et d' $\text{Et}_2\text{O}$  (Schéma 85).

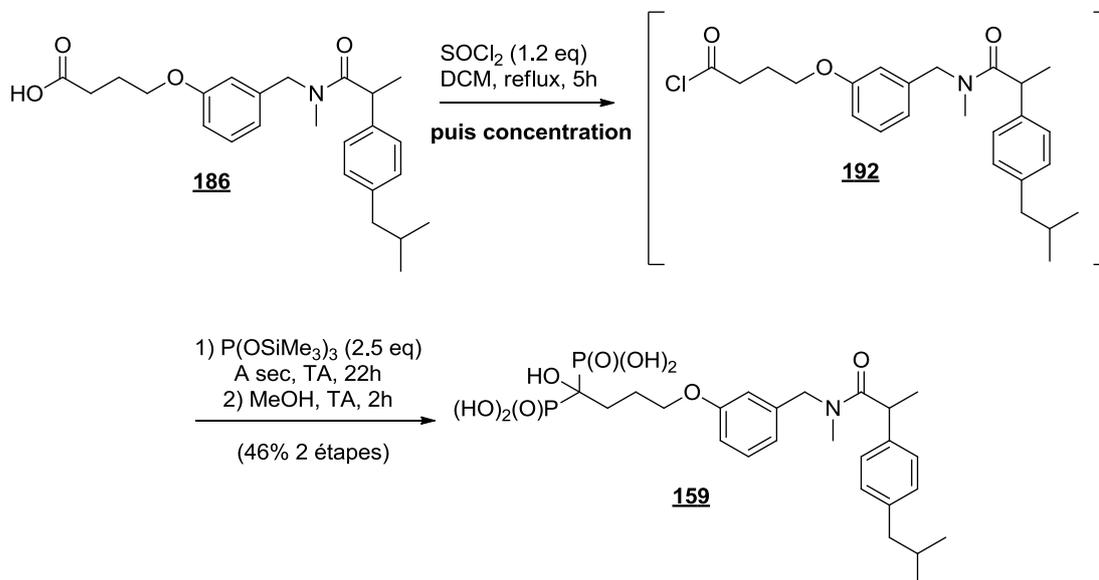


Schéma 85 : Préparation de la molécule ciblée **159** en utilisant la méthode de Lecouvey

En appliquant ici aussi la méthode mise au point dans notre laboratoire, Le produit **159** pur a été isolé avec un rendement de 50% par précipitation dans le même système de solvants (DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Schéma 86).

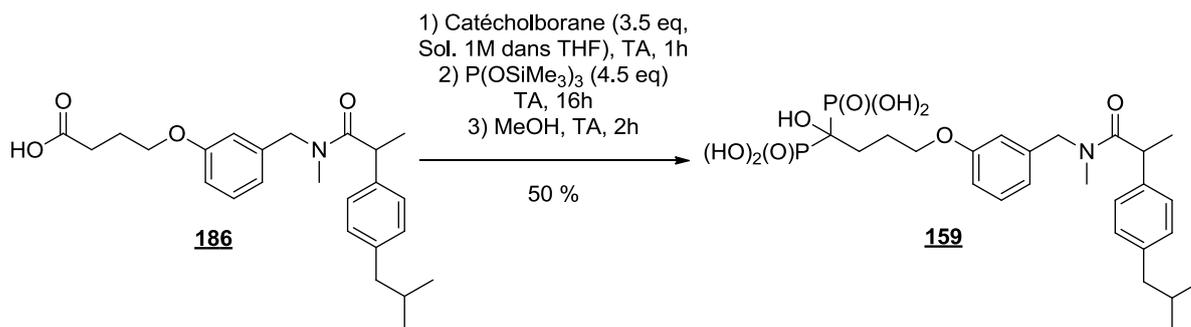


Schéma 86 : Préparation de la molécule ciblée **159** en utilisant la méthode développée au laboratoire

En conclusion, nous avons mis au point deux stratégies de synthèse linéaires de molécules « bifonctionnelles » non azotées, et montré à travers deux exemples l'efficacité de notre méthode de synthèse de dérivés HBPs comparable à la méthode de Lecouvey.

### III. Synthèse des dérivés HBPs azotés **160** et **161**

#### III.1. Rétrosynthèse

Comme pour les stratégies précédentes, deux voies de synthèse ont été développées pour préparer les dérivés amide **160** et ester **161** à partir d'un synthon commun, le composé **193** (Schéma 87).

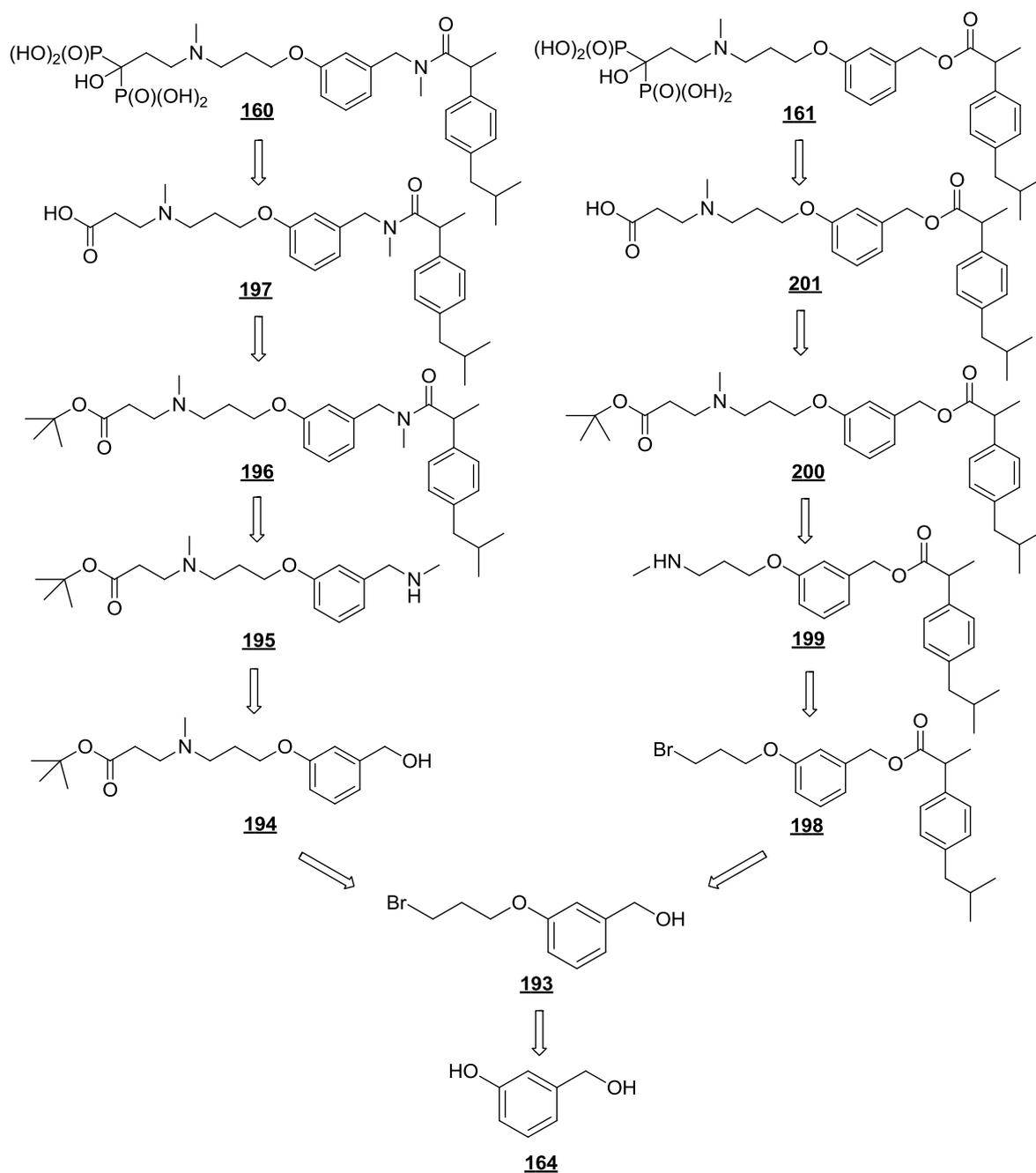


Schéma 87 : Stratégies de synthèse des molécules « bifonctionnelles » azotées **160** et **161**



éviter la formation de l'amine dibenzylée. L'étape suivante est une réaction de couplage peptidique avec l'ibuprofène, dans les mêmes conditions classiques. Finalement, une solution anhydre d'acide chlorhydrique dans l'Et<sub>2</sub>O induit la coupure de l'ester *tertio*-butylique protégeant la fonction acide carboxylique terminale du composé **196**. Lors de cette étape, nous n'avons pas utilisé le TFA dans du DCM pour ne pas obtenir la molécule attendue sous sa forme chargée trifluoroacétate d'ammonium. En effet, le TFA est un concurrent de l'acide **197** lors de la réaction de formation de la fonction HBP. La RMN <sup>1</sup>H montre que l'acide **197** est obtenu sous sa forme chlorhydrate suite à l'utilisation de l'acide chlorhydrique pour la déprotection (Signaux des protons en α de l'amine tertiaire mal résolus). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, nous obtenons la molécule sous sa forme neutre **197** (très bonne résolution des signaux) avec une modification de ses propriétés physiques puisqu'elle devient très peu soluble dans le MeOH contrairement à la forme chlorhydrate (Schéma 90).

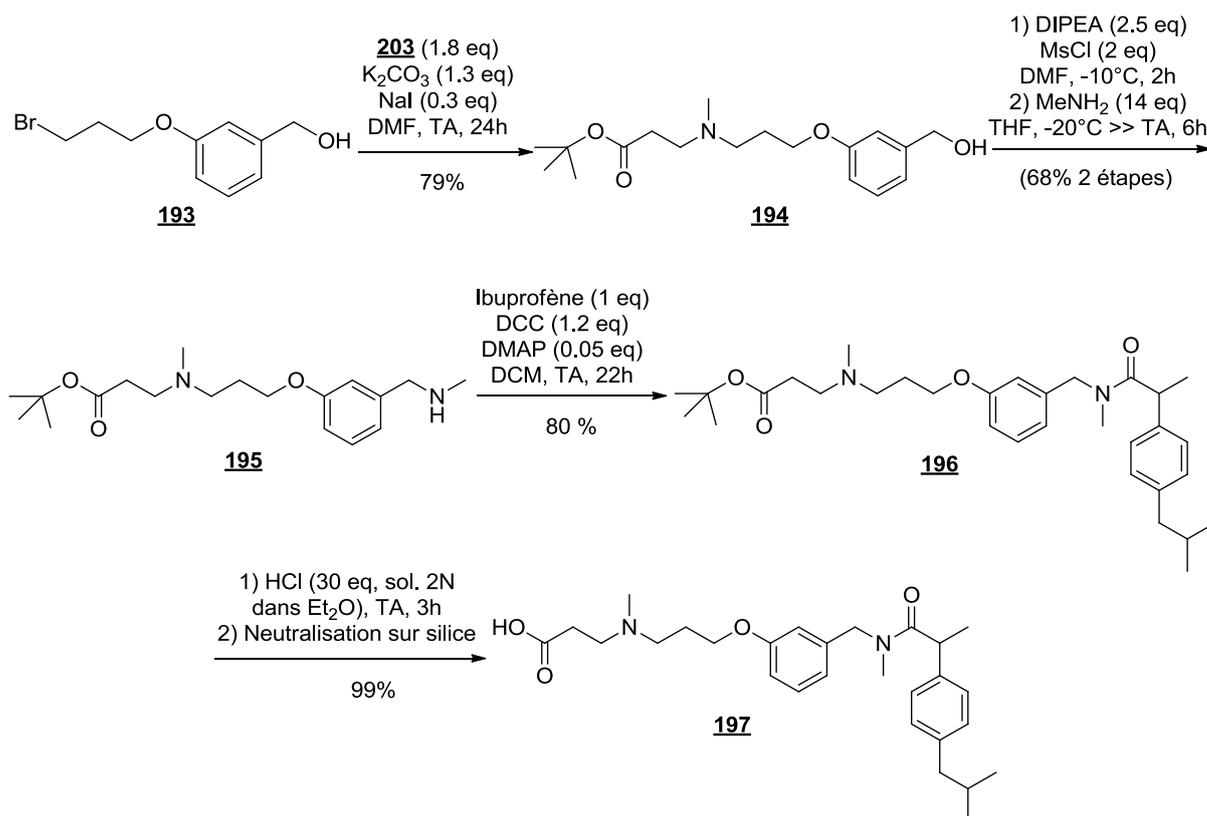


Schéma 90 : Synthèse de l'acide carboxylique **197**

Pour la dernière étape de synthèse du composé HBP **160**, nous avons souhaité dans un premier temps étudier la méthode de Lecouvey avec cet amino-acide en préparant le chlorure d'acide (Schéma 91). L'analyse du brut réactionnel par la RMN du phosphore montre la

présence de l'acide phosphoreux seul, résultat de la méthanolyse de la phosphite qui n'a donc pas réagi.

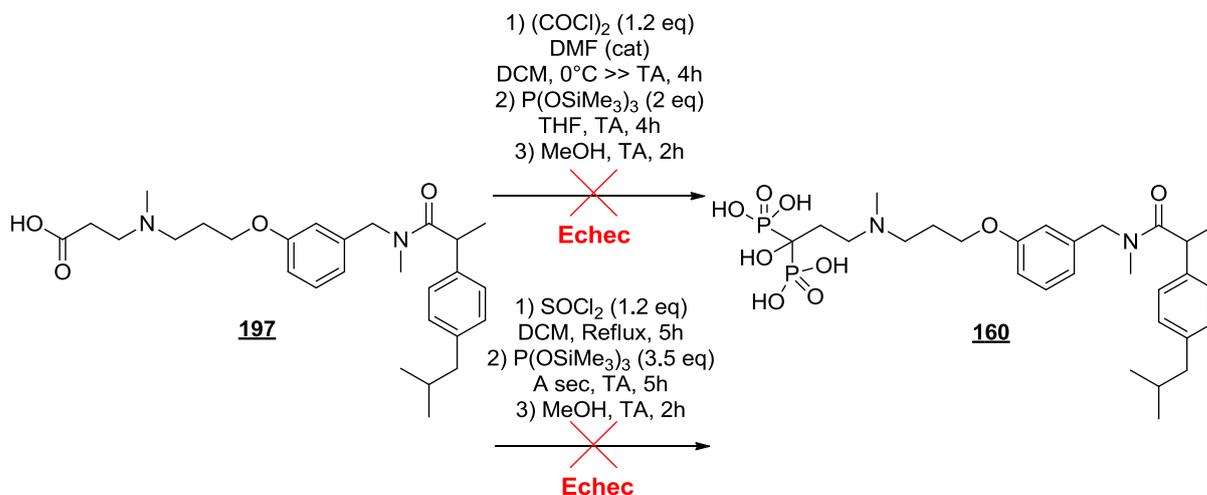


Schéma 91 : Echecs de la préparation de la molécule ciblée **160** en utilisant la méthode de Lecouvey via le chlorure d'acide

En appliquant le procédé mis au point au laboratoire, nous avons pu obtenir le produit ciblé **160** seulement à partir de l'acide **197** sous sa forme neutre. L'excès de catécholborane permet probablement de bloquer le caractère donneur de l'amine tertiaire par complexation de celle-ci. L'étape de purification s'est avérée assez fastidieuse. En effet, toutes les tentatives de purification du produit attendu **160** par précipitation ayant échoué, il a finalement pu être isolé avec un rendement modeste de 16%, par purification sur colonne de silice en phase inverse (C<sub>18</sub>) (Schéma 92).

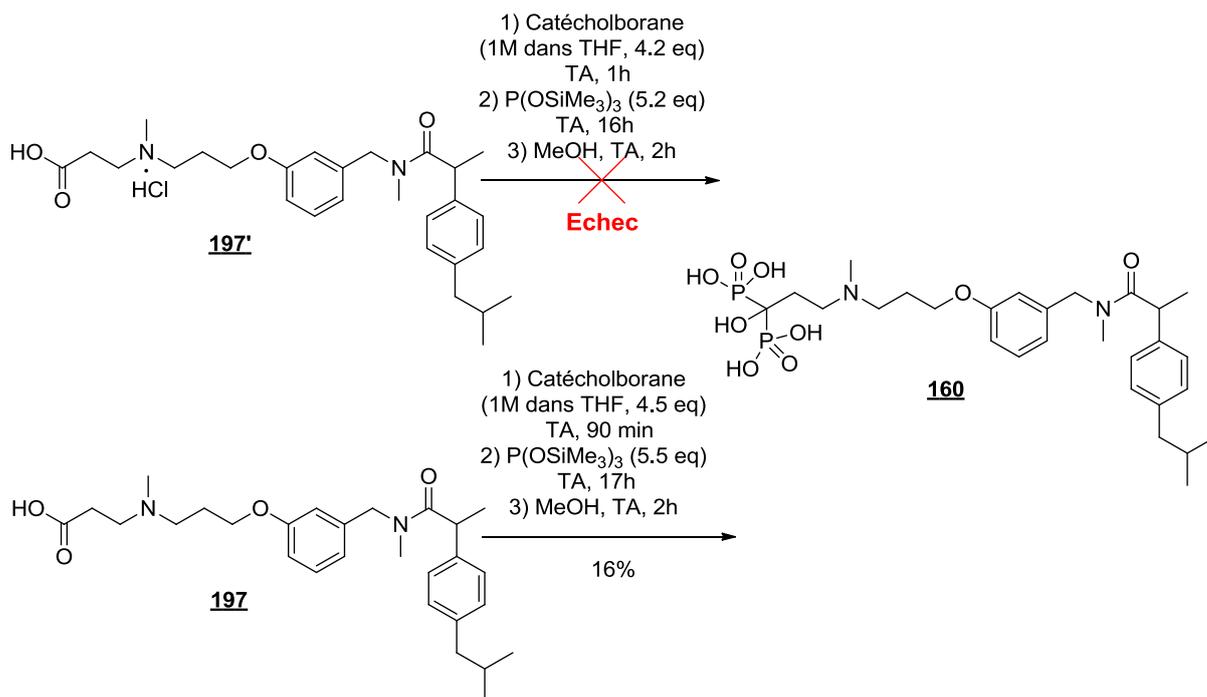


Schéma 92 : Préparation de la molécule ciblée **160** en utilisant la méthode développée au laboratoire

### III.3. Synthèse du dérivé ester **161**

L'analogue ester **161** a été préparé à partir du précurseur bromo éther **193**. Après l'acylation de ce dernier avec l'ibuprofène, la seconde étape est une réaction de substitution nucléophile entre le dérivé bromé obtenu et la méthylamine pour fournir l'amine secondaire **199** (Schéma 93).

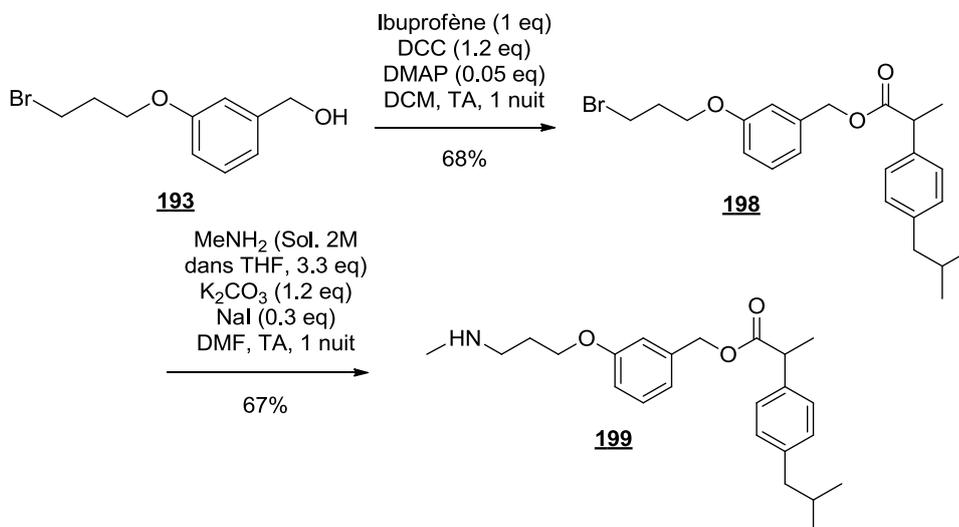


Schéma 93 : Préparation du composé **199**

Lors de la première étape de couplage avec l'ibuprofène, l'ester **198'**, issu de l'acylation du sous-produit d'élimination **193'**, a été observé en proportion très faible (Figure 42) et n'a pu être éliminé que lors de la purification de l'amine secondaire **199** dans la deuxième étape. Par ailleurs, nous avons remarqué la présence du sous-produit **204** en très faible quantité. Ce dernier serait le résultat de la *N*-alkylation de la DMAP présente en quantité catalytique. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons repris la réaction dans les mêmes conditions mais en introduisant la base en quantité stœchiométrique. Cette modification a conduit à la formation du composé **204** avec un rendement de 64%.

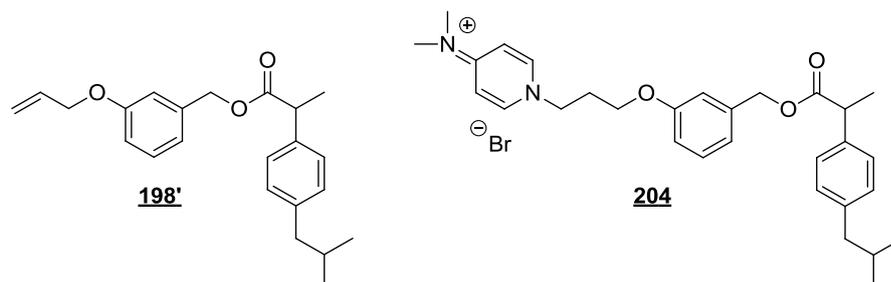


Figure 42 : Sous-produits observés lors de la réaction d'estérification du bromo éther **193**

Afin d'obtenir directement l'acide-amino **201** et de s'affranchir des conditions de déprotection en milieu acide (Schéma 90), une addition de Michael sur l'acide acrylique a d'abord été envisagée. Très peu d'exemples dans la littérature décrivent ce type de réaction, du fait de la faible réactivité de l'acide acrylique comme accepteur de Michael. D'autre part, ces exemples sont réalisés dans des conditions drastiques, en chauffant le milieu réactionnel à haute température<sup>144</sup> en milieu très acide<sup>145,146</sup>. Craignant la dégradation de la fonction ester, nous avons tenté de former l'acide-amino **201** à température ambiante dans le DMF. Un excès d'acide acrylique s'est avéré indispensable à la conversion quasi-complète du substrat. En l'absence d'une base, la formation du produit souhaité reste aléatoire (entre 0 et 80%). Par contre, en utilisant la DIPEA dans le MeOH, l'analyse du brut réactionnel par la RMN <sup>1</sup>H montre la formation du produit attendu avec une conversion de 80% (Schéma 94). La présence de l'amine tertiaire dans le milieu peut empêcher une protonation potentielle de l'amine secondaire **199** avec l'acide acrylique, et éviter de réduire sa réactivité. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à séparer le produit **201** pur de l'excès d'acide

<sup>144</sup> Rolfe, A.; Young, K.; Volp, K.; Schoenen, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Hanson, P. R. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 732.

<sup>145</sup> Hussenether, T.; Hubner, H.; Gmeiner, P.; Troschutz, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2625.

<sup>146</sup> Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K. A.; Eichinger, B. E.; Paranj, R.; Anderson, C. A.; Robinson, B. H.; Reid, P. J.; Dalton, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847.

acrylique, ni par purification sur gel de silice, ni par extraction avec deux solvants différents. Ce réactif est un acide carboxylique concurrent du composé **201**, d'où la nécessité de l'éliminer avant la dernière étape de formation de la fonction HBP.

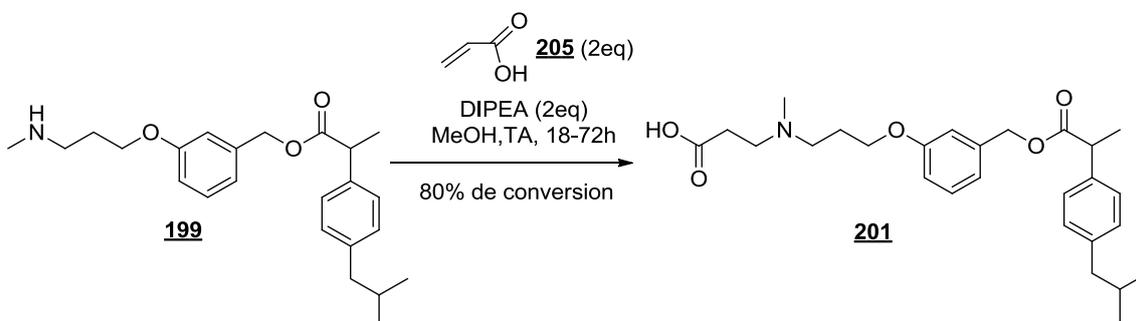


Schéma 94 : Formation de l'acide carboxylique **201** par addition de Michael sur l'acide acrylique

Comme seconde stratégie, nous avons effectué l'addition de Michael de l'amine **199** sur l'acrylate de *tertio*-butyle, et le produit d'addition **200** a été obtenu avec un bon rendement. Après déprotection de l'ester *tertio*-butylique terminal avec l'acide chlorhydrique en solution dans l'Et<sub>2</sub>O, aucune coupure de la fonction ester benzylique n'a été observée. Une purification sur colonne de gel de silice nous a fourni la molécule neutre **201**, précurseur de la molécule ciblée **161** avec un rendement global de 31% sur 4 étapes à partir de l'alcool benzylique **193** (Schéma 95).

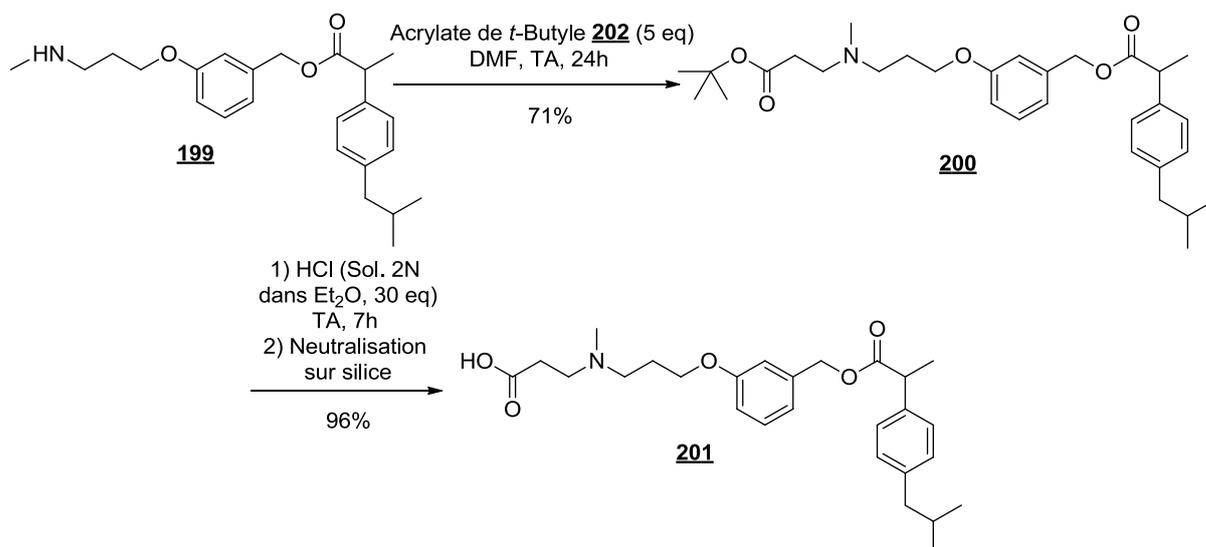


Schéma 95 : Synthèse de l'acide carboxylique **201**

La molécule HBP ciblée **161** a été obtenue en appliquant la méthode développée dans notre laboratoire. Après méthanolyse, le produit attendu est purifié par précipitations

successives dans un système de solvants composé de DCM et d'Et<sub>2</sub>O. Il est finalement isolé en présence de traces d'acide phosphoreux avec un rendement estimé à 37% (Schéma 96).

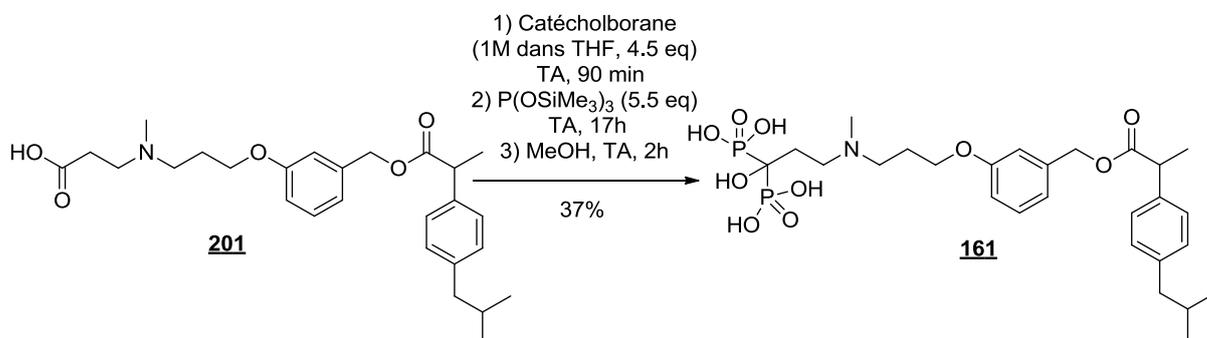


Schéma 96 : Préparation de la molécule ciblée **161** en utilisant la méthode développée au laboratoire

#### IV. Synthèse du dérivé triazole HBP **162**

Plusieurs facteurs nous ont incités à mettre en œuvre « la réaction de click » pour générer de nouveaux dérivés de type triazoles-HBPs dont le composé **162**:

1. Mettre au point une méthode convergente afin de préparer plus efficacement la molécule « bifonctionnelle » ciblée **162** et de générer rapidement une série de composés en modifiant la nature de l'anti-inflammatoire (Schéma 97).

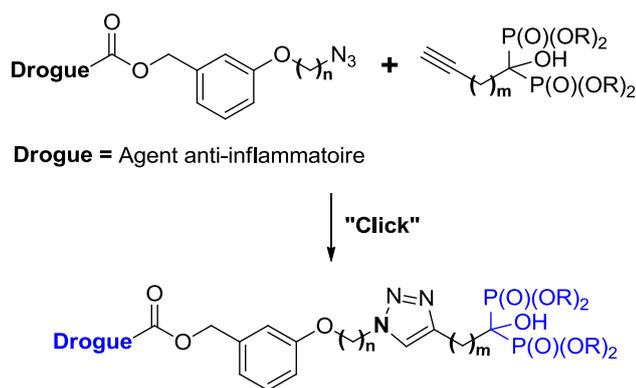


Schéma 97 : Préparation de molécules « bifonctionnelles » comportant le motif triazole via « la réaction de click »

2. Evaluer l'intérêt du motif triazole en comparaison avec le motif imidazole du zolédronate sur la résorption osseuse (Figure 43).

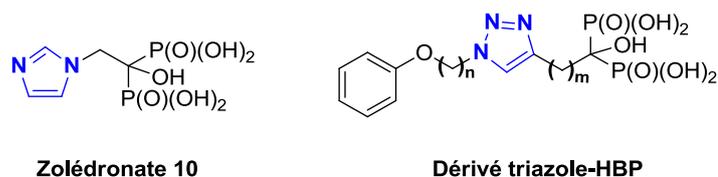


Figure 43 : Structures chimiques du zolédronate et d'un dérivé triazole-HBP

3. Etudier la réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen en présence d'une fonction acide hydroxy-bisphosphonique libre (Schéma 98).



#### IV.1. Généralités sur la réaction de Huisgen

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen<sup>147</sup> entre un azoture et un alcyne terminal est une réaction simple, efficace et modulable. Elle conduit à la formation de dérivés triazoles qui ont été identifiés comme étant des structures d'un grand intérêt biologique<sup>148</sup>. Depuis l'introduction de Cu(I) comme catalyseur par Tornøe et Meldal en 2001<sup>149</sup>, cette réaction a pu être optimisée en termes de rapidité et de régiosélectivité<sup>150,151</sup>. De fait, en présence de Cu(I), seul le régioisomère 1,4- est obtenu mais il a également été montré que la formation de l'isomère 1,5- était favorisée en présence de Ru(II)<sup>152</sup> (Schéma 99).

<sup>147</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565.

<sup>148</sup> Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128.

<sup>149</sup> Tornøe, C. W.; Meldal, M. *Peptidotriazoles: Copper(I)-catalyzed 1, 3 dipolar cycloadditions on solid-phase, Peptides 2001, Proc. Am. Pept. Symp.; American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers: San Diego* **2001**, 263.

<sup>150</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

<sup>151</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

<sup>152</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.

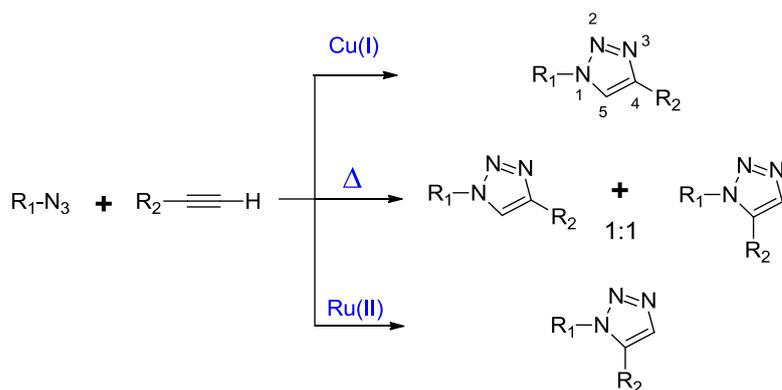


Schéma 99 : Produits de la réaction de Huisgen entre un azoture et un alcyne terminal

Le cycle catalytique proposé dans la réaction Cu-AAC (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) est illustré dans le schéma 100. La présence d'un ligand, généralement H<sub>2</sub>O, permet de former un complexe avec Cu(I) le protégeant ainsi d'une éventuelle oxydation ou dismutation. Cette protection est importante afin de maintenir une concentration constante en Cu(I) qui est l'espèce catalytique active. Dans un deuxième temps, la réaction entre ce complexe et un alcyne terminal génère l'intermédiaire Cu-acétylure (a). Ensuite, il a été suggéré que l'introduction de l'azoture mène à la formation du métallocycle à six chaînons (c), qui va rapidement se contracter pour donner accès au dérivé (d). Finalement, la protonolyse de la liaison C-Cu fournit le triazole attendu.

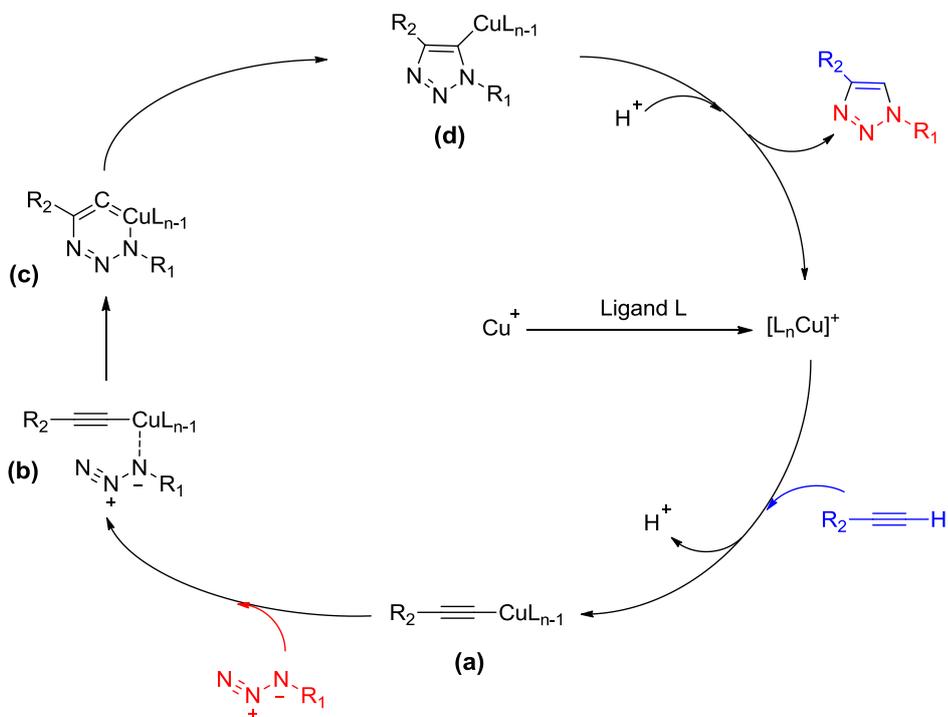


Schéma 100 : Cycle catalytique proposé de « la réaction de click » <sup>151</sup>

« La réaction de click » a été réalisée dans de nombreuses conditions <sup>153</sup> parfois non classiques pour les milieux biologiques <sup>154</sup>. Cependant, les conditions les plus fréquentes sont des conditions aqueuses (*t*-BuOH/H<sub>2</sub>O) utilisant le CuSO<sub>4</sub> en présence d'ascorbate de sodium comme agent réducteur. Ce dernier permet non seulement de générer le Cu(I) *in situ* en réduisant le Cu(II), mais aussi de rendre la réaction moins sensible à l'oxygène. Par ailleurs, il est possible d'utiliser directement différents sels de cuivre (I), comme le CuI et le CuBr, en l'absence de réducteur. Dans ce cas, il est important d'introduire au moins un équivalent d'une base, le plus souvent la DIPEA ou la Et<sub>3</sub>N, afin de coordiner l'ion Cu<sup>+</sup> et d'empêcher son oxydation. De plus, elle accélère la formation des intermédiaires clefs de type (*a*).

#### IV.2. Etude bibliographique sur « la réaction de click » en présence de dérivés phosphorés

Malgré la popularité de « la réaction de click » et son application avec divers substrats, on note peu d'exemples de la littérature illustrant cette réaction avec des mono-, di- ou triphosphonates d'alkyle, ou encore des acides monophosphoniques. Certains seront présentés ci-dessous.

En 2006, Burke et ses collaborateurs <sup>155</sup> ont utilisé « la réaction de click » pour former des macrocycles à activité thérapeutique comportant non seulement le motif triazole mais aussi une fonction acide monophosphonique. Pour obtenir ces composés, les auteurs ont préparé le précurseur **206** comportant un monophosphonate de *tertio*-butyle, un azoture et un alcyne terminal. En l'absence de base, la réaction de cycloaddition [3+2] ne se fait pas et elle sera initiée par l'addition de la DIPEA. Par ailleurs, selon la concentration initiale en substrat, les auteurs obtiennent soit un mélange des diastéréoisomères **207** soit les dimères **208**. Finalement, la coupure de la fonction *tertio*-butylique en utilisant le TFA a permis l'obtention des macrocycles attendus **209** et **210** après purification par HPLC (Schéma 101).

---

<sup>153</sup> Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.

<sup>154</sup> Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280.

<sup>155</sup> Choi, W. J.; Shi, Z. D.; Worthy, K. M.; Bindu, L.; Karki, R. G.; Nicklaus, M. C.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5265.

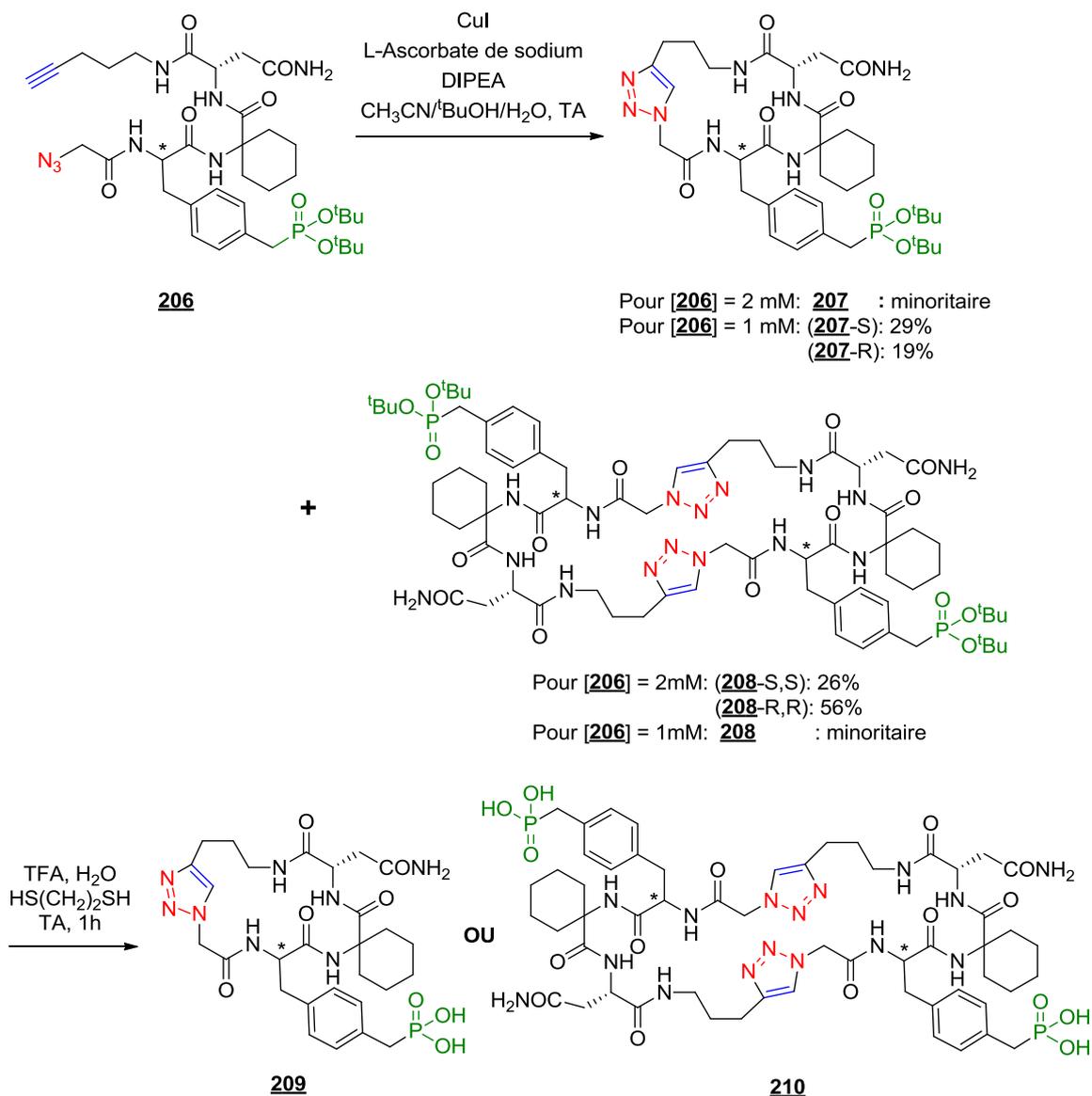
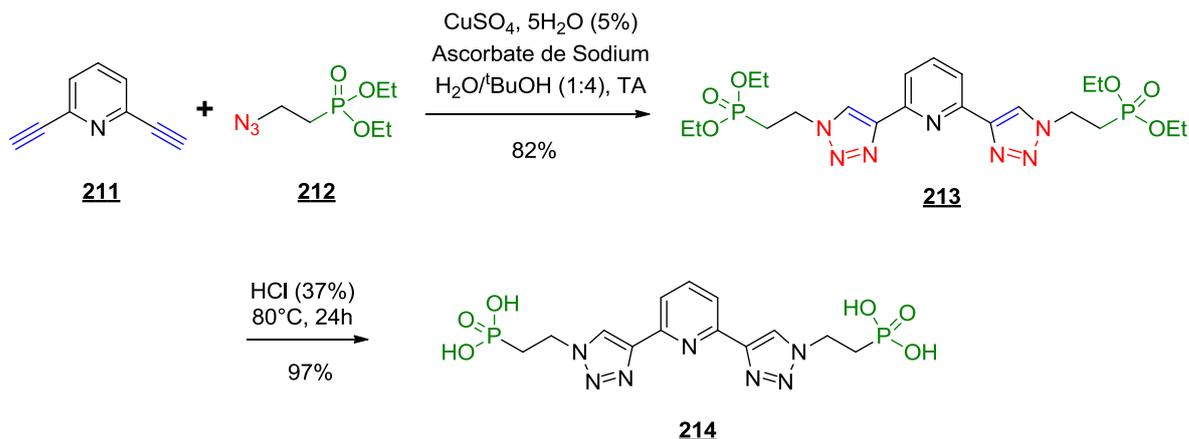


Schéma 101 : Stratégie employée par Bruke et ses collaborateurs pour obtenir des dérivés monophosphoniques comportant le motif triazole <sup>155</sup>

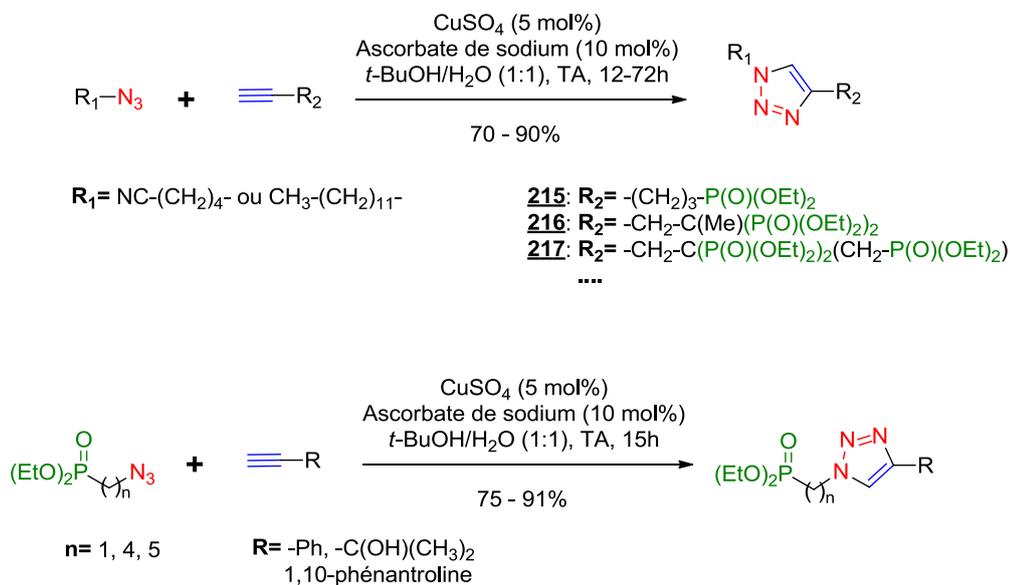
En 2009, l'équipe de Rodriguez-Ubis <sup>156</sup> a publié la synthèse d'un ligand potentiel de lanthanides par réaction de Huisgen entre le composé **211**, comportant deux triples liaisons terminales, et l'azoture **212** dont la structure contient un monophosphonate de diéthyle. Dans les conditions aqueuses classiques (CuSO<sub>4</sub>, ascorbate de sodium, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O), le produit d'addition symétrique **213** est obtenu à 82% de rendement puis les fonctions phosphonates d'éthyle sont hydrolysées en milieu acide relativement drastique avec un bon rendement (Schéma 102).

<sup>156</sup> Brunet, E.; Juanes, O.; Jiménez, L.; Rodriguez-Ubis, C. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 5361.



**Schéma 102 : Stratégie employée par Rodriguez-Ubis et ses collaborateurs pour obtenir un dérivé phosphonique comportant le motif triazole** <sup>156</sup>

L'équipe de Jaffrès et ses collaborateurs <sup>157</sup> a étudié deux stratégies pour former des dérivés phosphonates comportant le motif triazole, dans lesquelles la fonction phosphonate est incorporée soit sur l'alcyne, soit sur l'azoture. Ces deux approches ont été validées avec succès en utilisant les conditions aqueuses classiques et ont permis d'accéder à diverses structures mono- (**215**), di- (**216**) ou triphosphonates (**217**) avec de bons rendements (Schéma 103). On peut noter aussi que l'utilisation de  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}/\text{DIPEA}$  en milieu organique s'est avérée un échec.



**Schéma 103 : Stratégies employées par Jaffrès et ses collaborateurs pour former des dérivés phosphonates comportant le motif triazole** <sup>157</sup>

<sup>157</sup> Delain-Bioton, L.; Villemin, D.; Lohier, J. F.; Sopkova, J.; Jaffrès, P. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9677.



Dans les exemples que nous venons de décrire, nous remarquons que toutes les « réactions de click » ont été réalisées en présence d'esters mono ou bisphosphonates. Pour obtenir des composés triazoles ayant une fonction acide mono ou bisphosphonique terminale, les auteurs ont opté pour la déalkylation de leurs précurseurs phosphonates. En revanche, nous avons pu retrouver dans la littérature un exemple très récent de préparation d'un dérivé triazole à partir d'un précurseur comportant la fonction phosphonique libre.

Cet exemple a été reporté par Garrell et ses collaborateurs<sup>159</sup>. La cycloaddition entre un azoture fonctionnalisé par un acide monophosphonique et un alcyne a été effectuée dans le dioxane à 60°C, en catalysant par du cuivre sur charbon<sup>160</sup> et en présence d'une quantité stœchiométrique d'Et<sub>3</sub>N. Le triazole attendu **226** a été obtenu sous forme de sel avec un rendement de 76% par simple filtration du catalyseur (Schéma 105). Toutefois, aucune caractéristique physico-chimique du composé fini n'est décrite.

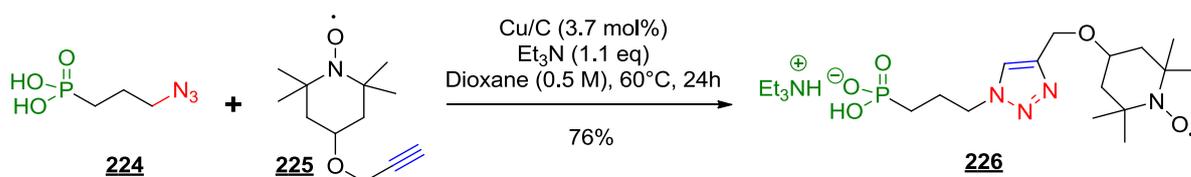


Schéma 105 : Méthode utilisée par Garrell et ses collaborateurs pour préparer un triazole comportant une fonction acide monophosphonique<sup>159</sup>

### IV.3. Vers la synthèse de nouveaux dérivés HBPs comportant un motif triazole

L'objectif de cette partie de mon travail a consisté à chercher à mettre au point la réaction de cycloaddition [3+2] entre un acide hydroxy-bisphosphonique de type propargylique et les dérivés azotures **227** et **228** pour conduire aux molécules finies **162** et **229** (Schéma 106).

<sup>159</sup> Garrell, R. L.; Tucker-Schwartz, A. K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12718.

<sup>160</sup> Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235.

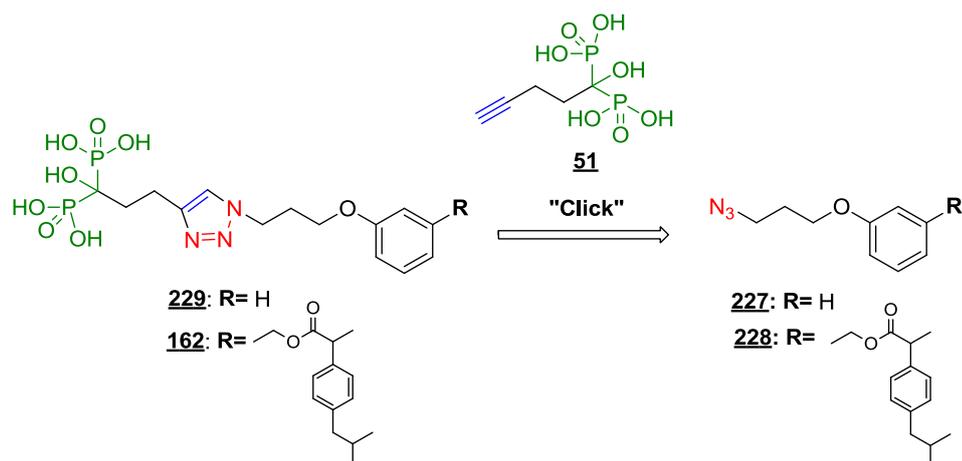


Schéma 106 : Approche envisagée pour préparer les composés **162** et **229**

Le composé **229** en tant qu'analogue du dérivé de Novartis **56** (Figure 39, *partie C.II.3 du chapitre 3*) pourra être testé uniquement pour son action anti-résorptive, tandis que le composé **162** présente potentiellement une activité anti-inflammatoire comme les dérivés décrits précédemment (**156-161**).

Cependant, le composé **51** préparé comme décrit précédemment s'est avéré être très instable, notamment à une température supérieure à 40°C. Nous avons donc dans un premier temps choisi de reprendre la même stratégie à partir de l'hydroxy-bisphosphonate de méthyle correspondant **230**, suivi d'une étape de déprotection (Schéma 107).

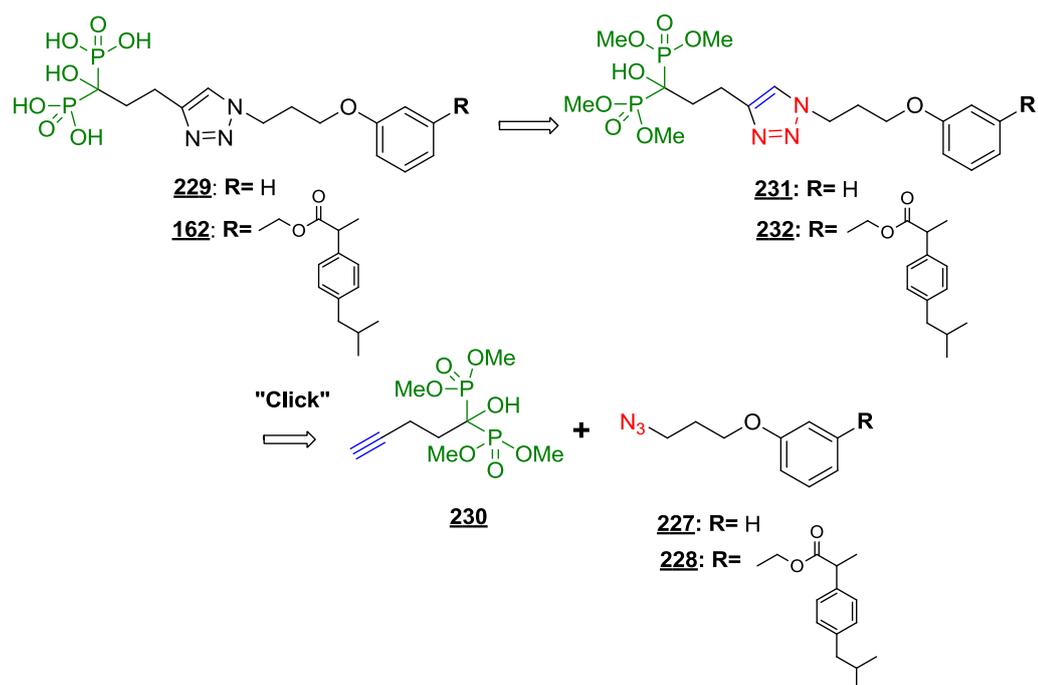


Schéma 107 : Approche classique envisagée pour préparer les composés triazoles **162** et **229**

### IV.3.1. Synthèse du composé **230**

Le dérivé hydroxy-bisphosphonate **230** a été préparé en trois étapes à partir de l'acide 4-pentynoïque commercial **233**. Tout d'abord, ce dernier est activé sous sa forme de chlorure d'acide au reflux dans le chlorure de thionyle. Le composé **234** a été obtenu avec un rendement de 51% suite à une purification par distillation. La seconde étape est une réaction d'Arbuzov avec P(OMe)<sub>3</sub> qui nous a permis d'accéder à l'acylphosphonate **235**. Finalement, le dérivé **230** est obtenu par réaction de son précurseur avec la diméthyl phosphite en présence d'une quantité catalytique de *n*-Bu<sub>2</sub>NH, dans le toluène et à 0°C (Schéma 108).

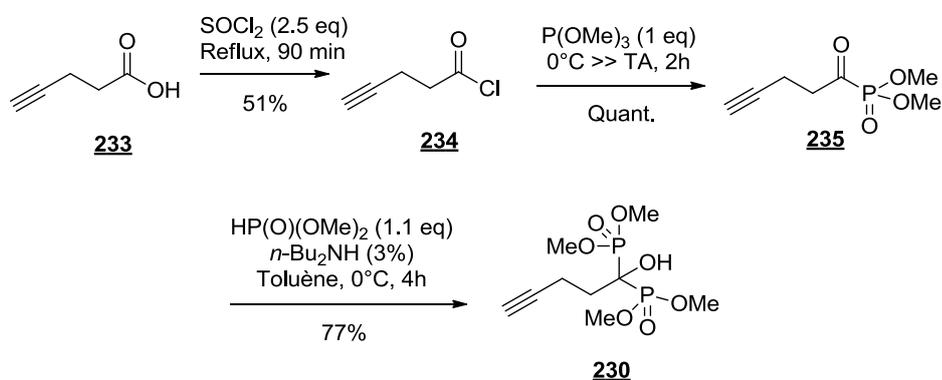


Schéma 108 : Voie de préparation du dérivé hydroxy-bisphosphonate de méthyle **230**

### IV.3.2. Synthèse des azotures **227** et **228**

L'azoture **227** a été synthétisé en trois étapes à partir du phénol commercial. Après l'alkylation de ce dernier dans les conditions de Williamson avec le 1,3-dibromopropane, le dérivé bromé **237** ainsi obtenu subit une substitution nucléophile en présence de l'azoture de sodium (Schéma 109).

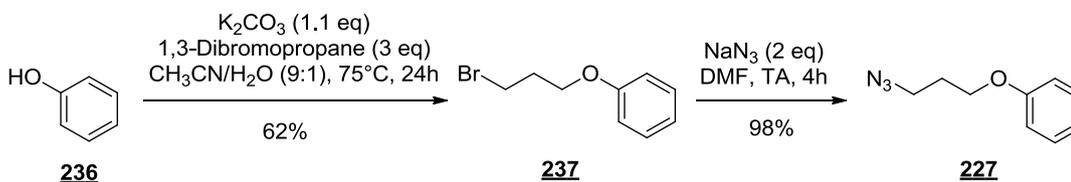


Schéma 109 : Voie de préparation de l'azoture **227**

Durant la première étape d'alkylation, le produit d'élimination **237'** (Figure 44) a été récupéré avec un rendement de 8%. Le mélange des deux produits a été engagé dans l'étape suivante.

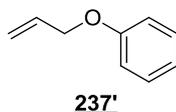


Figure 44 : Structure du sous-produit de la réaction d'alkylation

L'azoture **228** a été préparé similairement à son analogue **227**, à partir de son précurseur **198** précédemment décrit, avec un rendement de 94% (Schéma 110).

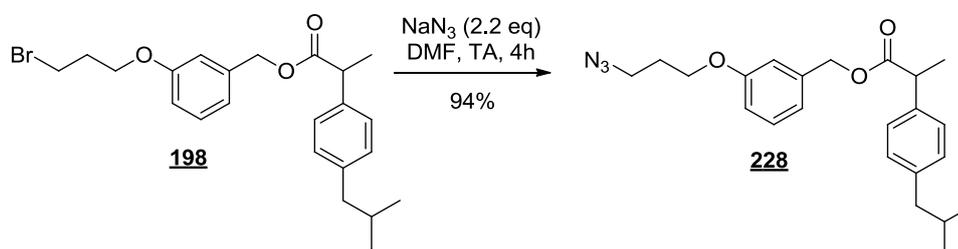


Schéma 110 : Préparation de l'azoture **228**

#### IV.3.3. Synthèse des dérivés triazoles HBPs **162** et **229**

Dans un premier temps, nous avons vérifié s'il était possible de former le produit **231** en utilisant les conditions aqueuses classiques en présence d'une quantité catalytique de  $\text{CuSO}_4$  et du L-ascorbate de sodium dans un mélange d'eau et de *t*-BuOH comme solvants. Le produit « de click » attendu a été obtenu avec succès avec un très bon rendement de 91%. Finalement, la déalkylation en présence d'un excès de TMSBr suivie d'une méthanolyse a fourni le dérivé HBP ciblé **229** quantitativement par simple évaporation des fractions volatiles (Schéma 111).

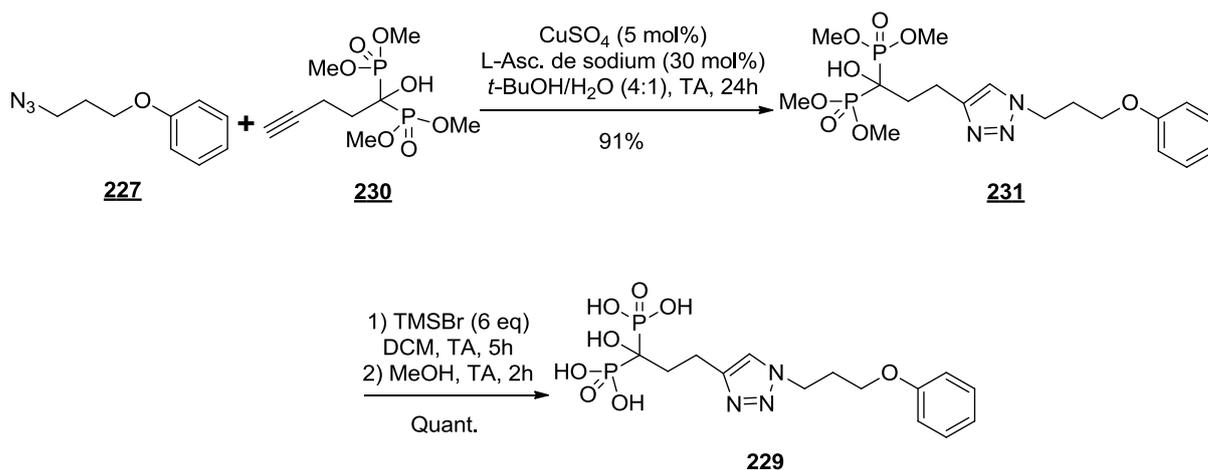


Schéma 111 : Voie de préparation du triazole-HBP **229**

Par contre, l'essai pour préparer le bisphosphonate de méthyle **231** en milieu organique avec du CuI en quantité catalytique et en présence de DIPEA a été moins concluant. L'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  du brut réactionnel montrent une consommation totale des substrats et l'apparition d'un mélange du produit attendu et du phosphono-phosphate correspondant avec un rapport 3 : 1 (Schéma 112). La présence de la DIPEA est à l'origine de ce réarrangement.

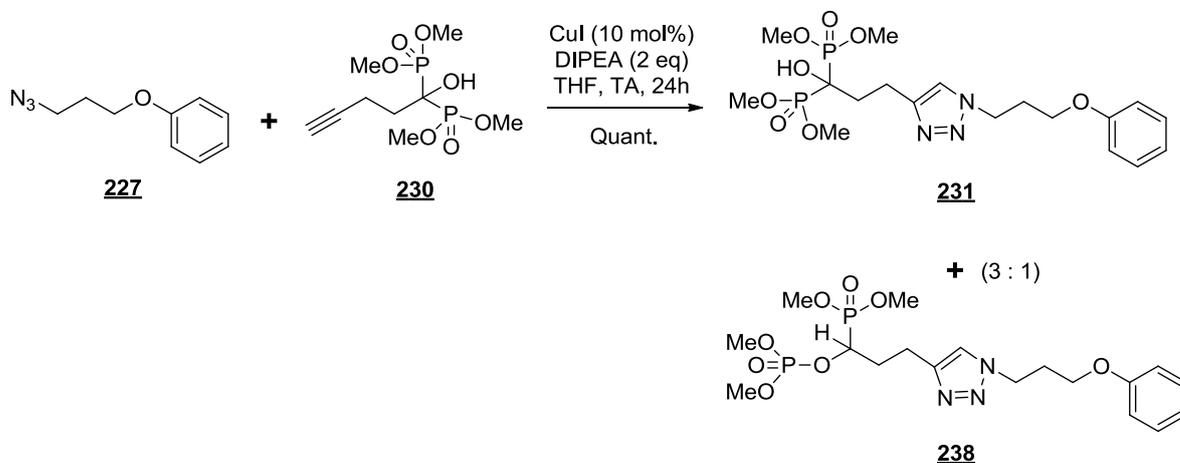


Schéma 112 : Essai de formation du composé **231** en milieu organique

D'après la littérature <sup>86</sup>, la réaction d'un ester HBP avec le TMSBr génère un intermédiaire persilylé comme indiqué dans le schéma 113. La méthanolyse de ce dernier permet d'accéder à l'acide HBP correspondant.

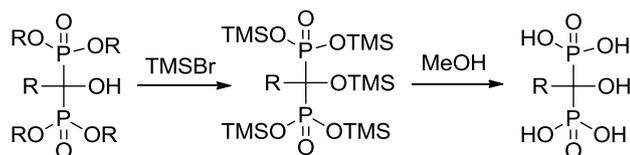


Schéma 113 : Déalkylation d'un ester HBP avec le TMSBr <sup>86</sup>

S'appuyant sur cette donnée bibliographique, nous avons souhaité reprendre les mêmes conditions précédentes mais en remplaçant l'alcyne **230** par le composé persilylé correspondant, généré *in situ* par simple réaction avec le TMSBr. Dans ce cas, le produit de cycloaddition aurait une fonction hydroxyle protégée et ne risque pas de se réarranger. Après simple méthanolyse, on peut espérer obtenir le produit **229** attendu. Contrairement à ce qui est prévu, la réaction du composé **230** avec le TMSBr a permis d'isoler l'intermédiaire **239** caractérisé par la présence de seulement 4 groupements TMS en RMN du proton et par un singulet en RMN du phosphore ( $\delta$  11,7 ppm). Celui-ci a été directement engagé dans « la réaction de click » en milieu organique anhydre (CuI, DIPEA, THF anhydre). L'analyse du brut réactionnel obtenu après méthanolyse ne montre aucune trace du produit attendu et l'azoture substrat **227** a pu être intégralement récupéré (Schéma 114).

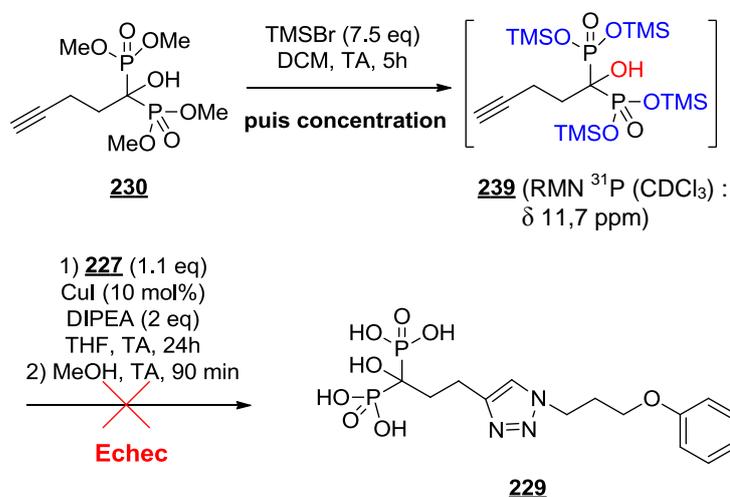


Schéma 114 : Essai de préparation de la molécule ciblée **229** via l'intermédiaire **239** en milieu organique

En conclusion, les conditions aqueuses classiques « de click », en utilisant du Cu(II) en présence d'un agent réducteur, semblent être les plus efficaces pour accéder à des dérivés hydroxy-bisphosphonates. La molécule « bifonctionnelle » ciblée **162** a donc été obtenue dans

ces conditions après déalkylation de **232** suivie d'une méthanolyse. La molécule ciblée **162** est obtenue quantitativement par simple évaporation des fractions volatiles (Schéma 115).

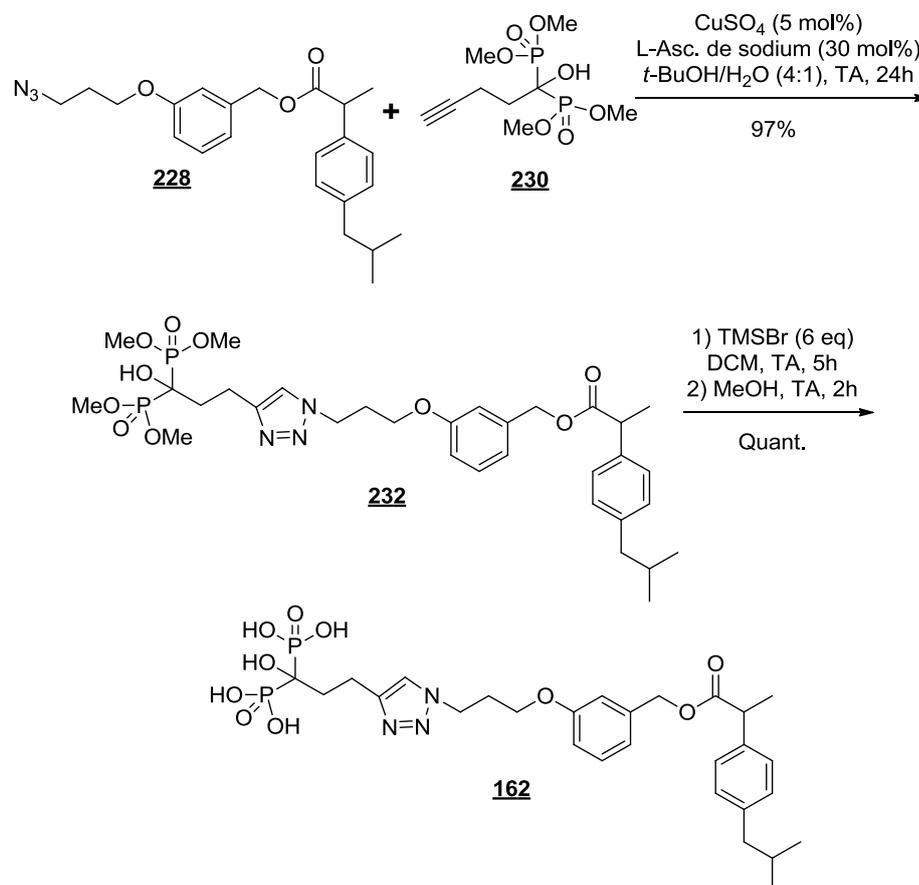


Schéma 115 : Voie de préparation de la molécule « bifonctionnelle » **162**

#### IV.4. Etude méthodologique de la réaction de cycloaddition [3+2] d'un alcyne et d'un azoture simples en présence d'un composé mono ou bisphosphonique

Afin de mieux comprendre et de confirmer ou non la faisabilité de cette réaction de cycloaddition de Huisgen en présence d'une fonction phosphonique, nous avons engagé une étude à partir d'un alcyne et d'un azoture simples, en présence d'un troisième agent portant la fonction phosphonique (Schéma 116).



Azoture (1 eq)	Alcyne (1.1 eq)	Dérivé phosphonique (1 eq)	Catalyse au cuivre (% mol)	Solvant, T, temps de réaction	Triazole <b>243</b> (Rdt RMN <sup>1</sup> H)
<b>240</b>	<b>241</b>	-----	CuSO <sub>4</sub> (5%), L-Asc. de sodium (30%)	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (1:4), TA, 18h	<b>76%</b>
<b>240</b>	<b>241</b>	-----	Cu/C (2%) <sup>(b)</sup>	Dioxane, TA, 24h	<b>77%</b>
<b>240</b>	<b>241</b>	-----	-----	(ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , 70°C, 3j	<b>65%</b> , (2 isomères (1 :1))
<b>240</b>	<b>241</b>	<b>245<sup>(a)</sup></b>	Cu/C (4%)	Dioxane/H <sub>2</sub> O (3 :1), TA, 3j	<b>8%</b>
<b>240</b>	<b>241</b>	<b>245<sup>(a)</sup></b>	Cu/C (10%)	Dioxane/H <sub>2</sub> O (3:1), 60°C, 48h	<b>23%</b> (trace isomère 1,5-)

<sup>(a)</sup> EtP(O)(OH)<sub>2</sub>.Et<sub>3</sub>N formé *in situ* avec un équivalent de **245** et un équivalent de la Et<sub>3</sub>N

<sup>(b)</sup> Le Cu/C nous a été fourni par l'équipe de FX Félpin (CEISAM)

Tableau 15 : Etude de la formation du triazole **243** en présence de dérivé mono-phosphonique

Les premiers essais de préparation de triazole **243** dans les conditions de réaction proches de celles décrites par Garrell et collaborateurs<sup>159</sup>, c'est-à-dire en présence de Cu/C (cuivre sur charbon) et en solution dans le dioxane n'ont pas donné un bon rendement (Rdt= 23%), même à 60°C. Il faut noter qu'avec ces substrats, on observe une cycloaddition thermique dès 70°C (Tableau 15 ; rdt = 65%).

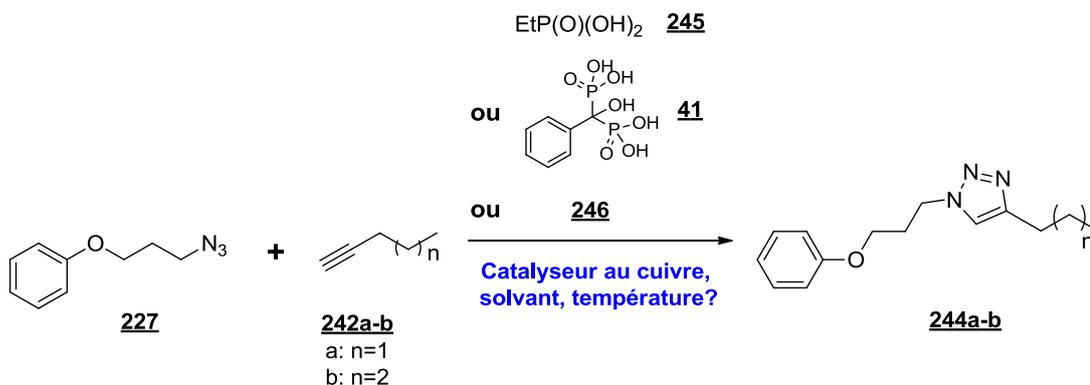


Schéma 119 : Essais de préparation des triazoles **244**

Azoture (1 eq)	Alcyne (2 eq)	Dérivé phosphonique (1 eq)	Catalyse au cuivre (% mol)	Solvant, T, temps de réaction	Triazole <b>244</b> (Rdt RMN <sup>1</sup> H)
<b>227</b>	<b>242a</b>	-----	CuSO <sub>4</sub> (5%), L-Asc. de sodium (30%)	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (1:4), TA, 18h	<b>85%</b>
<b>227</b>	<b>242a</b>	<b>41</b>	CuSO <sub>4</sub> (5%), L-Asc. de sodium (30%)	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (1:4), TA, 36h	<b>0%</b>
<b>227</b>	<b>242a</b>	<b>246</b>	CuSO <sub>4</sub> (5%), L-Asc. de sodium (30%)	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (1:4), TA, 36h	<b>0%</b>
<b>227</b>	<b>242a</b>	-----	Cu/C (4%)	CH <sub>3</sub> CN, TA, 8h	<b>Quant.</b>
<b>227</b>	<b>242a</b>	<b>246</b>	Cu/C (20%)	Dioxane/H <sub>2</sub> O (5:1), TA, 7j	<b>5%</b>
<b>227</b>	<b>242a</b>	<b>246</b>	Cu/C (20%)	Dioxane/H <sub>2</sub> O (5:1), 60°C, 7j	<b>64%</b> (25% isomère 1,5)
<b>227</b>	<b>242a</b>	-----	CuBr(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5%)	CH <sub>3</sub> CN, TA, 24h	<b>85%</b>
<b>227</b>	<b>242a</b>	<b>246</b>	CuBr(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (5%)	CH <sub>3</sub> CN, TA, 48h	<b>0%</b>
<b>227</b>	<b>242b</b>	-----	CuI (1 eq), DIPEA (2 eq)	DMF, TA, 1h30	<b>Quant.</b>
<b>227</b>	<b>242b</b>	-----	CuI (10%), DIPEA (1 eq)	DMF, TA, 5h	<b>85%</b>
<b>227</b>	<b>242b</b>	<b>245</b>	CuI (1 eq), DIPEA (3 eq)	DMF, TA, 4h30	<b>80%</b>
<b>227</b>	<b>242b</b>	<b>41</b>	CuI (0,9eq), DIPEA (3eq)	DMF, TA, 4h	<b>83%</b>
<b>227</b>	<b>242b</b>	<b>41</b>	CuI (15%), DIPEA (3eq)	DMF, TA, 24h	<b>57%</b>

Tableau 16 : Etude de la formation des triazoles **244** en présence de dérivé phosphonique

Pour la préparation des triazoles **244a-b**, les catalyseurs testés (CuSO<sub>4</sub>/L-Ascorbate de sodium, Cu/C, CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> et CuI) conduisent tous à la formation du produit attendu avec un rendement supérieur à 85% en l'absence de dérivé phosphonique. Ici aussi en présence de composé hydroxy-bisphosphonique (ou bisphosphonate), le Cu/C catalyse la réaction à 60°C pour donner le triazole **244a** avec un rendement de 64%. Les derniers résultats obtenus avec CuI dans le DMF semblent plus prometteurs car en présence d'un équivalent de CuI, à

température ambiante, le triazole **244b** est obtenu avec un rendement voisin de 80% que ce soit avec le composé monophosphonique **245** ou hydroxy-bisphosphonique **41**.

Aux vues de ces résultats, la cycloaddition [3+2] entre le dérivé azoture **228** portant l'ibuprofène et l'alcyne-HBP **51** (Schéma 106) doit pouvoir être envisagée avec CuI à température ambiante ou Cu/C à une température inférieure à 60°C, étant donné que cet alcyne est instable. L'intérêt du Cu/C réside dans le fait qu'il pourra être éliminé par simple filtration. D'autre part, même si CuI donne les meilleurs résultats, il conviendra de confirmer qu'il n'est pas complexé, dans ces conditions, par le dérivé hydroxy-bisphosphonique et que l'on peut s'en affranchir efficacement en présence de la molécule-triazole attendue, par de simples précipitations.

## E. Etudes biologiques et pharmacologiques préliminaires

Les tests biologiques et pharmacologiques sont réalisés au sein du laboratoire LPRO-U957 (Faculté de médecine-Nantes) dans le but d'évaluer d'une part l'activité anti-inflammatoire (*in vitro*) et d'autre part l'effet sur le remodelage osseux (*in vivo*).

### I. Test *in vivo* sur le tropisme osseux

Des souriceaux de 2-3 semaines (souche Swiss) seront traités avec les nouvelles molécules **156-162** et **229** ou avec un sel disodique de l'acide zolédronique **10** (dilués dans du PBS) par voie sous-cutanée 2 fois par semaine, à la concentration de 0,35  $\mu\text{mol/kg}$ . Le sel disodique de l'acide zolédronique sert ici de molécule de référence. Les molécules **156-162** et **229** étant en cours d'évaluation, nous présenterons ci-dessous le résultat préliminaire obtenu avec la molécule **56** et le zolédronate **10** (Figure 45).

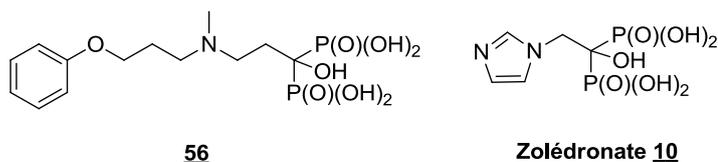


Figure 45 : Structures du composé **56** et du zolédronate **10**

Après 4 semaines de traitement, on constate qu'il n'y a pas d'incidence sur le suivi pondéral, ni sur l'état général des souris traitées avec l'une de ces deux molécules. Les clichés radiographiques présentés sur la figure 46 révèlent un accroissement de la densité minérale après 4 semaines de traitement avec le sel disodique d'acide zolédronique ou avec la molécule **56** par comparaison avec les souris « contrôles ».

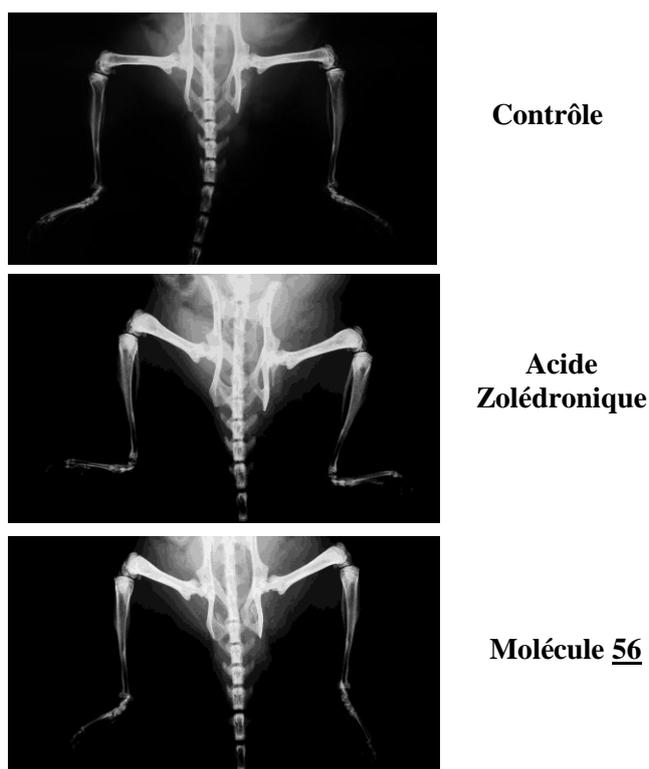


Figure 46 : Résultats radiographiques après traitement avec le zolédronate et la molécule 56

Le volume osseux spécifique (BV/TV = volume de l'os sur le volume total de tissu analysé) mesuré est présenté sur le tableau suivant dans le cas de l'administration de la molécule 56 ou du sel disodique de l'acide zolédronique selon le protocole décrit ci-dessus ou dans le cas d'une absence de traitement (valeur de contrôle). Ces résultats montrent que la molécule 56 est capable d'induire une augmentation du volume osseux spécifique total chez la souris traitée, du même ordre de grandeur que le zolédronate 10, notre molécule de référence (Tableau 17).

Essai	Fémur	BV/VT	Moyenne
Contrôle	Gauche/ Droit	56,58% / 69,20%	62,89
Zolédronate <u>10</u> (sel disodique)	Gauche/ Droit	72,72% / 75,33%	74,02%
Molécule <u>56</u>	Gauche/ Droit	73,69% / 74,08%	73,88%

Tableau 17 : Augmentation du volume osseux spécifique total chez la souris traitée par la molécule 56 du même ordre de grandeur que le zolédronate 10

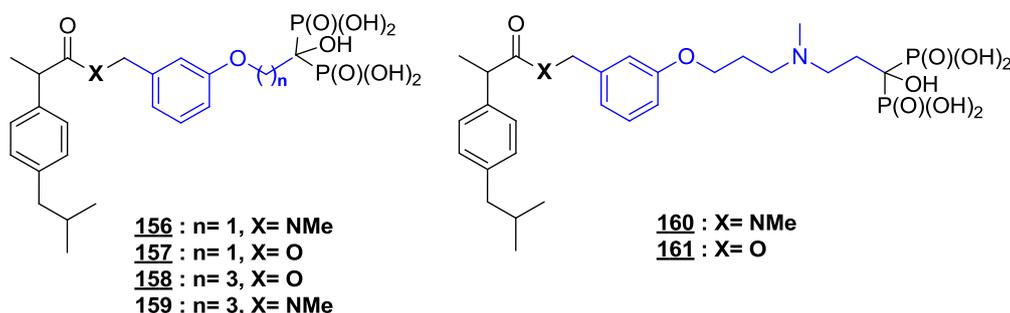
## II. Test *in vitro* sur l'activité anti-inflammatoire

Le processus inflammatoire est caractérisé par une production de prostaglandines (PG), notamment la PGE<sub>2</sub>. Un moyen efficace d'estimer l'inflammation est de doser la quantité de PGE<sub>2</sub> libérée par les cellules macrophagiques, responsables de l'inflammation. Les cellules CD14<sup>+</sup> sont des précurseurs macrophagiques qui lorsqu'elles sont mises en présence de M-CSF, se différencient en macrophages. Lorsque ces derniers sont mis en présence d'un stimulus inflammatoire comme les lipopolysaccharides (LPS), on peut observer une réponse inflammatoire et notamment une production de PGE<sub>2</sub>. Afin d'évaluer leur potentialité anti-inflammatoire, les composés sélectionnés sont mis en présence, à différentes concentrations, de cellules CD14<sup>+</sup> avec du M-CSF et de LPS. L'activité anti-inflammatoire est déterminée par quantification de PGE<sub>2</sub> présente dans le milieu de culture et mesurée par densité optique (méthode ELISA PGE<sub>2</sub>). Les évaluations des composés **156-162** sont actuellement en cours.

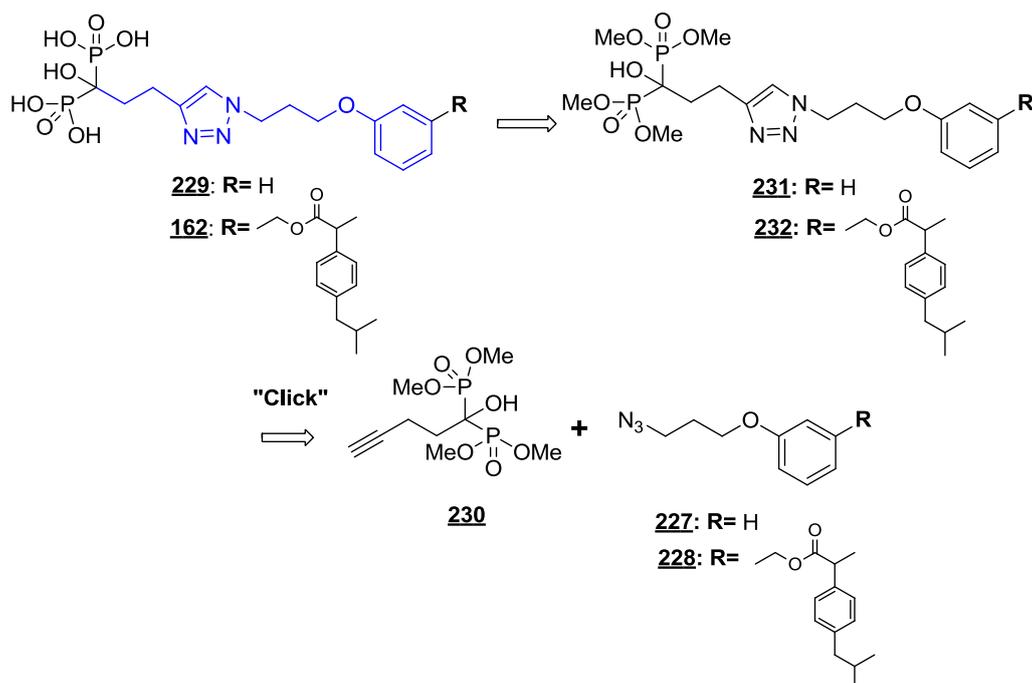


## Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié et validé une nouvelle méthode douce et originale pour la synthèse de dérivés hydroxy-bisphosphoniques à partir des acides carboxyliques correspondants. Cette méthode a été appliquée à la préparation par voie linéaire d'une famille de molécules « bifonctionnelles » portant le motif ibuprofène (**156-161**). Ce dernier est attaché à un lien-espaceur portant la fonction HBP via une fonction ester ou amide.



Par ailleurs, une voie convergente basée sur la cycloaddition de Huisgen nous a permis d'accéder à de nouveaux dérivés HBPs comportant un motif triazole (**162** et **229**). Ces derniers ont été obtenus à partir de l'hydroxy-bisphosphonate de méthyle **230** et d'un azoture comportant ou pas le motif ibuprofène, suivi d'une étape de déprotection.



Le composé **229** en tant qu'analogue du dérivé de Novartis **56** pourra être testé uniquement pour son action anti-résorptive, tandis que le composé **162** présente potentiellement une activité anti-inflammatoire comme les dérivés présentés ci-dessus (**156-161**).

Une étude préliminaire sur la réaction de cycloaddition de Huisgen à partir de précurseurs alcyne et azoture simples mais en présence d'une molécule portant la fonction hydroxy-bisphosphonique libre a été engagée. Si à ce jour nous observons la formation des triazoles attendus en milieu organique en utilisant le Cu/C ou CuI comme catalyseurs, il conviendra bien sûr de confirmer ces résultats avec un substrat alcyne portant la fonction hydroxy-bisphosphonique.

Tous les composés finis **156-162** et **229** sont en cours d'évaluation au sein du laboratoire LPRO-U957 (Faculté de médecine-Nantes), afin de déterminer leur potentialité en tant qu'anti-inflammatoires *in vitro* ainsi que leur effet sur le remodelage osseux *in vivo*.

## Experimental section

This experimental section was composed in English. The nomenclature for synthesized compounds comes from IUPAC international conventions. However, an arbitrary numbering (not related to the nomenclature) was used on the molecule drawings for NMR analyses description.

### I. General methods and materials

Water-sensible reactions were performed under an argon atmosphere. All solvents used were reagent grade. Et<sub>2</sub>O, THF were freshly distilled from sodium / benzophenone under argon. Toluene was freshly distilled from sodium under argon. DCM, CH<sub>3</sub>CN and methanol were freshly distilled from calcium hydride under argon. P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and catecholborane solution (1M solution in THF) were purchased from Fluka and Acros Organics respectively, and were used freshly opened.

#### Thin-Layer Chromatography (TLC)

TLC were performed on silica-covered aluminum sheets (Kieselgel 60F<sub>254</sub>, MERCK) or on neutral alumina-covered aluminium sheets (Aluminium oxide 60F<sub>254</sub> neutral, MERCK) when mentioned. Eluted TLC were revealed using UV radiation ( $\lambda = 254$  nm), KMnO<sub>4</sub> solution or phosphomolybdic acid solution.

#### Column chromatography

Flash column chromatographies were performed on silica gel 60 ACC 40-63  $\mu$ m (SDS-CarloErba) or on neutral aluminium oxide 63-200  $\mu$ m (CarloErba) when mentioned. Low pressure reverse-phase chromatographies were performed on silica gel 100 C18-Reversed phase (*Fully end-capped*, Fluka).

#### Melting points (Mp)

Melting points were determined on a *Stuart Scientific* apparatus 7SMP3.

## **Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR)**

NMR spectra were recorded on a BRUKER AC300 (300 MHz for  $^1\text{H}$ ), a BRUKER 400 (400 MHz for  $^1\text{H}$ ) or on a BRUKER 500 (500 MHz for  $^1\text{H}$ ) at room temperature, on samples dissolved in an appropriate deuterated solvent. Used references were tetramethylsilane (TMS) for  $^1\text{H}$ , deuterated solvent signal for  $^{13}\text{C}$ , 85% aqueous phosphoric acid for  $^{31}\text{P}$  and boron trifluoride etherate for  $^{11}\text{B}$ . Chemical displacement values ( $\delta$ ) are expressed in parts per million (ppm), and coupling constants ( $J$ ) in Hertz (Hz).

### **NMR abbreviations**

<b>AB :</b>	AB system
<b>bs :</b>	broad singulet
<b>d :</b>	doublet
<b>dd :</b>	doubled doublet
<b>ddt :</b>	two times doubled triplet
<b>dq :</b>	doubled quadruplet
<b>dt :</b>	doubled triplet
<b>m :</b>	multiplet
<b>nonpt :</b>	nonuplet
<b>q:</b>	quadruplet
<b>qt:</b>	quintuplet
<b>s:</b>	singulet
<b>sept :</b>	septuplet
<b>sext :</b>	sextuplet
<b>t :</b>	triplet
<b>td :</b>	tripled doublet
<b>tt :</b>	tripled triplet

### **Mass Spectrometry (MS)**

Low-resolution mass spectra were performed on a HP 5889A quadripolar spectrometer or on a Thermo-Finnigan DSQII quadripolar spectrometer (coupled with a TraceUltra GC apparatus when needed), in chemical ionization (CI) at 500 eV with  $\text{NH}_3$  gas.

High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS) analyses were performed at the “Centre Commun de Spectrométrie de Masse” (UMR CNRS 5246) in Lyon 1, on a Thermo-Finnigan

MAT 95 XL spectrometer for CI measurements and on a Thermo-Finnigan LCQ Advantage spectrometer for electro-spray ionization (ESI) measurements. Some products were also analysed with a MALDI technique on a Bruker Autoflex III Smartbeam.

### **Gas Chromatography (GC)**

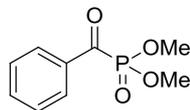
GC analyses were performed on a Macherey Nagel Optima Delta 3 column (Length: 30 m, diameter: 0.25 mm and film thickness: 0.25  $\mu\text{m}$ ).

### **Infrared Spectroscopy (IR)**

IR analyses were recorded with a Bruker Vector 22 spectrometer. Oily samples were analysed neat while powders were analysed in KBr tablets.

## II. Novel procedure for HBPs synthesis

### Dimethyl benzoylphosphonate (**37**)



$$M = 214.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Yellow oil

According to a literature procedure <sup>77</sup>.

Trimethyl phosphite (1 mL, 8.61 mmol, 1 eq) was placed in a mechanically stirred reaction flask and cooled to 0°C. Benzoyl chloride (1 mL, 8.61 mmol, 1 eq) was added dropwise with rapid stirring. The reaction was exothermic and vigorous evolution of gas (MeCl) was noted. After complete addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature while stirring for 2h. Compound **37** (1.85 g, 100%) was recovered without further purification as a yellow oil.

Literature-reported compound <sup>75,77</sup>.

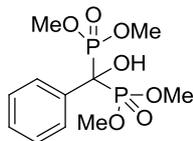
GC (“Optima delta 3 column”): rt (min) 11.17 (98%).

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 0.97 (s, 1P)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 8.27-8.24 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.66 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 7.54-7.49 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 3.92 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub> = 10.9 Hz, 2x OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 198.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 174.9 Hz, C<sub>qC=O</sub>), 135.8 (C<sub>qAr</sub>), 134.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.7 (2C<sub>Ar</sub>), 128.9 (2C<sub>Ar</sub>), 54.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 7.2 Hz, 2xOCH<sub>3</sub>).

**Tetramethyl 1-hydroxy-1-phenylmethylene-1,1-bis(phosphonate) (38)**



**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>**

**M = 324.2 g.mol<sup>-1</sup>**

**White powder**

Adaptation from a literature procedure <sup>76</sup>.

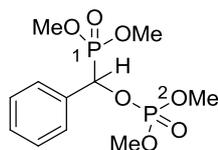
To a solution of compound 37 (607 mg, 2.83 mmol, 1 eq) in toluene (3 mL), dimethyl phosphite (0.3 mL, 3.26 mmol, 1.1 eq) was added and the mixture was stirred for 10 min. At 0°C, *n*-Bu<sub>2</sub>NH (15 μL, 0.088 mmol, 3.1%) was introduced and the temperature was maintained at 0°C with an ice bath. A white solid began to form almost immediately and stirring was going on during 2h. Filtration yielded 38 (695 mg, 76%) as a white powder.

Literature-reported compound <sup>77,75</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 18.4 (s, 2P)**

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.84-7.81 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.42-7.32 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 3.80-3.77 (m, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 3.68-3.64 (m, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 133.4 (C<sub>qAr</sub>), 128.2 (3C<sub>Ar</sub>), 126.1 (2C<sub>Ar</sub>), 76.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 148.6 Hz, P-C-P), 55.0 (2xOCH<sub>3</sub>), 54.7 (2xOCH<sub>3</sub>).**

**(Dimethoxyphosphoryl)(phenyl)methyl dimethyl phosphate (39)****Yellowish oil**

According to a literature procedure <sup>76</sup>.

To a cooled solution of **37** (665 mg, 3.105 mmol, 1 eq) in toluene (3 mL) was added dimethyl phosphite (0.33 mL, 3.571 mmol, 1.1 eq) and *n*-Bu<sub>2</sub>NH (20 μL, 0.118 mmol, 3.8%). After a few minutes, a white solid appeared and the reaction was left to stir at room temperature overnight. The precipitate disappeared and concentration under reduced pressure afforded **39** as a yellowish oil. The crude product was quite clean and could be characterized without further purification.

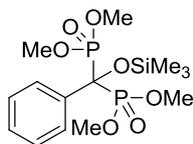
Literature-reported compound <sup>75</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 19.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>P1P2</sub> = 32.6 Hz, 1P<sub>1</sub>), 1.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>P1P2</sub> = 32.6 Hz, 1P<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.54-7.50 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.43-7.36 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.64-5.56 (m, CH), 3.76 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub> = 10.6 Hz, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub> = 11.6 Hz, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub> = 10.6 Hz, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub> = 11.6 Hz, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 133.0 (C<sub>qAr</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 74.2 (dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 172.0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.4 Hz, P-C-O-P), 54.2 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 5.6 Hz, 1xOCH<sub>3</sub>), 54.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 5.6 Hz, 1xOCH<sub>3</sub>), 53.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 5.6 Hz, 1xOCH<sub>3</sub>), 53.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 5.6 Hz, 1xOCH<sub>3</sub>).

**Tetramethyl 1- trimethylsilyloxy-1-phenylmethylene-1,1-bis(phosphonate) (40)**



**C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Si**

**M = 396.39 g.mol<sup>-1</sup>**

**Yellowish oil**

To a cooled solution of **37** (1.8 g, 8.4 mmol, 1 eq) in Et<sub>2</sub>O (20 mL), P(OMe)<sub>2</sub>(OSiMe<sub>3</sub>) (1.6 mL, 8.4 mmol, 1 eq) was added. The reaction was left stirring for 3h at room temperature while monitoring by <sup>31</sup>P NMR. After concentration under reduced pressure, the resulting residue was subjected to column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) to give **40** (2.43 g, 73%) as a yellowish oil.

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 18.41 (s, 2P)**

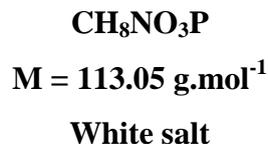
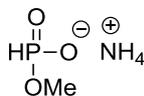
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.86-7.83 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.42-7.29 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 3.82-3.79 (m, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 3.66-3.63 (m, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 0.30 (s, 9H, TMS).**

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (2C<sub>Ar</sub>), 126.8 (2C<sub>Ar</sub>), 79.9 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 153.3 Hz, P-C-P), 54.3 (2xOCH<sub>3</sub>), 53.9 (2xOCH<sub>3</sub>), 2.0 (TMS).**

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 397 [M+H]<sup>+</sup>, 419 [M+Na]<sup>+</sup>**

**HRMS (Maldi): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 419.0815, found 419.0803**

## Ammonium methyl phosphonate



According to a literature procedure <sup>91</sup>.

At 0°C and in a 250 mL three neck flask equipped with a thermometer and a condenser, 81 mL of concentrated ammonia solution (25% aqueous) were added carefully over 30 min, to dimethyl phosphite (20.6 mL, 225 mmol). An exothermic reaction took place and the solution was therefore kept at room temperature using an ice bath. When the addition was complete, the mixture was set aside at room temperature for 6h. Concentration under reduced pressure by repeated co-evaporation with dry benzene (3 x 60 mL) afforded an amorphous white solid. The latter was washed with Et<sub>2</sub>O and filtered to give the expected product (25.15 g, 99%) as a white salt.

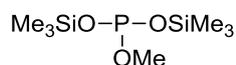
Literature-reported compound <sup>91</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O, 121.5 MHz): δ (ppm) 8.8 (s, 1P)**

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ (ppm) 6.61 (d, <sup>1</sup>J<sub>HP</sub> = 634.3 Hz, 1H, H-P), 3.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ (ppm) 50.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 3.1 Hz, OCH<sub>3</sub>).**

**Methyl bis(trimethylsilyl)phosphite (P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)**



**C<sub>7</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>PSi<sub>2</sub>**  
**M = 240.38 g.mol<sup>-1</sup>**  
**Colourless liquid**

According to a literature procedure <sup>91</sup>.

In a 250 mL three neck flask equipped with a condenser and a thermometer, the ammonium methyl phosphonate (10.3 g, 91.1 mmol, 1 eq) was refluxed in freshly opened HMDS (90.7 mL, 432.77 mmol, 4.8 eq) for 24h. Reaction evolution was monitored by <sup>31</sup>P NMR. Distillation under vacuum afforded the desired product (11.83 g, 54%) as a colourless liquid.

Literature-reported compound <sup>91</sup>.

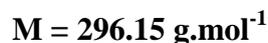
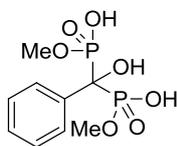
**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 117.9 (s, 1P)**

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 3.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9.8 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.16 (s, 18H, 2xTMS).**

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 46.0 (OCH<sub>3</sub>), 1.4 (TMS).**

**Bp (P = 2.6 mbar) : 36-38°C**

**[1-Hydroxy-(1-hydroxy-methoxy-phosphoryl)-2-phenyl-methyl]-phosphonic acid dimethyl ester (**42**)**



**White powder**

According to a literature procedure <sup>91</sup>.

At 0°C, P(OMe)(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.5 mL, 9.48 mmol, 2 eq) was added dropwise to benzoyl chloride (0.5 mL, 4.31 mmol, 1 eq). During the addition, the reaction was exothermic and the mixture became slightly milk-white. When addition was completed, reaction mixture was allowed to stand at room temperature for 3h. The evolution of the reaction was monitored by <sup>31</sup>P NMR. After hydrolysis with MeOH (15 mL) for 90 min, volatile fractions were evaporated under reduced pressure. The pure product **42** (1.3 g, 100%) was thus obtained as a white powder.

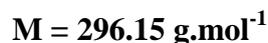
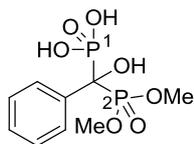
Literature-reported compound <sup>91</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 121.5 MHz): δ (ppm) 17.8 (s, 2P)**

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7.88-7.85 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.39-7.28 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 3.69-3.66 (m, 6H, OCH<sub>3</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz): δ (ppm) 136.8 (C<sub>qAr</sub>), 128.7 (3C<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C<sub>Ar</sub>), 77.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 150.5 Hz, P-C-P), 54.9 (2xOCH<sub>3</sub>).**

**(Dimethoxyphosphoryl)(hydroxy)(phenyl)methylphosphonic acid (43)**



**Colourless gel**

Modification from a literature procedure <sup>90</sup>.

To a cooled solution of **37** (734 mg, 3.427 mmol, 1 eq) in DCM (8 mL), P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1.145 mL, 3.427 mmol, 1 eq) was added. The reaction was left stirring for 3h at room temperature while monitoring by <sup>31</sup>P NMR. After hydrolysis with MeOH (10 mL) for 2h, volatile fractions were evaporated under reduced pressure to give **43** as a colourless gel. This product was obtained in a crude form without further purification.

Literature-reported compound <sup>90</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 19.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>P1P2</sub> = 40.2 Hz, 1P<sub>2</sub>), 15.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>P1P2</sub> = 40.2 Hz, 1P<sub>1</sub>).

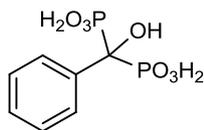
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm)** 7.88-7.85 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.39-7.27 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 3.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 10.6 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 10.5 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz): δ (ppm)** 136.8 (C<sub>qAr</sub>), 128.7 (3C<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C<sub>Ar</sub>), 77.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 150.0 Hz, P-C-P), 55.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7.7 Hz, OCH<sub>3</sub>), 55.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7.8 Hz, OCH<sub>3</sub>).

### General procedure GP1

A catecholborane solution (1 M solution in THF, 1.35 mL, 1.35 mmol, 1.1 equiv.) was added to neat carboxylic acid (1.23 mmol, 1 equiv.) under an argon atmosphere at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature until there was no more gas evolution. Then P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (770 mg, 2.58 mmol, 2.1 equiv.) was added without solvent, and stirring was going on for 16 h. Methanol (4 mL) was added and, after stirring for 1 h, the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in DCM until an oil formed at the bottom of the flask. This oil was dissolved in a minimum amount of solvent, followed by high dilution with Et<sub>2</sub>O (30 mL). A precipitate was obtained, separated, quickly washed with Et<sub>2</sub>O and finally dried to afford the pure product.

### 1-Hydroxy-1-phenylmethylen-1,1-bis(phosphonic acid) (**41**)



White hygroscopic powder

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from benzoic acid (150 mg, 1.23 mmol, 1 equiv.). It was purified by taking up the crude residue in DCM until an oil formed at the bottom of the flask. This oil was dissolved in a minimum amount of methanol and diluted with Et<sub>2</sub>O. Compound **41** (68% yield) was obtained as a white hygroscopic powder.

Literature-reported compound <sup>87</sup>.

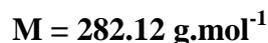
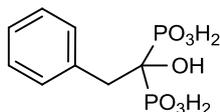
<sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O, 121.5 MHz): δ (ppm) 16.4 (s, 2P)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ (ppm) 7.65-7.62 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.32-7.22 (m, 3H<sub>Ar</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ (ppm) 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 128.1 (2C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 125.8 (2C<sub>Ar</sub>), 75.7 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 145.1 Hz, P-C-P).

HRMS (ESI): calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 266.9829, found 266.9836

**1-Hydroxy-2-phenylethylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (45)**



**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. Compound **45** (70% yield) was isolated as a colourless oil.

Literature-reported compound <sup>87</sup>.

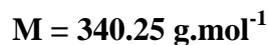
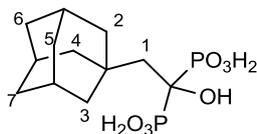
**<sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 20.0 (s, 2P)**

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.50-7.28 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.25-7.03 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 3.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 136.5 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 8.0 Hz, C<sub>qAr</sub>), 132.2 (2C<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Ar</sub>), 74.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 144.0 Hz, P-C-P), 39.1 (CH<sub>2</sub>).**

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 304.9962, found 304.9955

**2-(Adamant-1-yl)-1-hydroxyethylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (46)**



**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of DCM followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. Compound **46** (62% yield) was isolated as a colourless oil.

Literature-reported compound <sup>161</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 20.0 (s, 2P)**

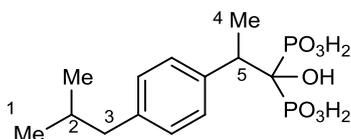
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 1.92 (t, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 15.0 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 1.89 (bs, 3H, 3xCH), 1.82 (bs, 6H, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 1.65 (bs, 6H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub> and H<sub>7</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 75.2 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 139.0 Hz, P-C-P), 45.6 (C<sub>1</sub>), 44.0 (CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 10.0 Hz, C<sub>qadam</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>).**

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 363.0744, found 363.0739

<sup>161</sup> Kotsikorou, E.; Song, Y.; Chan, J. M. W.; Faelens, S.; Tovian, Z.; Broderick, E.; Bakalara, N.; Docampo, R.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6128.

**1-Hydroxy-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (47)**



**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. Compound **47** (62% yield) was isolated as a colourless oil. Purification was also tested with success using low pressure reverse-phase chromatography (C18) with elution starting from 3% MeOH in water to 100% MeOH.

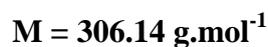
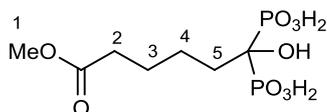
**<sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O, 121.5 MHz):** δ (ppm) 19.8 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>PP'</sub> = 33 Hz, 1P), 18.6 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>PP'</sub> = 33 Hz, 1P).

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz):** δ (ppm) 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 3.39 (m, 1H<sub>S</sub>), 2.13 (bs, 2H<sub>3</sub>), 1.54 (m, 1H<sub>2</sub>), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H<sub>4</sub>), 0.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2x3H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz):** δ (ppm) 140.0 (C<sub>qAr</sub>), 138.2 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 9.0 Hz, C<sub>qAr</sub>), 129.8 (2C<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C<sub>Ar</sub>), 76.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 142.0 Hz, P-C-P), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (C<sub>5</sub>), 29.7 (C<sub>2</sub>), 21.9 (2C<sub>1</sub>), 17.1 (C<sub>4</sub>).

**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 351.0770, found 351.0762

**1-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)pentylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (48)**



**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid. It was purified by dissolving the residue in a minimum amount of acetone followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. Compound **48** (70% yield) was isolated as a colourless oil along with a small amount of the corresponding acid.

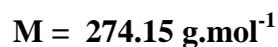
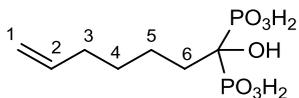
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 20.9 (s, 2P)**

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 3.57 (s, 3H<sub>1</sub>), 2.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.90-1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.40 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 173.3 (C<sub>qCO</sub>), 72.3 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 143.2 Hz, P-C-P), 51.2 (C<sub>1</sub>), 33.35(C<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>).**

**HRMS (ESI): calcd for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 305.0197, found 305.0211**

**6-Heptenylidene-1-hydroxy-1,1-bis(phosphonic acid) (49)**



**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. Compound **49** (72% yield) was isolated as a colourless oil.

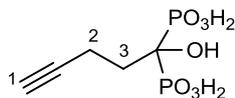
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 20.0 (s, 2P)**

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 5.81 (m, 1H<sub>2</sub>), 5.10-4.80 (m, 2H<sub>1</sub>), 1.99 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).**

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 139.0 (C<sub>2</sub>), 114.5 (C<sub>1</sub>), 72.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 138.0 Hz, P-C-P), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>).**

**HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 297.0275, found 297.0267**

**1-Hydroxy-4-pentylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (51)**



**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid. It was purified by precipitation after dissolving the residue in a minimum amount of acetone followed by a high dilution with Et<sub>2</sub>O. Compound **51** (78% yield) was isolated as a colourless oil.

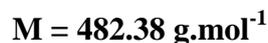
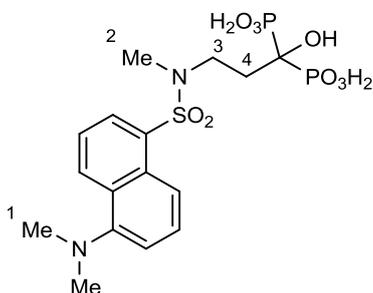
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 19.6 (s, 2P).**

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 2.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H<sub>1</sub>), 2.42-2.37 (m, 2H<sub>2</sub>), 2.15-1.99 (m, 2H<sub>3</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 84.8 (C<sub>q</sub>C=C<sub>1</sub>), 71.5 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 143.5 Hz, P-C-P), 70.8 (C<sub>1</sub>), 32.8 (C<sub>3</sub>), 12.9 (C<sub>2</sub>).**

**HRMS (ESI): calcd for C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 242.9829, found 242.9835**

**3-([(5-Dimethylamino)naphthyl-1-sulfonyl](methyl)amino)-1-hydroxypropylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (**52**)**



**White hygroscopic fluorescent powder**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 3.1 equiv. of catecholborane and 4.1 equiv. of  $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ . It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Compound **52** (86% yield) was isolated as a white hygroscopic fluorescent powder.

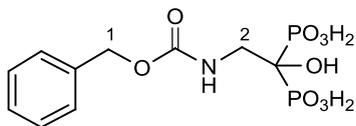
**$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 18.0 (s, 2P).**

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.37 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.05 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.67-7.50 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.30 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.62 (m,  $2\text{H}_3$ ), 2.79 (s,  $3\text{H}_2$ ), 2.74 (s,  $2 \times 3\text{H}_1$ ), 2.19 (m,  $2\text{H}_4$ ).**

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 74.1 (t,  $^1J_{\text{CP}} = 134.0$  Hz, P-C-P), 46.0 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 7.0$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 43.7 ( $2\text{C}_1$ ), 33.4 ( $\text{C}_4$ ), 33.0 ( $\text{C}_2$ ).**

**HRMS (ESI):** calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}_2\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  481.0605, found 481.0600

**2-[(Benzyloxycarbonyl)amino]ethylidene-1-hydroxy-1,1-bis(phosphonic acid) (53)**



**C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>9</sub>P<sub>2</sub>**

**M = 355.17 g.mol<sup>-1</sup>**

**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 2.1 equiv. of catecholborane and 3.1 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. It was purified by taking up the residue in DCM until an oil formed at the bottom of the flask. This oil was dissolved in a minimum amount of methanol and diluted with Et<sub>2</sub>O. Compound 53 (75% yield) was isolated as a colourless oil.

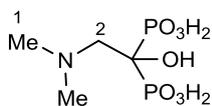
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm) 17.0 (s, 2P).**

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.42-7.25 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 5.01 (s, 2H<sub>1</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 2H<sub>2</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 156.1 (C<sub>qC=O</sub>), 137.1 (C<sub>qAr</sub>), 128.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (2C<sub>Ar</sub>), 71.3 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 143.0 Hz, P-C-P), 65.5 (C<sub>1</sub>), 44.1 (C<sub>2</sub>).**

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>9</sub>P<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 378.0125, found 378.0120

**2-(Dimethylamino)-1-hydroxyethylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (55)**



**White hygroscopic powder**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 2.1 equiv. of catecholborane and 3.1 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. The final product **55** (50% yield) was isolated as a white hygroscopic powder.

Literature-reported compound <sup>76</sup>.

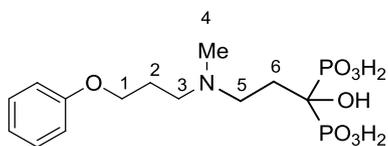
**<sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O, 121.5 MHz): δ (ppm) 14.2 (s, 2P).**

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ (ppm) 3.58 (t, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.99 (s, 6H<sub>1</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ (ppm) 71.3 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 135.7 Hz, P-C-P), 61.0 (C<sub>2</sub>), 46.2 (2C<sub>1</sub>).**

**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>4</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 248.0094, found 248.0067

**1-Hydroxy-3-[(methyl)(3-phenoxypropyl)amino]propylidene-1,1-bis(phosphonic acid)**  
**(56)**



White hygroscopic powder

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 2.1 equiv. of catecholborane and 3.1 equiv. of  $P(\text{OSiMe}_3)_3$ . It was purified by dissolving the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The final product **56** (85% yield) was isolated as a white hygroscopic powder.

Literature-reported compound <sup>19</sup>.

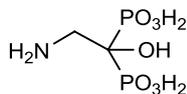
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 121.5 MHz):**  $\delta$  (ppm) 19.0 (s, 2P).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 6.97-6.80 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 3.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.55-3.00 (m, 2H<sub>3</sub> and 2H<sub>5</sub>), 2.74 (s, 3H<sub>4</sub>), 2.23 (m, 2H<sub>6</sub>), 2.06 (m, 2H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  (ppm) 158.9 (C<sub>qAr</sub>), 130.2 (2C<sub>Ar</sub>), 121.6 (C<sub>Ar</sub>), 115.2 (2C<sub>Ar</sub>), 72.3 (t,  $^1J_{CP} = 136.0$  Hz, P-C-P), 65.5 (C<sub>1</sub>), 54.3 (C<sub>3</sub>), 53.4 (C<sub>5</sub>), 40.4 (C<sub>4</sub>), 28.3 (C<sub>6</sub>), 24.4 (C<sub>2</sub>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for  $C_{13}H_{23}NO_8P_2$   $[M+H]^+$  384.0983, found 384.0979

**2-Amino-1-hydroxyethylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (57)**



$$M = 221,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**White hygroscopic powder**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 3.1 equiv. of catecholborane and 4.1 equiv. of  $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ . It was purified by dissolving the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The final product **57** (80% yield) was isolated as a white hygroscopic powder.

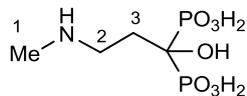
Literature-reported compound <sup>76</sup>.

**$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 18.0 (s, 2P).**

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 2.84 (t,  $^3J_{\text{HP}} = 12.0$  Hz,  $2\text{H}_{\text{CH}_2}$ ).**

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 75.9 (t,  $^1J_{\text{CP}} = 133.0$  Hz, P-C-P), 46.0 ( $\text{C}_{\text{CH}_2}$ ).**

**1-Hydroxy-3-(methylamino)propylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (58)**



**White hygroscopic powder**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 2.1 equiv. of catecholborane and 3.1 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. The final product **58** (73% yield) was isolated as a white hygroscopic powder.

Literature-reported compound <sup>162</sup>.

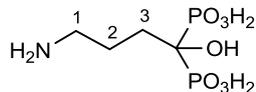
**<sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O, 121.5 MHz): δ (ppm) 18.0 (s, 2P).**

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ (ppm) 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.69 (bs, 3H<sub>1</sub>), 2.31 (m, 2H<sub>3</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ (ppm) 70.3 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 141.0 Hz, P-C-P), 43.8 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 7.0 Hz, C<sub>2</sub>), 31.1 (C<sub>3</sub>), 27.6 (C<sub>1</sub>).**

<sup>162</sup> Martin de Rosales, R. T.; Tavaré, R.; Paul, R. L.; Jauregui-Osoro, M.; Protti, A.; Gllaria, A.; Varma, G.; Szanda, I.; Blower, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5509.

**4-Amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (Alendronate) (7)**



**White hygroscopic powder**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid, with 3.1 equiv. of catecholborane and 4.1 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. It was purified by taking up the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. The final product **7** (51% yield) was isolated as a white hygroscopic powder.

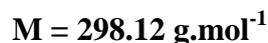
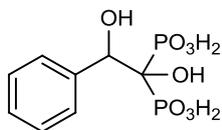
Literature-reported compound <sup>19</sup>.

**<sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O, 121.5 MHz): δ (ppm) 18.0 (s, 2P).**

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ (ppm) 3.03 (m, 2H<sub>1</sub>), 2.20-1.70 (m, 2H<sub>2</sub> and 2H<sub>3</sub>).**

**<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ (ppm) 73.1 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 139.0 Hz, P-C-P), 39.8, 30.5, 22.0.**

**1,2-Dihydroxy-2-phenylethylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (61)**



**White hygroscopic solid**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding racemic carboxylic acid, with 2.1 equiv. of catecholborane and 3.1 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. It was purified by dissolving the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with Et<sub>2</sub>O. The final product **61** (69% yield) was isolated as a white hygroscopic solid.

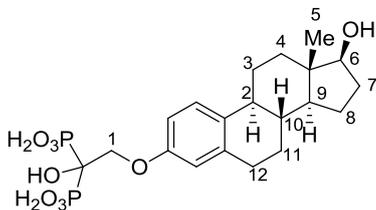
**<sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 121.5 MHz): δ (ppm)** 20.0 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 25 Hz, 1P), 19.0 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>PP</sub> = 25 Hz, 1P).

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ (ppm)** 7.60-7.48 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.42-7.25 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HP'</sub> = 6.0 Hz, 1H<sub>C $\underline{H}$ (OH)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz): δ (ppm)** 141.3 (C<sub>qAr</sub>), 130.2 (2C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C<sub>Ar</sub>), 77.8 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 135.0 Hz, P-C-P), 76.2 (C<sub>C $\underline{H}$ (OH)</sub>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 320.9911, found 320.9909

**1-Hydroxy-2-[(17 $\beta$ )-17-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3-yloxy]ethylidene-1,1-bis(phosphonic acid) (**62**)**



White hygroscopic solid

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid <sup>163</sup>, with 2.1 equiv. of catecholborane and 3.1 equiv. of  $P(\text{OSiMe}_3)_3$ . It was purified by dissolving the residue in a minimum amount of methanol followed by dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The final product **62** (78% yield) was isolated as a white hygroscopic solid. Purification was also tested with success using low pressure reverse-phase chromatography (C18) with elution starting from 3% MeOH in water to 100% MeOH.

<sup>31</sup>P NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 16.0 (s, 2P)

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $1H_{\text{Ar}}$ ), 6.90-6.75 (m,  $2H_{\text{Ar}}$ ), 4.33 (t,  $^3J_{\text{HP}} = 9.0$  Hz,  $2H_1$ ), 3.66 (t,  $J = 9.0$  Hz,  $1H_6$ ), 2.78 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50-1.06 (m, 7H), 0.68 (s,  $3H_5$ ).

<sup>13</sup>C NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 156.7, 138.7, 133.5, 126.6, 115.0, 112.7, 81.5, 74.0 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 132.0$  Hz, P-C-P), 70.5, 49.2, 43.3, 42.7, 38.4, 36.2, 29., 28.9, 26.6, 25.9, 22.5, 10.6.

HRMS (ESI): calcd for  $C_{20}H_{30}O_9P_2$   $[M-H]^-$  475.1287, found 475.1281

<sup>163</sup> Sansiaume, E.; Ricoux, R.; Gori, D.; Mahy, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1593.

### III. Total synthesis of “bifunctional molecules”

#### General procedure GP2

To a solution of **164** (3 g, 24.17 mmol, 1 eq) in a mixture of CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (18 mL, 9:1) at room temperature, was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.67 g, 26.59 mmol, 1.1 eq). After stirring for 10 min, alkyl bromide (72.51 mmol, 3 eq) was introduced and the reaction mixture was heated at 75°C and stirred for 24h. After cooling to room temperature and dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic layer was washed with brine (3x), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

#### General procedure GP3

To a solution of DCC (2.32 g, 11.23 mmol, 1.2 eq) in dry DCM (80 mL) at room temperature, was added the commercial ibuprofen (1.93 g, 9.36 mmol, 1 eq). The mixture became milk-white. After stirring during 15 min, the alcohol or the amine (11.23 mmol, 1.2 eq) and DMAP (2.35 mL of a freshly prepared 0.2 M solution of DMAP in dry DCM, 0.47 mmol, 0.05 eq) were successively added. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was diluted with DCM. The organic layer was washed with water (3x), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

#### General procedure GP4

To a solution of a primary alcohol (2.53 mmol, 1 eq) in DMF (25 mL), was added DIPEA (1.045 mL, 6.32 mmol, 2.5 eq) at -10°C under argon atmosphere. After stirring for 10 min, methanesulfonyl chloride (390 µL, 5.07 mmol, 2 eq) was introduced and the reaction was going on 2h at -10°C. This solution was then added dropwise via cannula to methylamine (17.7 mL of a solution 2M in THF, 35.42 mmol, 14 eq) previously cooled down to -20°C. After stirring for 4h while cooling to -10°C and then for 2h at room temperature, the mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was then washed several times with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on neutral alumina.

### General procedure GP5

HCl (4 mL of a 2N solution in Et<sub>2</sub>O, 7.92 mmol, 30 eq) was added to the *tert*-butyl ester (0.264 mmol, 1 eq) at room temperature under argon atmosphere. After completion of the reaction (3-7h), the mixture was concentrated under reduced pressure. Several Co-evaporations with Et<sub>2</sub>O were necessary to eliminate residual HCl. A white salt was thus obtained. It was then purified by column chromatography on silica gel.

### General procedure GP6

To a solution of *tert*-butyl ester (0.67 mmol, 1 eq) in DCM (3 mL), was added TFA (1.5 mL, 20.13 mmol, 30 eq) at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 4h before being concentrated under reduced pressure. Several Co-evaporations with DCM were necessary to get rid of residual TFA. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

### General procedure GP7

A solution of alkene (0.97 mmol, 1 eq) in DCM/MeOH (50 mL, 15:1) at -78°C, was stirred through an argon flow during 15 min. It was then ozonized until a blue colour persisted. The mixture was flushed again with argon until complete disappearance of the colour. Me<sub>2</sub>S (2.15 mL, 29.1 mmol, 30 eq) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. After concentration *in vacuo*, the oil was dissolved in DCM and the organic layer was washed with brine (3x), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

### General procedure GP8

To a solution of aldehyde (1.91 mmol, 1 eq) in *tert*-butanol (40 mL), 2-methyl-2-butene (9.5 mL, 89.77 mmol, 47 eq) was added at room temperature under argon atmosphere. NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.6 g, 13.37 mmol, 7 eq) and NaClO<sub>2</sub> (1.945 g, 17.2 mmol, 9 eq) were dissolved in H<sub>2</sub>O. The resulting aqueous solution was introduced in small portions to the reaction mixture which became yellow during the addition (initially colourless). This colour disappeared a few minutes later. After stirring overnight, the reaction mixture was concentrated to get rid of volatile compounds. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x). The organic layer was washed with brine, dried over

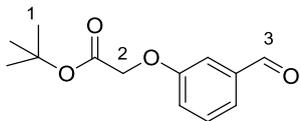
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

### **General procedure GP9**

Alkyne (0.97 mmol, 1 eq) and azide (1.07 mmol, 1.1 eq) were suspended in a 4:1 mixture of *tert*-butyl alcohol and water (4 mL). The solution was degassed for 15 min and CuSO<sub>4</sub> (0.05 mmol, 50 μL of freshly prepared 1M solution in water, 0.05 eq) was added, followed by sodium L-ascorbate (0.3 mmol, 145 μL of freshly prepared 2M solution in water, 0.3 eq). The heterogeneous mixture was stirred vigorously for 24h, until TLC analysis indicated complete consumption of the alkyne. The reaction mixture was diluted with brine (15 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x15 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

### **General procedure GP10**

To a solution of tetramethyl hydroxy-bisphosphonate (0.39 mmol, 1 eq) in DCM (4 mL), was added TMSBr (2.32 mmol, 6 eq). After stirring for 5h at room temperature, volatile fractions were eliminated by concentration *in vacuo*. MeOH (4 mL) was added to the isolated silylated intermediate and the solution was stirred for 2h at room temperature. After concentration under reduced pressure and drying under vacuum, the desired product was obtained in a quantitative yield with no need to any further purification.

***tert*-Butyl 2-(3-formylphenoxy)acetate (171)**

$$M = 236.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**White crystals**

To a solution of 3-hydroxybenzaldehyde (518 mg, 4.24 mmol, 1 eq) in DMF (9 mL), was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (703 mg, 5.09 mmol, 1.2 eq) at room temperature. After 15 min of stirring, *tert*-butyl bromoacetate (750  $\mu\text{L}$ , 5.09 mmol, 1.2 eq) was introduced at  $0^\circ\text{C}$  and the mixture was allowed to warm at room temperature during 2h. After completion of the reaction (TLC monitoring) and dilution with ethyl acetate, the organic phase was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 98:2) gave 171 (952 mg, 95%) as white crystals.

Literature-reported compound <sup>164</sup>.

**TLC** :  $R_f$  0.45 (DCM)

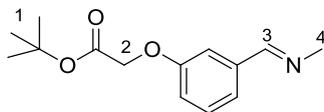
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 9.97 (s,  $1\text{H}_3$ ), 7.52-7.44 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (m,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24-7.20 (m,  $1\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.59 (s,  $2\text{H}_2$ ), 1.49 (s,  $3 \times 3\text{H}_1$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 191.9 ( $\text{C}_3$ ), 167.6 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ ), 158.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 130.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 112.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 82.8 ( $\text{C}_{\text{q-*t*-Bu}}$ ), 65.7 ( $\text{C}_2$ ), 28.1 ( $3\text{C}_1$ ).

**MS** ( $\text{CI}^+$ ):  $m/z = 254$  [ $\text{M} + \text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>

<sup>164</sup> Dixon, S.; Ziebart, K. T.; He, Z.; Jeddelloh, M.; Yoo, C. L.; Wang, X.; Lehman, A.; Lam, K. S.; Toney, M. D.; Kurth, M. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7413.

***tert*-Butyl 2-(3-((methylimino)methyl)phenoxy)acetate (172)**



**C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>**

**M = 249.31 g.mol<sup>-1</sup>**

**Yellow oil**

MeNH<sub>2</sub> (1.35 mL of a solution 2M in THF, 2.68 mmol, 3 eq) was added to 171 (211 mg, 0.89 mmol, 1 eq) at -20°C. The resulting reaction mixture was then stirred for 4h while maintaining the temperature between -20°C and -5°C. After warming to room temperature, concentration under reduced pressure gave 172 (222 mg, 100%) as a yellow oil.

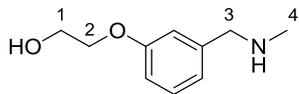
**TLC** : R<sub>f</sub> 0.45 (DCM)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm)** 8.22 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H<sub>3</sub>), 7.33-7.25 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.00-6.97 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 4.55 (s, 2H<sub>2</sub>), 3.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H<sub>4</sub>), 1.48 (s, 3x3H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm)** 167.9 (C<sub>qC=O</sub>), 162.0 (C<sub>3</sub>), 158.3 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 121.9 (C<sub>Ar</sub>), 117.8 (C<sub>Ar</sub>), 112.4 (C<sub>Ar</sub>), 82.4 (C<sub>q<sub>t</sub>-Bu</sub>), 65.8 (C<sub>2</sub>), 48.1 (C<sub>4</sub>), 28.1 (3C<sub>1</sub>).

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>**

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 250.1438, found 250.1428

**2-(3-((Methylamino)methyl)phenoxy)ethanol (173)**

$$M = 181.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**Yellow oil**

To a solution of **172** (937 mg, 3.76 mmol, 1 eq) in EtOH (6 mL), NaBH<sub>4</sub> (142 mg, 3.76 mmol, 1 eq) was cautiously added in small portions at 0°C under argon. The mixture was stirred at 0°C for 1h. After completion of the reaction (TLC monitoring), a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was stirred for 30 min until the H<sub>2</sub> emission stopped. It was then diluted with Et<sub>2</sub>O and the two layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Concentration under reduced pressure afforded crude **166** (299 mg) in an approximate yield of 32%. The aqueous layer was extracted with DCM. The resulting organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to furnish crude **173** (347 mg) in an approximate yield of 51% as a yellow oil.

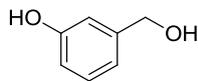
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.21 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.89-6.86 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.80-6.77 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 4.04 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 3.88 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.69 (s, 2H<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  (ppm) 159.0 (C<sub>qAr</sub>), 141.8 (C<sub>qAr</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 120.8 (C<sub>Ar</sub>), 114.3 (C<sub>Ar</sub>), 113.3 (C<sub>Ar</sub>), 69.5 (C<sub>2</sub>), 61.0 (C<sub>1</sub>), 55.6 (C<sub>3</sub>), 35.6 (C<sub>4</sub>).

**MS (CI<sup>+</sup>):**  $m/z = 182$  [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 182.1176, found 182.1168

**3-Hydroxybenzyl alcohol (164)**



**Brown crystals**

To a solution of 3-hydroxybenzaldehyde (5 g, 40.94 mmol, 1 eq) in EtOH (25 mL), NaBH<sub>4</sub> (774 mg, 20.47 mmol, 0.5 eq) was cautiously added in small portions at 0°C under argon. The mixture was stirred at 0°C for 1h. A 2N solution of HCl was then added stepwise until pH= 3. After stirring for 10 min, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added to obtain a neutral solution (pH= 7). The mixture was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and subjected to vacuum filtration. Concentration under reduced pressure gave compound **164** (5.06 g, 100%) as a viscous brown oil which crystallized gradually to afford brown crystals.

Literature-reported compound <sup>165</sup>.

**TLC:** R<sub>f</sub> 0.27 (DCM/MeOH 95:5).

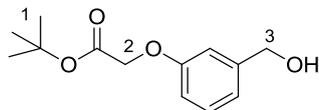
**<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ (ppm) 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.80 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.70 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 4.53 (s, 2H<sub>CH2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (MeOD, 75 MHz):** δ (ppm) 158.3 (C<sub>qAr</sub>), 144.1 (C<sub>qAr</sub>), 130.3 (C<sub>Ar</sub>), 119.1 (C<sub>Ar</sub>), 115.1 (C<sub>Ar</sub>), 114.7 (C<sub>Ar</sub>), 65.1 (C<sub>CH2</sub>).

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 142 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

<sup>165</sup> Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122.

***tert*-Butyl 2-(3-(hydroxymethyl)phenoxy)acetate (**165**)**



**White powder**

To a solution of **164** (1.00 g, 8.13 mmol, 1 eq) in DMF (17 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35 g, 9.76 mmol, 1.2 eq) was added at room temperature and the mixture was stirred for 45 min. *tert*-Butyl bromoacetate (1.44 mL, 9.76 mmol, 1.2 eq) was then introduced and stirring was continued in the same conditions for 36h. After dilution with ethyl acetate, the organic phase was washed several times with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) gave **165** (1.70 g, 88%) as a white powder.

Literature-reported compound <sup>166</sup>.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.61 (DCM/MeOH 95:5).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.95-6.89 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.80 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 4.61 (s, 2H<sub>3</sub>), 4.49 (s, 2H<sub>2</sub>), 2.32 (s, 1H<sub>OH</sub>), 1.48 (s, 3x3H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 168.2 (C<sub>qC=O</sub>), 158.1 (C<sub>qAr</sub>), 142.9 (C<sub>qAr</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 120.0 (C<sub>Ar</sub>), 113.8 (C<sub>Ar</sub>), 113.0 (C<sub>Ar</sub>), 82.5 (C<sub>q<sub>t</sub>-Bu</sub>), 65.7 (C<sub>2</sub>), 65.0 (C<sub>3</sub>), 28.1 (3C<sub>1</sub>).

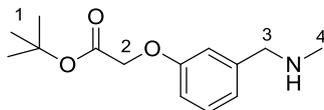
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3511, 2997, 2981, 1731, 1603, 1246, 1146, 1069.

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 256 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 261.1097, found 261.1086

<sup>166</sup> Klaikherd, A.; Sandanaraj, B. S.; Vutukuri, D. R.; Thayumanavan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9231.

***tert*-Butyl 2-(3-((methylamino)methyl)phenoxy)acetate (**166**)**



**Yellow oil**

The title compound was prepared according to **GP4**, from **165** (1.51 g, 6.33 mmol). Column chromatography on neutral alumina (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **166** (1.06 g, 67%) as a yellow oil.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.60 (DCM/MeOH 95:5 on neutral alumina plate).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.94-6.88 (m 2H<sub>Ar</sub>), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 4.51 (s, 2H<sub>2</sub>), 3.72 (s, 2H<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3H<sub>4</sub>), 1.90 (bs, 1H<sub>NH</sub>), 1.48 (s, 3x3H<sub>1</sub>).

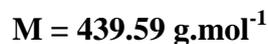
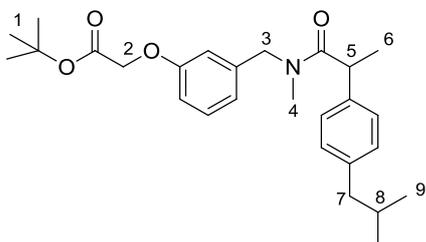
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 168.1 (C<sub>qC=O</sub>), 158.1 (C<sub>qAr</sub>), 141.7 (C<sub>qAr</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 (C<sub>Ar</sub>), 114.4 (C<sub>Ar</sub>), 113.2 (C<sub>Ar</sub>), 82.3 (C<sub>q<sub>t</sub>-Bu</sub>), 65.7 (C<sub>2</sub>), 55.8 (C<sub>3</sub>), 35.9 (C<sub>4</sub>), 28.1 (3C<sub>1</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3330, 2977, 2933, 1755, 1488, 1369, 1225, 1153.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 252 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 252.1594, found 252.1587

***tert*-Butyl 2-(3-((2-(4-isobutylphenyl)-*N*-methylpropanamido)methyl)phenoxy)acetate  
(**167**)**



Very viscous colourless oil

The title compound was prepared according to the general procedure **GP3**, from **166** (476 mg, 1.89 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 99:1) afforded **167** (622 mg, 90%) as a viscous colourless oil.

**TLC** :  $R_f$  0.68 (DCM/MeOH 97.5 :2.5)

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm) 7.23-7.14 (m,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.11-7.06 (m,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.77-6.53 (m,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.56 and 4.42 (2AB systems,  $J_{AB} = 14.8$  and  $16.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 53.1$  and  $90.2$  Hz,  $2\times 2\text{H}_3$ ), 4.45 and 4.43 (2s,  $2\times 2\text{H}_2$ ), 3.89 and 3.83 (2q,  $J = 6.8$  Hz,  $2\times 1\text{H}_5$ ), 2.90 and 2.78 (2s,  $2\times 3\text{H}_4$ ), 2.44 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $2\text{H}_7$ ), 1.84 (nonpt,  $J = 6.7$  Hz,  $1\text{H}_8$ ), 1.50 (s,  $3\times 3\text{H}_1$ ), 1.47 and 1.44 (2d,  $J = 7.0$  Hz,  $2\times 3\text{H}_6$ ), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2\times 3\text{H}_9$ ).

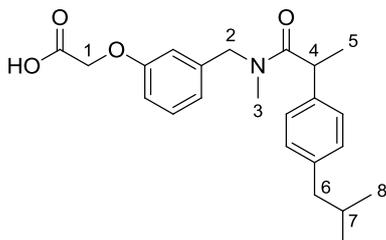
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm) 174.4 and 174.1 ( $\text{C}_{\text{qNHCO}}$ ), 168.0 and 167.9 ( $\text{C}_{\text{qCOOtBu}}$ ), 158.4 and 158.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.3 and 140.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.4 and 139.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.0 and 138.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 and 127.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.1 and 119.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.8 and 113.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.5 and 112.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 82.5 and 82.4 ( $\text{C}_{\text{q-}t\text{-Bu}}$ ), 65.6 and 65.5 ( $\text{C}_2$ ), 52.9 and 51.1 ( $\text{C}_3$ ), 45.1 ( $\text{C}_7$ ), 43.1 and 42.8 ( $\text{C}_5$ ), 34.8 and 34.2 ( $\text{C}_4$ ), 30.2 ( $\text{C}_8$ ), 28.1 ( $3\text{C}_1$ ), 22.5 ( $2\text{C}_9$ ), 21.2 and 20.9 ( $\text{C}_6$ ).

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2929, 1754, 1647, 1453, 1224, 1151.

**MS** ( $\text{CI}^+$ ):  $m/z = 440$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ;  $457$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$

**HRMS** (Maldi): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  462.2615, found 462.2606

**2-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)-N-methylpropanamido)methyl)phenoxy)acetic acid (168)**



**C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>**

**M = 383.48 g.mol<sup>-1</sup>**

**White/brown crystals**

The title compound was prepared according to the general procedure **GP6**, from **167** (295 mg, 0.67 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 90 :10) gave **168** (260 mg, 100%) as white/brown crystals.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.31 (DCM/MeOH 90 :10)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, two rotamers):** δ (ppm) 8.78 (bs, 1H<sub>CO<sub>2</sub>H</sub>), 7.21-7.05 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 6.80-6.57 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.61-4.24 (m, 2H<sub>1</sub> and 2H<sub>2</sub>), 3.88 and 3.82 (2q, *J* = 6.8 Hz, 2x1H<sub>4</sub>), 2.89 and 2.80 (2s, 2x3H<sub>3</sub>), 2.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H<sub>6</sub>), 1.82 (nonpt, *J* = 6.7 Hz, 1H<sub>7</sub>), 1.44 and 1.42 (2d, *J* = 7.0 Hz, 2x3H<sub>5</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 2x3H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, two rotamers):** δ (ppm) 175.4 and 175.0 (C<sub>qCO<sub>2</sub>H</sub>), 172.6 and 172.3 (C<sub>qCONH</sub>), 158.3 and 158.0 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 and 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 139.0 and 138.9 (C<sub>qAr</sub>), 138.5 and 138.4 (C<sub>qAr</sub>), 130.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.8 and 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 127.2 and 127.1 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 and 119.9 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 and 112.8 (C<sub>Ar</sub>), 65.3 (C<sub>1</sub>), 53.1 and 51.6 (C<sub>2</sub>), 45.1 (C<sub>6</sub>), 43.3 and 43.0 (C<sub>4</sub>), 35.3 and 34.6 (C<sub>3</sub>), 30.3 (C<sub>7</sub>), 22.5 (2C<sub>8</sub>), 20.9 and 20.6 (C<sub>5</sub>).

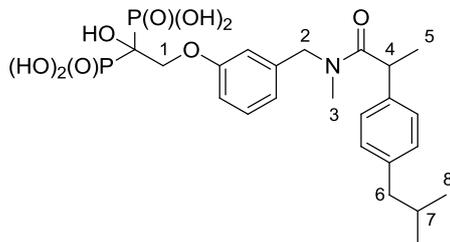
**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3400, 2956, 2931, 1696, 1611, 1491, 1452, 1208, 1141.

**Mp** = 115-118°C

**MS (CI<sup>+</sup>)**: m/z = 384 [M+H]<sup>+</sup>; 401 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi)**: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 384.2169, found 384.2177

**1-Hydroxy-2-(3-((2-(4-isobutylphenyl)-N-methylpropanamido)methyl)phenoxy)ethan-1,1-bis(phosphonic acid) (**156**)**



White hygroscopic powder

To a solution of **168** (164 mg, 0.43 mmol, 1 eq) in freshly distilled DCM (5 mL),  $\text{SOCl}_2$  (35  $\mu\text{L}$ , 0.52 mmol, 1.2 eq) was added and the resulting reaction mixture was heated to reflux during 1 h. After concentration under reduced pressure, analysis with  $^1\text{H}$  NMR showed the formation of 70% of the expected acid chloride. The crude residue was immediately involved in the next step without any further purification.

$\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$  (330  $\mu\text{L}$ , 0.99 mmol, 2.3 eq) was introduced to the neat residue under an argon atmosphere at room temperature. The mixture was stirred for 5 h at the same temperature. Then, MeOH (2 mL) was added and stirring was continued for 2 h. After concentration *in vacuo*, the crude residue was taken up in DCM until an oil formed at the bottom of the flask. This oil was washed several times with DCM and dissolved in a minimum amount of MeOH then highly diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . A precipitate was obtained and dried to afford **156** (33 mg, 15%) as a white hygroscopic powder.

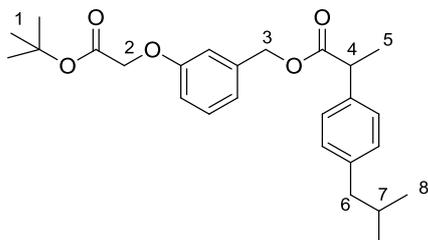
**$^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 17.7 (s, 2P)**

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm) 7.20-7.07 (m,  $5\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.81-6.50 (m,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.49 and 4.47 (2AB systems,  $J_{\text{AB}} = 16.8$  and  $15.6$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 112.5$  and  $15.6$  Hz,  $2\times 2\text{H}_2$ ), 4.27 (t,  $J_{\text{HP}} = 10.3$  Hz,  $2\text{H}_1$ ), 4.06 and 3.97 (2q,  $J = 6.7$  Hz,  $2\times 1\text{H}_4$ ), 2.77 (2s,  $2\times 3\text{H}_3$ ), 2.40 and 2.39 (2d,  $J = 7.0$  Hz,  $2\times 2\text{H}_6$ ), 1.84-1.76 (m,  $1\text{H}_7$ ), 1.31 and 1.28 (2d,  $J = 6.8$  Hz,  $2\times 3\text{H}_5$ ), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2\times 3\text{H}_8$ ).**

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm) 173.4 and 173.2 ( $\text{C}_{\text{qCONMe}}$ ), 159.1 and 158.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.5 and 139.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.2 and 138.8 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 129.5 and 129.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 and 126.9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 119.6 and 118.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.1 and 113.5 and 113.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 72.7 (t,  $^1J_{\text{CP}} = 139.0$  Hz, P-C-P), 69.6 ( $\text{C}_1$ ), 52.1 and 50.2 ( $\text{C}_2$ ), 44.2 ( $\text{C}_6$ ), 41.4 and 41.1 ( $\text{C}_4$ ), 34.6 and 33.6 ( $\text{C}_3$ ), 29.6 ( $\text{C}_7$ ), 22.2 ( $2\text{C}_8$ ), 20.9 and 20.7 ( $\text{C}_5$ ).**

**HRMS (ESI $^+$ ):** calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_9\text{P}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  530.1703, found 530.1695

**3-(2-*tert*-Butoxy-2-oxoethoxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (**169**)**



$M = 426.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellowish oil

The title compound was prepared according to the general procedure **GP3**, from **165** (981 mg, 4.11 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM) afforded **169** (1.26 g, 86%) as a yellowish oil.

**TLC** :  $R_f$  0.59 (DCM).

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.22-7.17 (m, 3 $H_{\text{Ar}}$ ), 7.10-7.07 (m, 2 $H_{\text{Ar}}$ ), 6.84-6.78 (m, 3 $H_{\text{Ar}}$ ), 5.05 (AB system,  $J_{\text{AB}} = 12.7 \text{ Hz}$ ,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 16.3 \text{ Hz}$ , 2 $H_3$ ), 4.45 (s, 2 $H_2$ ), 3.74 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1 $H_4$ ), 2.44 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 $H_6$ ), 1.84 (nonpt,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1 $H_7$ ), 1.50 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3 $H_5$ ), 1.48 (s, 3x3 $H_1$ ), 0.89 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2x3 $H_8$ ).

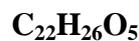
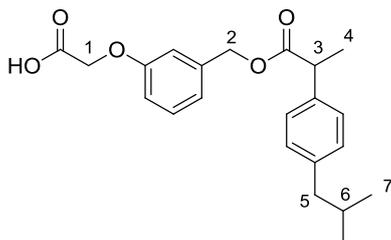
**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 174.4 ( $\text{C}_{\text{qOCOCH(Me)}}$ ), 167.9 ( $\text{C}_{\text{qCOOtBu}}$ ), 158.0 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.3 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 82.3 ( $\text{C}_{\text{q}t\text{-Bu}}$ ), 66.0 ( $\text{C}_3$ ), 65.6 ( $\text{C}_2$ ), 45.2 ( $\text{C}_4$ ), 45.1 ( $\text{C}_6$ ), 30.2 ( $\text{C}_7$ ), 28.1 (3 $\text{C}_1$ ), 22.4 (2 $\text{C}_8$ ), 18.5 ( $\text{C}_5$ ).

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2955, 2868, 1755, 1736, 1454, 1368, 1224, 1153.

**MS ( $\text{CI}^+$ ):**  $m/z = 444$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$

**HRMS (Maldi):** calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  449.2298, found 449.2301

**2-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)acetic acid (170)**



$M = 370.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless gel

The title compound was prepared according to the general procedure **GP6**, from **169** (733 mg, 1.72 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 90:10) gave **170** (640 mg, 100%) as a colourless gel.

**TLC** :  $R_f$  0.31 (DCM/MeOH 90:10)

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm)** 9.75 (bs, 1H<sub>CO<sub>2</sub>H</sub>), 7.18-7.11 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.07-7.05 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.81-6.75 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.00 (AB system,  $J_{AB} = 12.8$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 21.7$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 4.47 (s, 2H<sub>1</sub>), 3.71 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 2.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>5</sub>), 1.82 (nonpt,  $J = 6.8$  Hz, 1H<sub>6</sub>), 1.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H<sub>4</sub>), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2x3H<sub>7</sub>).

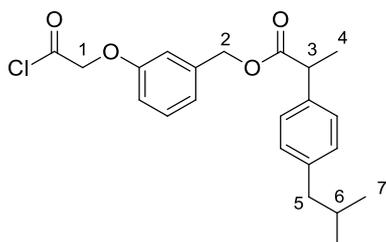
**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm)** 174.7 (C<sub>qCO<sub>2</sub>H</sub>+C<sub>qOCOCH(Me)</sub>), 157.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.7 (C<sub>qAr</sub>), 138.0 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 129.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 121.3 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (C<sub>Ar</sub>), 114.4 (C<sub>Ar</sub>), 66.0 (C<sub>2</sub>), 65.7 (C<sub>1</sub>), 45.2 (C<sub>3</sub>), 45.1 (C<sub>5</sub>), 30.3 (C<sub>6</sub>), 22.5 (2C<sub>7</sub>), 18.5 (C<sub>4</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3188, 2953, 2931, 2867, 1736, 1589, 1453, 1237, 1161.

**MS (CI<sup>+</sup>):**  $m/z = 388$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 393.1672, found 393.1654

**3-(2-Chloro-2-oxoethoxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (175)**



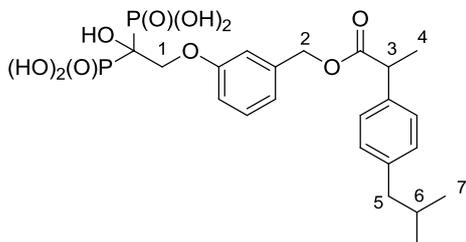
**Brownish oil**

To a solution of 170 (150 mg, 0.40 mmol, 1 eq) in freshly distilled DCM (5 mL), SOCl<sub>2</sub> (35 μL, 0.48 mmol, 1.2 eq) was added and the resulting reaction mixture was heated to reflux during 5h. Concentration under reduced pressure afforded 175 (160 mg, 100% conversion in <sup>1</sup>H NMR) as a brownish oil. This product was immediately involved in the next step without any further purification.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.26-7.19 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.11-7.08 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.90 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.76 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 5.08 (s, 2H<sub>2</sub>), 4.88 (s, 2H<sub>1</sub>), 3.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H<sub>3</sub>), 2.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H<sub>5</sub>), 1.85 (nonpt, *J* = 6.7 Hz, 1H<sub>6</sub>), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H<sub>4</sub>), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 2x3H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 174.6 (C<sub>qOCO</sub>), 170.2 (C<sub>qCOCl</sub>), 157.1 (C<sub>qAr</sub>), 140.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.3 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 122.0 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 (C<sub>Ar</sub>), 72.6 (C<sub>1</sub>), 65.8 (C<sub>2</sub>), 45.2 (C<sub>3</sub>), 45.1 (C<sub>5</sub>), 30.3 (C<sub>6</sub>), 22.5 (2C<sub>7</sub>), 18.5 (C<sub>4</sub>).

**1-Hydroxy-2-(3-((2-(4-isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)ethan-1,1-bis(phosphonic acid) (157)**



Beige hygroscopic powder

P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (335 μL, 1 mmol, 2.5 eq) was added to neat **175** (160 mg, 0.40 mmol, 1 eq) under an argon atmosphere at room temperature. The mixture was stirred for 14 h at the same temperature. Then, MeOH (2 mL) was introduced and stirring was continued for 2 h. After concentration *in vacuo*, the crude residue was dissolved in a minimum amount of Et<sub>2</sub>O followed by high dilution with PE. A colourless oil was obtained, which was taken up in water until a beige precipitate formed. The latter was separated and freeze-dried. Compound **157** (120 mg, 58%) was isolated as a beige hygroscopic powder.

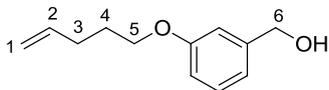
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 17.6 (s, 2P)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm)** 7.23-7.18 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.12-7.10 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.89-6.84 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.78-6.76 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 5.05 (AB system, *J*<sub>AB</sub> = 12.7 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub> = 28.3 Hz, 2H<sub>2</sub>), 4.29 (t, *J*<sub>HP</sub> = 10.5 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.81 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H<sub>3</sub>), 2.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H<sub>5</sub>), 1.81 (nonpt, *J* = 6.7 Hz, 1H<sub>6</sub>), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H<sub>4</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 2x3H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm)** 173.8 (C<sub>qOCO</sub>), 158.7 (C<sub>qAr</sub>), 139.9 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.4 (C<sub>qAr</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2C<sub>Ar</sub>), 127.1 (2C<sub>Ar</sub>), 119.7 (C<sub>Ar</sub>), 114.4 (C<sub>Ar</sub>), 114.2 (C<sub>Ar</sub>), 72.6 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 138.8 Hz, P-C-P), 69.7 (C<sub>1</sub>), 65.5 (C<sub>2</sub>), 44.2 (C<sub>3</sub>), 44.1 (C<sub>5</sub>), 29.5 (C<sub>6</sub>), 22.2 (2C<sub>7</sub>), 18.5 (C<sub>4</sub>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 517.1387, found 517.1379

**(3-(Pent-4-enyloxy)phenyl)methanol (179)**



**Colourless oil**

The title compound was prepared according to the general procedure **GP2**, from **164** (250 mg, 2.01 mmol) and 5-bromo-1-pentene (715  $\mu$ L, 6.03 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM) gave **179** (300 mg, 78%) as a colourless oil.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.59 (DCM/MeOH 95:5).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.25 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.91-6.89 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.81 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 5.85 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H<sub>2</sub>), 5.10-4.98 (m, 2H<sub>1</sub>), 4.63 (s, 2H<sub>6</sub>), 3.96 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2.27-2.20 (m, 2H<sub>3</sub>), 1.97 (bs, 1H<sub>OH</sub>), 1.92-1.83 (m, 2H<sub>4</sub>).

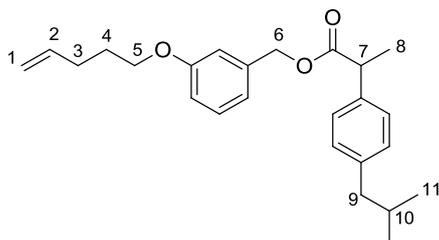
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 159.4 (C<sub>qAr</sub>), 142.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>2</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 119.1 (C<sub>Ar</sub>), 115.3 (C<sub>1</sub>), 113.9 (C<sub>Ar</sub>), 113.0 (C<sub>Ar</sub>), 67.2 (C<sub>5</sub>), 65.3 (C<sub>6</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>), 28.5 (C<sub>4</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3345, 2936, 1641, 1602, 1585, 1449, 1264.

**MS (ESI<sup>+</sup>):** m/z = 175 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; 215 [M+Na]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 215.1042, found 215.1046

**3-(Pent-4-enyloxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (**180**)**



$M = 380.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

The title compound was prepared according to the general procedure **GP3**, from **179** (279 mg, 1.45 mmol). Column chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 98:2 to 90:10) afforded **180** (376 mg, 81%) as a colourless oil.

**TLC** :  $R_f$  0.69 (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10).

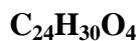
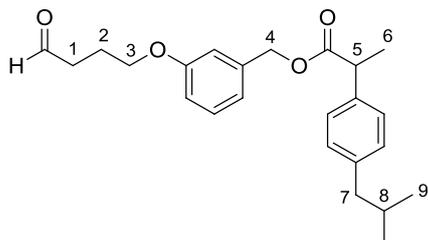
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  (ppm) 7.22-7.17 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.07 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.78 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.85 (ddt,  $J = 17.1, 10.3, 6.6$  Hz, 1H<sub>2</sub>), 5.11-4.98 (m, 2H<sub>1</sub> and 2H<sub>6</sub>), 3.90 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H<sub>5</sub>), 3.75 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H<sub>7</sub>), 2.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>9</sub>), 2.26-2.19 (m, 2H<sub>3</sub>), 1.90-1.77 (m, 2H<sub>4</sub> and 1H<sub>10</sub>), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H<sub>8</sub>), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2x3H<sub>11</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):**  $\delta$  (ppm) 174.6 (C<sub>qC=O</sub>), 159.3 (C<sub>qAr</sub>), 140.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>2</sub>), 137.7 (2C<sub>qAr</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 119.9 (C<sub>Ar</sub>), 115.3 (C<sub>1</sub>), 114.3 (C<sub>Ar</sub>), 113.8 (C<sub>Ar</sub>), 67.2 (C<sub>5</sub>), 66.3 (C<sub>6</sub>), 45.3 (C<sub>7</sub>), 45.2 (C<sub>9</sub>), 30.3 (C<sub>10</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>), 28.5 (C<sub>4</sub>), 22.5 (2C<sub>11</sub>), 18.6 (C<sub>8</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2953, 2932, 2868, 1736, 1603, 1586, 1452, 1267, 1160.

**MS (CI<sup>+</sup>):**  $m/z = 398$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 403.2244, found 403.2247

**3-(4-Oxobutoxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (181)**

$$M = 382.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Colourless oil

The title compound was prepared according to the general procedure **GP7**, from **180** (369 mg, 0.97 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **181** (251 mg, 68%) and **182** (37 mg, 10%) as colourless oils. **182** crystallized gradually to give a white solid.

**TLC** :  $R_f$  0.59 (DCM).

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 9.81 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H<sub>CHO</sub>), 7.24-7.16 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.07 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.80-6.75 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.06 (AB system,  $J_{AB} = 12.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 15.4$  Hz, 2H<sub>4</sub>), 3.92 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.75 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.63 (td,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.08 (qt,  $J = 6.5$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.84 (nonpt,  $J = 6.8$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H<sub>6</sub>), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

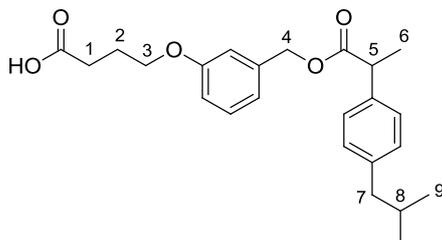
**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 201.7 (C<sub>CH=O</sub>), 174.5 (C<sub>qC=O</sub>), 158.8 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (2C<sub>qAr</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 120.1 (C<sub>Ar</sub>), 114.2 (C<sub>Ar</sub>), 113.6 (C<sub>Ar</sub>), 66.6 (C<sub>3</sub>), 66.1 (C<sub>4</sub>), 45.2 (C<sub>5</sub>), 45.1 (C<sub>7</sub>), 40.7 (C<sub>1</sub>), 30.2 (C<sub>8</sub>), 22.4 (2C<sub>9</sub>), 22.0 (C<sub>2</sub>), 18.5 (C<sub>6</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2931, 2724, 1732, 1603, 1586, 1453, 1267, 1160.

**MS (CI<sup>+</sup>):**  $m/z = 400$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 405.2036, found 405.2039

**4-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)butanoic acid (182)**



White solid

The title compound was prepared according to **GP8**, from **181** (731 mg, 1.91 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) gave **182** (745 mg, 98%) as a white solid.

**TLC** :  $R_f$  0.38 (DCM/MeOH 95 :5).

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.24-7.16 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.07 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.81-6.76 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.06 (AB system,  $J_{AB} = 12.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 15.5$  Hz, 2H<sub>4</sub>), 3.95 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.75 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.09 (qt,  $J = 6.7$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.84 (nonpt,  $J = 6.7$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H<sub>6</sub>), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 179.4 (C<sub>qCO<sub>2</sub>H</sub>), 174.7 (C<sub>qOCOCH(Me)</sub>), 158.9 (C<sub>qAr</sub>), 140.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (2C<sub>qAr</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 120.2 (C<sub>Ar</sub>), 114.3 (C<sub>Ar</sub>), 113.7 (C<sub>Ar</sub>), 66.5 (C<sub>3</sub>), 66.3 (C<sub>4</sub>), 45.2 (C<sub>5</sub>), 45.1 (C<sub>7</sub>), 30.6 (C<sub>1</sub>), 30.3 (C<sub>8</sub>), 24.4 (C<sub>2</sub>), 22.5 (2C<sub>9</sub>), 18.6 (C<sub>6</sub>).

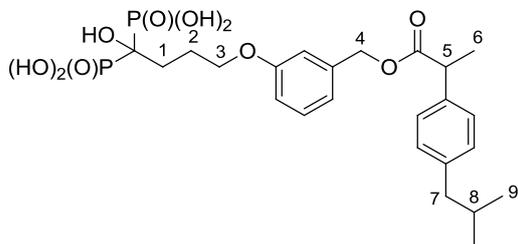
**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3200, 2953, 2869, 1719, 1585, 1452, 1274, 1159, 1059.

**Mp** : 49-52°C

**MS (CI<sup>+</sup>):**  $m/z = 416$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 421.1985, found 421.1981

**1-Hydroxy-4-(3-((2-(4-isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)butan-1,1-bis(phosphonic acid) (158)**



**Amorphous white solid**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid **182** (155 mg, 0.39 mmol), with 3.5 equiv. of catecholborane and 4.5 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Low pressure reverse-phase chromatography (C18) with elution starting from 3% MeOH in water to 100% MeOH afforded compound **158** (170 mg, 64%) as an amorphous white solid.

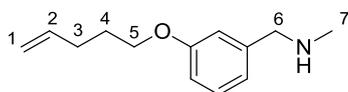
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 20.9 (s, 2P)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm)** 7.20-7.17 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.11-7.09 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.85-6.81 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.75-6.73 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 5.04 (AB system, *J*<sub>AB</sub> = 13.2 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub> = 13.3 Hz, 2H<sub>4</sub>), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.82 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.01 (m, 2H<sub>1</sub> and 2H<sub>2</sub>), 1.80 (nonpt, *J* = 6.8 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H<sub>6</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm)** 173.7 (C<sub>q</sub>OCO), 158.7 (C<sub>q</sub>Ar), 139.8 (C<sub>q</sub>Ar), 137.7 (C<sub>q</sub>Ar), 137.6 (C<sub>q</sub>Ar), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2C<sub>Ar</sub>), 127.1 (2C<sub>Ar</sub>), 119.2 (C<sub>Ar</sub>), 113.9 (C<sub>Ar</sub>), 113.4 (C<sub>Ar</sub>), 72.0 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 140.8 Hz, P-C-P), 68.2 (C<sub>3</sub>), 65.4 (C<sub>4</sub>), 44.1 (C<sub>7</sub> and C<sub>5</sub>), 29.7 (C<sub>1</sub>), 29.5 (C<sub>8</sub>), 23.3 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.5 Hz, C<sub>2</sub>), 22.1 (2C<sub>9</sub>), 18.4 (C<sub>6</sub>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 545.1711, found 545.1702

**N-methyl(3-(pent-4-enyloxy)phenyl)methanamine (183)**



**C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO**

**M = 205.30 g.mol<sup>-1</sup>**

**Brown oil**

The title compound was prepared according to **GP4**, from **179** (1.14 g, 5.95 mmol). Column chromatography on neutral alumina (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **183** (772 mg, 63%) as a brown oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> 0.50 (DCM/MeOH 95:5 on neutral alumina plate).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.88-6.86 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 5.85 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H<sub>2</sub>), 5.09-4.97 (m, 2H<sub>1</sub>), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H<sub>5</sub>), 3.71 (s, 2H<sub>6</sub>), 2.44 (s, 3H<sub>7</sub>), 2.27-2.19 (m, 2H<sub>3</sub>), 1.91-1.82 (m, 2H<sub>4</sub> and 1H<sub>NH</sub>).

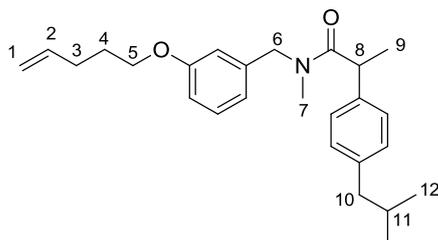
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 159.3 (C<sub>qAr</sub>), 141.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>2</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 120.4 (C<sub>Ar</sub>), 115.2 (C<sub>1</sub>), 114.2 (C<sub>Ar</sub>), 113.2 (C<sub>Ar</sub>), 67.1 (C<sub>5</sub>), 56.0 (C<sub>6</sub>), 36.0 (C<sub>7</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>), 28.5 (C<sub>4</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3075, 2939, 1640, 1601, 1584, 1488, 1449, 1264.

**MS (CI<sup>+</sup>):** *m/z* = 206 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 206.1539, found 206.1541

**N-(3-(Pent-4-enyloxy)benzyl)-2-(4-isobutylphenyl)-N-methylpropanamide (184)**



$C_{26}H_{35}NO_2$

$M = 393.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

The title compound was prepared according to the general procedure **GP3**, from **183** (860 mg, 4.19 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM) afforded **184** (1.21 g, 88%) as a colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  0.52 (DCM).

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, two rotamers):**  $\delta$  (ppm) 7.22-7.06 (m,  $5\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.80-6.55 (m,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.85 (ddt,  $J = 17.0, 10.3, 6.7$  Hz,  $1\text{H}_2$ ), 5.09-4.99 (m,  $2\text{H}_1$ ), 4.57 and 4.42 (2AB systems,  $J_{\text{AB}} = 14.7$  and  $16.7$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 65.6$  and  $106.3$  Hz,  $2\times 2\text{H}_6$ ), 3.95-3.80 (m,  $2\text{H}_5$  and  $1\text{H}_8$ ), 2.93 and 2.80 (2s,  $2\times 3\text{H}_7$ ), 2.43 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $2\text{H}_{10}$ ), 2.26-2.19 (m,  $2\text{H}_3$ ), 1.91-1.81 (m,  $2\text{H}_4$  and  $1\text{H}_{11}$ ), 1.47 and 1.44 (2d,  $J = 6.9$  Hz,  $2\times 3\text{H}_9$ ), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2\times 3\text{H}_{12}$ ).

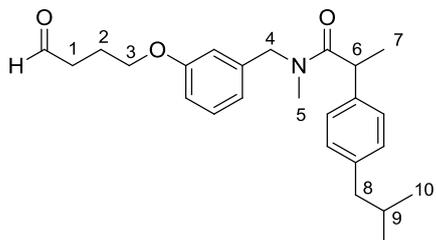
**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, two rotamers):**  $\delta$  (ppm) 174.5 and 174.1 ( $\text{C}_{\text{qC=O}}$ ), 159.7 and 159.4 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.4 and 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.2 and 139.0 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.9 and 137.8 ( $\text{C}_2$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 and 129.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 and 127.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.2 and 118.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.4 and 115.3 ( $\text{C}_1$ ), 113.8 and 113.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.4 and 112.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 67.2 and 67.1 ( $\text{C}_5$ ), 53.0 and 51.2 ( $\text{C}_6$ ), 45.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 43.2 and 42.8 ( $\text{C}_8$ ), 34.8 and 34.3 ( $\text{C}_7$ ), 30.3 ( $\text{C}_3$  and  $\text{C}_{11}$ ), 28.6 ( $\text{C}_4$ ), 22.5 ( $2\text{C}_{12}$ ), 21.2 and 21.0 ( $\text{C}_9$ ).

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2952, 2929, 2868, 1651, 1601, 1489, 1449, 1261.

**MS ( $\text{CI}^+$ ):**  $m/z = 394$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

**HRMS (Maldi):** calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  394.2741, found 394.2740

**N-(3-(4-oxobutoxy)benzyl)-2-(4-isobutylphenyl)-N-methylpropanamide (185)**



$C_{25}H_{33}NO_3$

$M = 395.53 \text{ g.mol}^{-1}$

Colourless oil

The title compound was prepared according to the general procedure **GP7**, from **184** (1.14 g, 2.9 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **185** (803 mg, 70%) as a colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  0.57 (DCM/MeOH 95:5).

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm)** 9.83 (m,  $1\text{H}_{\text{CHO}}$ ), 7.21-7.06 (m,  $5\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.77-6.53 (m,  $3\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.56 and 4.42 (2AB systems,  $J_{AB} = 14.7$  and  $16.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 73.6$  and  $134.6$  Hz,  $2 \times 2\text{H}_4$ ), 3.97-3.81 (m,  $2\text{H}_3$  and  $1\text{H}_6$ ), 2.92 and 2.81 (2s,  $2 \times 3\text{H}_5$ ), 2.67-2.62 (m,  $2\text{H}_1$ ), 2.44 and 2.42 (2d,  $J = 7.2$  Hz,  $2 \times 2\text{H}_8$ ), 2.13-2.05 (m,  $2\text{H}_2$ ), 1.84 (nonpt,  $J = 6.7$  Hz,  $1\text{H}_9$ ), 1.47 and 1.44 (2d,  $J = 6.8$  Hz,  $2 \times 3\text{H}_7$ ), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2 \times 3\text{H}_{10}$ ).

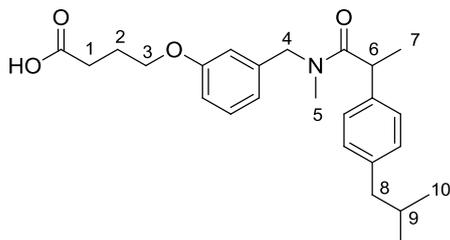
**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm)** 201.8 and 201.7 ( $\text{C}_{\text{CHO}}$ ), 174.6 and 174.2 ( $\text{C}_{\text{qCONMe}}$ ), 159.3 and 159.1 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.4 and 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.4 and 139.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.1 and 138.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.7 and 129.6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 and 127.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.5 and 118.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.7 and 113.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.4 and 112.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 66.8 and 66.7 ( $\text{C}_3$ ), 53.0 and 51.2 ( $\text{C}_4$ ), 45.1 ( $\text{C}_8$ ), 43.2 and 42.8 ( $\text{C}_6$ ), 40.8 and 40.7 ( $\text{C}_1$ ), 34.9 and 34.3 ( $\text{C}_5$ ), 30.3 ( $\text{C}_9$ ), 22.5 ( $2\text{C}_{10}$ ), 22.2 and 22.1 ( $\text{C}_2$ ), 21.1 and 20.9 ( $\text{C}_7$ ).

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954, 2929, 2868, 2722, 1724, 1645, 1585, 1489, 1449, 1261.

**MS ( $\text{CI}^+$ ):**  $m/z = 396$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

**HRMS (Maldi):** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  418.2353, found 418.2341

**4-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)-N-methylpropanamido)methyl)phenoxy)butanoic acid (186)**



**C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>**

**M = 411.53 g.mol<sup>-1</sup>**

**Colourless gel**

The title compound was prepared according to **GP8**, from **185** (760 mg, 1.92 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) gave **186** (747 mg, 95%) as a colourless gel.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.53 (DCM/MeOH 90:10).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, two rotamers): δ (ppm)** 8.48 (bs, 1H<sub>CO<sub>2</sub>H</sub>), 7.21-7.06 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 6.78-6.54 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.57 and 4.42 (2AB systems, J<sub>AB</sub> = 14.8 and 16.7 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 69.5 and 134.6 Hz, 2x2H<sub>4</sub>), 3.99-3.81 (m, 2H<sub>3</sub> and 1H<sub>6</sub>), 2.92 and 2.80 (2s, 2x3H<sub>5</sub>), 2.56 and 2.55 (2t, J = 7.2 Hz, 2x2H<sub>1</sub>), 2.44 and 2.43 (2d, J = 7.1 Hz, 2x2H<sub>8</sub>), 2.13-2.05 (m, 2H<sub>2</sub>), 1.84 (nonpt, J = 6.7 Hz, 1H<sub>9</sub>), 1.47 and 1.44 (2d, J = 6.8 Hz, 2x3H<sub>7</sub>), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 2x3H<sub>10</sub>).

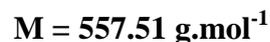
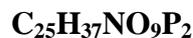
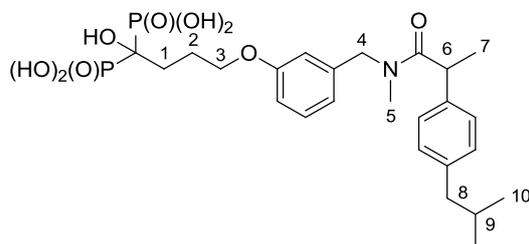
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, two rotamers): δ (ppm)** 178.3 and 178.2 (C<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>H), 174.8 and 174.4 (C<sub>q</sub>CONMe), 159.4 and 159.2 (C<sub>q</sub>Ar), 140.4 and 140.3 (C<sub>q</sub>Ar), 139.2 (C<sub>q</sub>Ar), 138.9 and 138.5 (C<sub>q</sub>Ar), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.7 and 129.6 (2C<sub>Ar</sub>), 127.2 and 127.1 (2C<sub>Ar</sub>), 120.4 and 118.8 (C<sub>Ar</sub>), 113.8 and 113.6 (C<sub>Ar</sub>), 113.5 and 112.7 (C<sub>Ar</sub>), 66.7 and 66.6 (C<sub>3</sub>), 53.1 and 51.3 (C<sub>4</sub>), 45.1 (C<sub>8</sub>), 43.2 and 42.9 (C<sub>6</sub>), 34.9 and 34.4 (C<sub>5</sub>), 30.7 and 30.6 (C<sub>1</sub>), 30.3 (C<sub>9</sub>), 24.6 and 24.5 (C<sub>2</sub>), 22.5 (2C<sub>10</sub>), 21.1 and 20.8 (C<sub>7</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3200, 2955, 2868, 1731, 1610, 1489, 1447, 1263, 1062.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 434.2302, found 434.2299

**1-Hydroxy-4-(3-((2-(4-isobutylphenyl)-N-methylpropanamido)methyl)phenoxy)butan-1,1-bis(phosphonic acid) (**159**)**



Beige hygroscopic powder

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid **186** (140 mg, 0.34 mmol), with 3.5 equiv. of catecholborane and 4.5 equiv. of  $P(\text{OSiMe}_3)_3$ . It was purified by dissolving the crude residue in a minimum amount of DCM followed by dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Compound **159** (95 mg, 50%) was isolated as a beige hygroscopic powder.

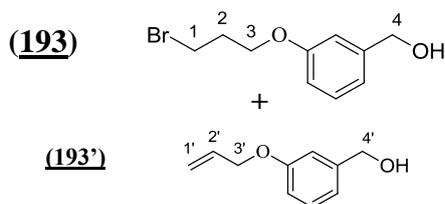
**$^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 20.8 (s, 2P)**

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm) 7.20-7.06 (m,  $5H_{\text{Ar}}$ ), 6.80-6.49 (m,  $3H_{\text{Ar}}$ ), 4.48 and 4.46 (2AB systems,  $J_{AB} = 18.6$  and  $14.9$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 57.9$  and  $73.0$  Hz,  $2 \times 2H_4$ ), 4.08 and 4.01 (2q,  $J = 6.7$  Hz,  $2 \times 1H_6$ ), 3.85 (m,  $2H_3$ ), 2.79 and 2.75 (2s,  $2 \times 3H_5$ ), 2.42-2.39 (m,  $2H_8$ ), 2.0 (m,  $2H_1$  and  $2H_2$ ), 1.84-1.75 (m,  $1H_9$ ), 1.31 and 1.28 (2d,  $J = 6.7$  Hz,  $2 \times 3H_7$ ), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2 \times 3H_{10}$ ).**

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz, two rotamers):  $\delta$  (ppm) 173.4 and 173.2 ( $C_{\text{qCONMe}}$ ), 159.0 and 158.8 ( $C_{\text{qAr}}$ ), 139.4 and 139.3 and 139.2 and 138.9 ( $3C_{\text{qAr}}$ ), 129.6 and 129.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $2C_{\text{Ar}}$ ), 127.0 and 126.9 ( $2C_{\text{Ar}}$ ), 119.2 and 118.3 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 113.4 and 113.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 112.9 and 112.7 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 72.0 (t,  $^1J_{\text{CP}} = 139.6$  Hz, P-C-P), 68.2 ( $C_3$ ), 52.1 and 50.1 ( $C_4$ ), 44.1 ( $C_8$ ), 41.3 and 41.0 ( $C_6$ ), 34.6 and 33.5 ( $C_5$ ), 29.8 ( $C_1$ ), 29.6 ( $C_9$ ), 23.3 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz,  $C_2$ ), 22.2 and 22.1 ( $2C_{10}$ ), 20.9 and 20.7 ( $C_7$ ).**

**HRMS (ESI $^+$ ):** calcd for  $C_{25}H_{37}NO_9P_2$  [ $M+H$ ] $^+$  558.2027, found 558.2015

**(3-(3-Bromopropoxy)phenyl)methanol (193) + (3-(allyloxy)phenyl)methanol (193')**



**(193)** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>

M = 245.11 g.mol<sup>-1</sup>

**(193')** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

M = 164.20 g.mol<sup>-1</sup>

**(193) + (193')** Beige/Brown crystals

The title compounds were prepared according to the general procedure **GP2**, from **164** (3 g, 24.17 mmol) and 1,3-dibromopropane (7.4 mL, 72.51 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 97:3) gave a mixture of unseparable **193** and **193'** (3.97 g, 62% (**193**)), as a brown viscous oil which crystallized slowly.

**TLC:** R<sub>f193</sub> 0.45 (DCM/MeOH 95:5)

R<sub>f193'</sub> 0.53 (DCM/MeOH 95:5)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (mixture of 89% of (193) and 11% of (193')):** δ (ppm) 7.25 (m, 2x1H<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 6.92-6.90 (m, 2x2H<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 6.81 (m, 2x1H<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 6.04 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H<sub>2'</sub>), 5.40 (dq, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H<sub>1'</sub>), 5.27 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H<sub>1'</sub>), 4.61 (s, 2x2H<sub>4+4'</sub>), 4.52 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H<sub>3'</sub>), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.29 (qt, J = 6.1 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.24 (bs, 2x1H<sub>OH</sub>).

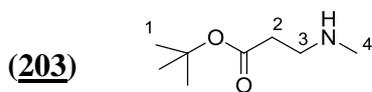
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (mixture of 89% of (193) and 11% of (193')):** δ (ppm) 159.0 (2Cq<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 142.7 (2xCq<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 133.3 (C<sub>2'</sub>), 129.7 (2xC<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 119.4 (2xC<sub>Ar(193)+(193')</sub>), 117.7 (C<sub>1'</sub>), 114.0 (C<sub>Ar(193')</sub>), 113.8 (C<sub>Ar(193)</sub>), 113.2 (C<sub>Ar(193')</sub>), 112.9 (C<sub>Ar(193)</sub>), 68.8 (C<sub>3'</sub>), 65.3 (C<sub>3</sub>), 65.1 (2xC<sub>4+4'</sub>), 32.4 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>1</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3300, 2949, 2875, 1585, 1451, 1261, 1150, 1033.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 262 (<sup>79</sup>Br), 264 (<sup>81</sup>Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

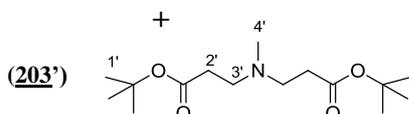
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 266.9991, found 266.9991

***tert*-Butyl 3-(methylamino)propanoate (203) + Di-*tert*-butyl 3-(methylamino)dipropanoate (203')**



(203) C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

M = 159.23 g.mol<sup>-1</sup>



(203') C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>

M = 287.40 g.mol<sup>-1</sup>

(203) + (203') Colourless oil

Methylamine hydrochloride (18.6 g, 275.55 mmol, 5 eq) was introduced in DMF (120 mL) at room temperature in a two-neck round-bottom flask equipped with a dropping funnel. After 30 min of stirring, the mixture was cooled down to -45°C and DBU (82.35 mL, 551.1 mmol, 10 eq) was added under argon. Then, the mixture was stirred for 45 min at -45° C. *tert*-Butyl acrylate (8 mL, 55.11 mmol, 1 eq) was diluted in DMF (25 mL) and added dropwise to the solution at the same temperature with the dropping funnel. After complete addition, the reaction mixture was stirred for 3 h while cooling to -10°C and then for 1h at room temperature. The mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O, and the organic phase was washed several times with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. Concentration under reduced pressure afforded a mixture of 203 and 203' (7.03 g, 73% (203)) as a colourless oil.

Literature-reported compound <sup>167</sup>.

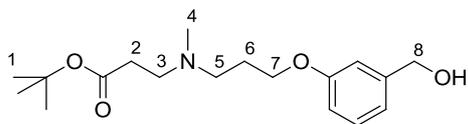
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (Mixture of 95% of 203 and 5% of 203'): δ (ppm) 2.8 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2x2H<sub>3'</sub>), 2.43 (s, 3H<sub>4</sub>), 2.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H<sub>2'</sub>), 2.23 (s, 3H<sub>4'</sub>), 1.52 (bs, 1H<sub>NH</sub>), 1.45 (s, 3x3H<sub>1</sub>), 1.44 (s, 6x3H<sub>1'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (Mixture of 95% of 203 and 5% of 203'): δ (ppm) 172.3 (3C<sub>qC=O(203)+(203')</sub>), 80.6 (3C<sub>q<sub>t</sub>-Bu(203)+(203')</sub>), 52.8 (2C<sub>3'</sub>), 47.4 (C<sub>3</sub>), 36.4 (2C<sub>4+4'</sub>), 35.8 (C<sub>2</sub>), 34.0 (2C<sub>2'</sub>), 28.2 (3C<sub>1</sub>+6C<sub>1'</sub>).

MS (CI<sup>+</sup>): *m/z* = 160 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>167</sup> Hartman, G. D.; Perkins, J. J.; Duggan, M. E.; Hunt, C. A.; Krause, A. E.; Ihle, N. C.; Askew, B.; Hutchinson, J.; Stagliano, K. *PCT Int. Appl.* **1997**, WO 9726250.

***tert*-Butyl 3-((3-(3-(hydroxymethyl)phenoxy)propyl)(methyl)amino)propanoate (**194**)**



**C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>**

**M = 323.43 g.mol<sup>-1</sup>**

**Yellowish oil**

To a solution of a mixture of **193** (with 11% of **193'**; 5 g, 18.84 mmol of **193**, 1 eq) and a mixture of **203** (with 5% of **203'**; 6.00 g, 34.50 mmol of **203**, 1.8 eq) in DMF (125 mL), was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.40 g, 24.50 mmol, 1.3 eq) at room temperature and the mixture was stirred for a few minutes under argon atmosphere. NaI (920 mg, 6.12 mmol, 0.32 eq) was then introduced and stirring was going on in the same conditions for 24h. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed several times with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 96:4) afforded **194** (4.832 g, 79%) as a yellowish oil.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.34 (DCM/MeOH 95:5)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.91-6.88 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.77 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 4.59 (s, 2H<sub>8</sub>), 3.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H<sub>7</sub>), 3.86 (bs, 1H<sub>OH</sub>), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H<sub>4</sub>), 1.90 (qt, *J* = 6.8 Hz, 2H<sub>6</sub>), 1.43 (s, 3x3H<sub>1</sub>).

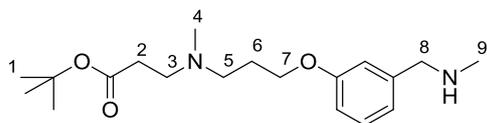
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 171.9 (C<sub>qC=O</sub>), 159.1 (C<sub>qAr</sub>), 143.0 (C<sub>qAr</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 118.9 (C<sub>Ar</sub>), 113.5 (C<sub>Ar</sub>), 112.7 (C<sub>Ar</sub>), 80.4 (C<sub>q<sub>t</sub>-Bu</sub>), 66.0 (C<sub>7</sub>), 64.6 (C<sub>8</sub>), 53.9 (C<sub>5</sub>), 52.8 (C<sub>3</sub>), 41.8 (C<sub>4</sub>), 33.4 (C<sub>2</sub>), 28.0 (3C<sub>1</sub>), 27.0 (C<sub>6</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3432, 2976, 2929, 1728, 1585, 1453, 1367, 1262, 1157.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 324.2169, found 324.2175.

***tert*-Butyl 3-(methyl(3-(3-((methylamino)methyl)phenoxy)propyl)amino)propanoate**  
**(195)**



**C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

**M = 336.47 g.mol<sup>-1</sup>**

**Yellow oil**

The title compound was prepared according to **GP4**, from **194** (820 mg, 2.53 mmol). Column chromatography on neutral alumina (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **195** (582 mg, 68%) as a yellow oil.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.55 (DCM/MeOH 95:5 on neutral alumina plate).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.95-6.89 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.80 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H<sub>7</sub>), 3.75 (s, 2H<sub>8</sub>), 2.83 (bs, 1H<sub>NH</sub>), 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2.45 (s, 3H<sub>9</sub>), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H<sub>4</sub>), 1.93 (qt, *J* = 6.8 Hz, 2H<sub>6</sub>), 1.44 (s, 3x3H<sub>1</sub>).

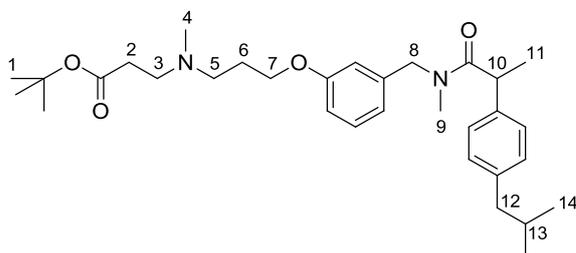
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 172.1 (C<sub>qC=O</sub>), 159.3 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 120.6 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (C<sub>Ar</sub>), 113.6 (C<sub>Ar</sub>), 80.4 (C<sub>q<sub>t</sub>-Bu</sub>), 66.2 (C<sub>7</sub>), 55.6 (C<sub>8</sub>), 54.1 (C<sub>5</sub>), 53.1 (C<sub>3</sub>), 42.1 (C<sub>4</sub>), 35.5 (C<sub>9</sub>), 33.8 (C<sub>2</sub>), 28.2 (3C<sub>1</sub>), 27.3 (C<sub>6</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2957, 2793, 1728, 1601, 1453, 1367, 1262, 1158, 1051.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 337.2486, found 337.2476.

***tert*-Butyl 3-((3-(3-((2-(4-isobutylphenyl)-*N*-methylpropanamido)methyl)phenoxy)propyl)(methyl)amino)propanoate (**196**)**



**M = 524.73 g.mol<sup>-1</sup>**

**Yellowish oil**

The title compound was prepared according to the general procedure **GP3**, from **195** (2.77 g, 8.23 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **196** (2.865 g, 80%) as a yellowish oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> 0.28 (DCM/MeOH 95:5).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, two rotamers):** δ (ppm) 7.21-7.06 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 6.79-6.56 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.56 and 4.41 (2AB systems, J<sub>AB</sub> = 14.7 and 16.7 Hz, Δv<sub>AB</sub> = 49.9 and 147.6 Hz, 2x2H<sub>8</sub>), 3.98-3.81 (m, 2H<sub>7</sub> and 1H<sub>10</sub>), 2.92 and 2.79 (2s, 2x3H<sub>9</sub>), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H<sub>12</sub>), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H<sub>4</sub>), 1.95-1.77 (m, 2H<sub>6</sub> and 1H<sub>13</sub>), 1.47 and 1.44 (2d, J = 6.8 Hz, 2x3H<sub>11</sub>), 1.43 (s, 3x3H<sub>1</sub>), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 2x3H<sub>14</sub>).

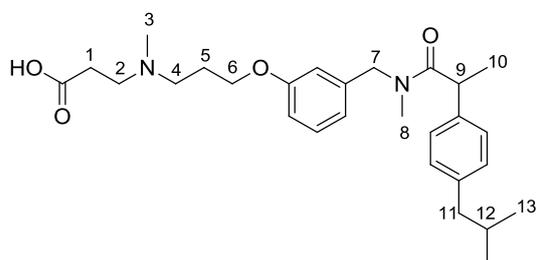
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, two rotamers):** δ (ppm) 174.5 and 174.1 (C<sub>qCONMe</sub>), 172.0 (C<sub>qCOOtBu</sub>), 159.7 and 159.4 (C<sub>qAr</sub>), 140.3 and 140.2 (C<sub>qAr</sub>), 139.3 and 139.2 (C<sub>qAr</sub>), 139.1 and 138.6 (C<sub>qAr</sub>), 129.9 and 129.7 and 129.6 and 129.5 (3C<sub>Ar</sub>), 127.2 and 127.1 (2C<sub>Ar</sub>), 120.1 and 118.5 (C<sub>Ar</sub>), 114.0 and 113.5 (C<sub>Ar</sub>), 113.4 and 112.8 (C<sub>Ar</sub>), 80.3 (C<sub>q<sub>t</sub>-Bu</sub>), 66.2 and 66.1 (C<sub>7</sub>), 54.1 (C<sub>5</sub>), 53.2 (C<sub>3</sub>), 53.0 and 51.2 (C<sub>8</sub>), 45.1 (C<sub>12</sub>), 43.1 and 42.8 (C<sub>10</sub>), 42.1 (C<sub>4</sub>), 34.8 and 34.3 (C<sub>9</sub>), 33.9 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>13</sub>), 28.2 (3C<sub>1</sub>), 27.4 (C<sub>6</sub>), 22.5 (2C<sub>14</sub>), 21.1 and 20.9 (C<sub>11</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2929, 1728, 1650, 1601, 1453, 1367, 1260, 1158, 1061.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 525 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 547.3506, found 547.3494.

**3-((3-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)-N-methylpropanamido)methyl)phenoxy)propyl)(methyl)amino)propanoic acid (197)**



**Amorphous yellow crystals**

The title product was prepared according to the general procedure **GP5**, from **196** (207 mg, 0.39 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 90:10) afforded **197** (181 mg, 99%) as amorphous yellow crystals.

**TLC:**  $R_f$  0.27 (DCM/MeOH 90:10)

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, two rotamers):**  $\delta$  (ppm) 7.21-7.13 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.05 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.81-6.76 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 6.67-6.53 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 4.49 and 4.47 (2AB systems,  $J_{AB} = 16.6$  and 14.9 Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 30.7$  and 98.8 Hz, 2x2H<sub>7</sub>), 4.08 and 4.01 (2q,  $J = 6.8$  Hz, 2x1H<sub>9</sub>), 3.97-3.88 (m, 2H<sub>6</sub>), 3.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.79 and 2.75 (2s, 2x3H<sub>8</sub>), 2.62 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.52 (s, 3H<sub>3</sub>), 2.41-2.38 (m, 2H<sub>11</sub>), 2.06-1.99 (m, 2H<sub>5</sub>), 1.84-1.75 (m, 1H<sub>12</sub>), 1.30 and 1.28 (2d,  $J = 6.8$  Hz, 2x3H<sub>10</sub>), 0.84 and 0.83 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 2x2x3H<sub>13</sub>).

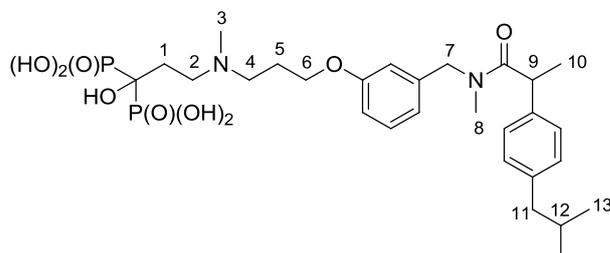
**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz, two rotamers):**  $\delta$  (ppm) 173.3 and 173.2 (C<sub>qCONMe</sub>), 172.5 (C<sub>qCO2H</sub>), 158.6 and 158.5 (C<sub>qAr</sub>), 139.4 and 139.3 and 139.2 and 139.0 (3C<sub>qAr</sub>), 129.6 and 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2C<sub>Ar</sub>), 127.0 and 126.9 (2C<sub>Ar</sub>), 119.5 and 118.7 (C<sub>Ar</sub>), 113.3 and 113.1 (C<sub>Ar</sub>), 113.0 and 112.8 (C<sub>Ar</sub>), 65.1 (C<sub>6</sub>), 52.7 (C<sub>4</sub>), 52.1 and 50.0 (C<sub>7</sub>), 51.4 (C<sub>2</sub>), 44.2 (C<sub>11</sub>), 41.3 and 41.0 (C<sub>9</sub>), 39.9 (C<sub>3</sub>), 34.6 and 33.5 (C<sub>8</sub>), 30.0 (C<sub>1</sub>), 29.6 (C<sub>12</sub>), 24.6 (C<sub>5</sub>), 22.1 (2C<sub>13</sub>), 20.9 and 20.7 (C<sub>10</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3400, 2956, 2869, 1726, 1642, 1403, 1263, 1062.

**MS (CI<sup>+</sup>):**  $m/z = 469$  [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 469.3051, found 469.3050.

**1-Hydroxy-3-((3-(3-((2-(4-isobutylphenyl)-N-methylpropanamido)methyl)phenoxy)propyl)(methyl)amino)propan-1,1-bis(phosphonic acid) (**160**)**



**C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>**  
**M = 614,60 g.mol<sup>-1</sup>**  
**Colourless oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid **197** (164 mg, 0.35 mmol), with 4.5 equiv. of catecholborane and 5.5 equiv. of P(OSiMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Low pressure reverse-phase chromatography (C18) with elution starting from 5% MeOH in water to 100% MeOH afforded compound **160** (34 mg, 16%) as a colourless oil.

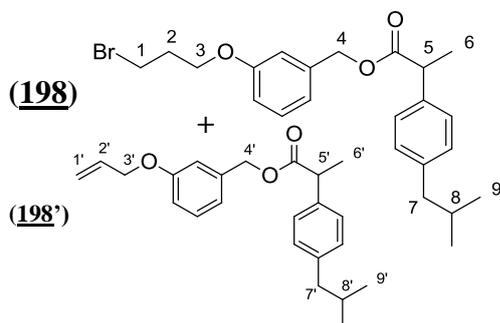
**<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 18.1 (s, 2P)

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, two rotamers): δ (ppm)** 7.20-7.06 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.51 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.62-4.33 (m, 2H<sub>7</sub>), 4.10-3.92 (m, 1H<sub>9</sub> and 2H<sub>6</sub>), 3.21-2.93 (m, 2H<sub>2</sub> and 2H<sub>4</sub>), 2.79 and 2.75 (2s, 2x3H<sub>8</sub>), 2.66 and 2.62 (2s, 2x3H<sub>3</sub>), 2.41-2.38 (m, 2H<sub>11</sub>), 2.10-2.05 (m, 2H<sub>5</sub>), 1.99-1.96 (m, 2H<sub>1</sub>), 1.83-1.76 (m, 1H<sub>12</sub>), 1.30 and 1.28 (2d, *J* = 6.9 Hz, 2x3H<sub>10</sub>), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 2x3H<sub>13</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz, two rotamers): δ (ppm)** 173.3 and 173.2 (C<sub>qCONMe</sub>), 158.5 and 158.4 (C<sub>qAr</sub>), 139.5 and 139.4 (C<sub>qAr</sub>), 139.4 and 139.3 (C<sub>qAr</sub>), 139.2 and 139.0 (C<sub>qAr</sub>), 129.6 and 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2C<sub>Ar</sub>), 127.0 and 126.9 (2C<sub>Ar</sub>), 119.5 and 118.7 (C<sub>Ar</sub>), 113.6 and 113.3 (C<sub>Ar</sub>), 113.1 and 112.9 (C<sub>Ar</sub>), 64.9 (C<sub>6</sub>), 52.3 (C<sub>2</sub> and C<sub>4</sub>), 52.0 and 50.0 (C<sub>7</sub>), 44.2 (C<sub>11</sub>), 41.3 and 41.0 (C<sub>9</sub>), 34.6 and 33.5 (C<sub>8</sub>), 29.5 (C<sub>12</sub>), 27.2 (C<sub>1</sub>), 23.7 (C<sub>5</sub>), 22.1 (2C<sub>13</sub>), 20.9 and 20.6 (C<sub>10</sub>).

**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 613.2449, found 613.2476

**3-(3-Bromopropoxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (198) + 3-(allyloxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (198')**



**(198)** C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>3</sub>

M = 433.38 g.mol<sup>-1</sup>

**(198')** C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

M = 352.47 g.mol<sup>-1</sup>

**(198) + (198')** Yellow oil

The title compounds were prepared according to the general procedure **GP3**, from a mixture of **193** and **193'** (2.752 g ie 10.37 mmol of **193** and 1.28 mmol of **193'**). Column chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 98:2 to 90:10) afforded a mixture of **198** and **198'** (3.158 g, 68% (**198**)) as a yellow oil.

**TLC:** R<sub>f198</sub> 0.34 (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10), R<sub>f198'</sub> 0.43 (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (mixture of 89% of (198) and 11% of (198'):** δ (ppm) 7.22-7.17 (m, 6H<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 7.10-7.07 (m, 4H<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 6.81-6.77 (m, 6H<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 6.02 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H<sub>2'</sub>), 5.38 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H<sub>1'</sub>), 5.27 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H<sub>1</sub>), 5.06 (AB system, *J*<sub>AB</sub> = 12.9 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub> = 14.0 Hz, 2x2H<sub>4+4'</sub>), 4.45 (dt, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 2H<sub>3'</sub>), 4.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 2x1H<sub>5+5'</sub>), 3.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2x2H<sub>7+7'</sub>), 2.27 (qt, *J* = 6.1 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.84 (nonpt, *J* = 6.8 Hz, 2x1H<sub>8+8'</sub>), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2x3H<sub>6+6'</sub>), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 4x3H<sub>9+9'</sub>).

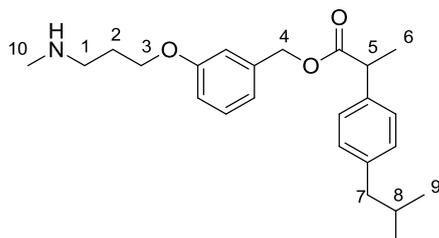
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (mixture of 89% of (198) and 11% of (198'):** δ (ppm) 174.5 (2x1C<sub>qC=O(198)+(198')</sub>), 158.8 (2x1C<sub>qAr(198)+(198')</sub>), 140.6 (2x1C<sub>qAr(198)+(198')</sub>), 137.8 (2x1C<sub>qAr(198)+(198')</sub>), 137.7 (2x1C<sub>qAr(198)+(198')</sub>), 133.2 (C<sub>2'</sub>), 129.6 (2x1C<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 129.4 (2x2C<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 127.3 (2x2C<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 120.2 (2xC<sub>Ar(198)+(198')</sub>), 117.7 (C<sub>1'</sub>), 114.5 (C<sub>Ar(198')</sub>), 114.2 (C<sub>Ar(198)</sub>), 113.8 (C<sub>Ar(198')</sub>), 113.7 (C<sub>Ar(198)</sub>), 68.7 (C<sub>3'</sub>), 66.1 (2x1C<sub>4+4'</sub>), 65.2 (C<sub>3</sub>), 45.2 (2x1C<sub>5+5'</sub>), 45.1 (2x1C<sub>7+7'</sub>), 32.4 (C<sub>2</sub>), 30.3 (2x1C<sub>8+8'</sub>), 30.0 (C<sub>1</sub>), 22.5 (4x1C<sub>9+9'</sub>), 18.5 (2x1C<sub>6+6'</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2868, 1735, 1604, 1453, 1268, 1160.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 450 (<sup>79</sup>Br), 452 (<sup>81</sup>Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 455.1192, found 455.1195

### 3-(3-(Methylamino)propoxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (**199**)



$C_{24}H_{33}NO_3$

$M = 383.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellow gum

$K_2CO_3$  (1.55 g, 11.24 mmol, 1.2 eq) followed by NaI (460 mg, 3.07 mmol, 0.33 eq) were successively added to a mixture of **198** and **198'** (4.43 g, 9.29 mmol of **198**, 1 eq) in DMF (90 mL) at room temperature. After stirring for 20 min,  $MeNH_2$  (15.3 mL of a 2 M solution in THF, 30.66 mmol, 3.3 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and diluted with  $Et_2O$ . The organic phase was washed several times with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on neutral alumina (DCM to DCM/MeOH 95:5) separated **198'** from **199** (2.626 g, 67%) as a yellow gum.

**TLC:**  $R_f$  0.42 (DCM/MeOH 95:5 on neutral alumina plate).

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.22-7.17 (m,  $3H_{Ar}$ ), 7.10-7.07 (m,  $2H_{Ar}$ ), 6.83-6.79 (m,  $3H_{Ar}$ ), 5.06 (AB system,  $J_{AB} = 12.6$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 20.0$  Hz,  $2H_4$ ), 4.57 (bs,  $1H_{NH}$ ), 3.99 (t,  $J = 6.1$  Hz,  $2H_3$ ), 3.75 (q,  $J = 7.2$  Hz,  $1H_5$ ), 2.88 (t,  $J = 7.1$  Hz,  $2H_1$ ), 2.53 (s,  $3H_{10}$ ), 2.44 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $2H_7$ ), 2.07 (qt,  $J = 6.8$  Hz,  $2H_2$ ), 1.84 (nonpt,  $J = 6.7$  Hz,  $1H_8$ ), 1.50 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $3H_6$ ), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2 \times 3H_9$ ).

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 174.6 ( $C_{qC=O}$ ), 158.9 ( $C_{qAr}$ ), 140.6 ( $C_{qAr}$ ), 137.7 ( $2C_{qAr}$ ), 129.6 ( $C_{Ar}$ ), 129.4 ( $2C_{Ar}$ ), 127.3 ( $2C_{Ar}$ ), 120.1 ( $C_{Ar}$ ), 114.2 ( $C_{Ar}$ ), 113.8 ( $C_{Ar}$ ), 66.2 ( $C_4$ ), 65.8 ( $C_3$ ), 48.5 ( $C_1$ ), 45.2 ( $C_5$ ), 45.1 ( $C_7$ ), 35.6 ( $C_{10}$ ), 30.3 ( $C_8$ ), 28.6 ( $C_2$ ), 22.5 ( $2C_9$ ), 18.6 ( $C_6$ ).

**IR ( $cm^{-1}$ ):** 3331, 2951, 2790, 1734, 1449, 1271, 1161, 1054.

**MS ( $CI^+$ ):  $m/z = 384$  [ $M+H$ ] $^+$**

**HRMS (Maldi):** calcd for  $C_{24}H_{33}NO_3 [M+H]^+$  384.2533, found 384.2526.

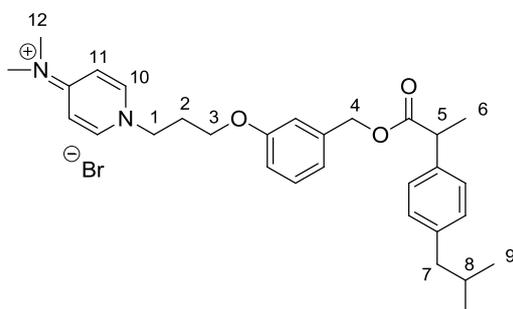
**More characterization data for 198':**

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2925, 2868, 1736, 1597, 1452, 1267, 1160.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 370 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for  $C_{23}H_{28}O_3 [M+Na]^+$  375.1931, found 375.1931.

**3-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)-4-(dimethylamino)propan-1-pyridinium (204)**



**C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**  
**M = 555.55 g.mol<sup>-1</sup>**  
**Brown viscous oil**

The title compound was obtained according to the general procedure **GP3**, from a mixture of **193** and **193'** (1 g ie 3.77 mmol of **193**) and using a stoichiometric amount of DMAP (507 mg, 4.15 mmol, 1.1 eq). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 90:10) afforded **204** (1.334 g, 64%) as a brown viscous oil.

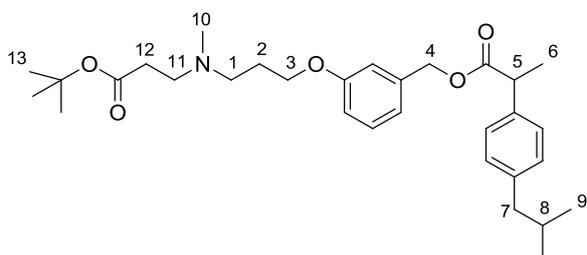
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 8.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H<sub>10</sub>), 7.21-7.16 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.07 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H<sub>11</sub>), 6.81-6.73 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.05 (AB system, *J*<sub>AB</sub> = 12.7 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub> = 22.8 Hz, 2H<sub>4</sub>), 4.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H<sub>5</sub>), 3.24 (s, 2x3H<sub>12</sub>), 2.47-2.39 (m, 2H<sub>2</sub> and 2H<sub>7</sub>), 1.86 (nonpt, *J* = 6.8 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H<sub>6</sub>), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 174.5 (C<sub>qC=O</sub>), 158.1 (C<sub>qAr</sub>), 156.2 (C<sub>qPyr</sub>), 142.7 (2C<sub>10</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 137.5 (C<sub>qAr</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C<sub>Ar</sub>), 127.2 (2C<sub>Ar</sub>), 120.4 (C<sub>Ar</sub>), 113.9 (C<sub>Ar</sub>), 113.8 (C<sub>Ar</sub>), 108.2 (2C<sub>11</sub>), 66.0 (C<sub>4</sub>), 63.8 (C<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 45.1 (C<sub>5</sub>), 45.0 (C<sub>7</sub>), 40.5 (2C<sub>12</sub>), 30.5 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>8</sub>), 22.4 (2C<sub>9</sub>), 18.5 (C<sub>6</sub>).

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M]<sup>+</sup>**

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 475.2961, found 475.2978

***tert*-Butyl 3-((3-(3-((2-(4-isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)propyl)(methyl)amino)propanoate (**200**)**



**Brownish oil**

To a solution of **199** (3.35 g, 8.73 mmol, 1 eq) in DMF (14 mL), in a two-neck round-bottom flask protected from light with an alumina sheet, was added *tert*-butyl acrylate (6.35 mL, 43.66 mmol, 5 eq). The reaction mixture was stirred for 24h at room temperature in the absence of argon. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed several times with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 95:5) afforded **200** (3.158 g, 71%) as a brownish oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> 0.49 (DCM/MeOH 95:5)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) 7.22-7.16 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.09-7.07 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.77 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.06 (AB system, J<sub>AB</sub> = 12.6 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 18.4 Hz, 2H<sub>4</sub>), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.75 (q, J = 7.2 Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H<sub>11</sub>), 2.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H<sub>12</sub>), 2.25 (s, 3H<sub>10</sub>), 1.92 (qt, J = 6.7 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.84 (nonpt, J = 6.8 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H<sub>6</sub>), 1.43 (s, 3x3H<sub>13</sub>), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

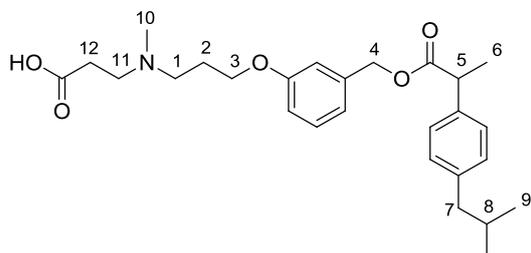
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm) 174.5 (Cq<sub>C5-C=O</sub>), 172.0 (Cq<sub>C12-C=O</sub>), 159.2 (Cq<sub>Ar</sub>), 140.6 (Cq<sub>Ar</sub>), 137.7 (Cq<sub>Ar</sub>), 137.6 (Cq<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 119.9 (C<sub>Ar</sub>), 114.2 (C<sub>Ar</sub>), 113.8 (C<sub>Ar</sub>), 80.3 (Cq<sub>t-Bu</sub>), 66.2 (C<sub>4</sub>), 66.0 (C<sub>3</sub>), 54.1 (C<sub>1</sub>), 53.1 (C<sub>11</sub>), 45.2 (C<sub>5</sub>), 45.1 (C<sub>7</sub>), 42.0 (C<sub>10</sub>), 33.8 (C<sub>12</sub>), 30.2 (C<sub>8</sub>), 28.2 (3C<sub>13</sub>), 27.3 (C<sub>2</sub>), 22.5 (2C<sub>9</sub>), 18.5 (C<sub>6</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2925, 2869, 2849, 1732, 1454, 1367, 1268, 1160.

**MS (CI<sup>+</sup>):** m/z = 512 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 512.3370, found 512.3364

**3-((3-(3-((2-(4-Isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)propyl)(methyl)amino)propanoic acid (201)**



**Amorphous yellow crystals**

The title product was prepared according to the general procedure **GP5**, from **200** (135 mg, 0.26 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 90:10) afforded **201** (116 mg, 96%) as amorphous yellow crystals.

**TLC:**  $R_f$  0.30 (DCM/MeOH 90:10)

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.21-7.17 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.08 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.83 (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.79-6.75 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 5.05 (AB system,  $J_{AB} = 13.2$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 13.3$  Hz, 2H<sub>4</sub>), 3.94 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.81 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 2.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>11</sub>), 2.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.49 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H<sub>12</sub>), 2.41-2.39 (m, 2H<sub>7</sub> and 3H<sub>10</sub>), 1.95 (qt,  $J = 7.0$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.80 (nonpt,  $J = 6.7$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.39 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H<sub>6</sub>), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

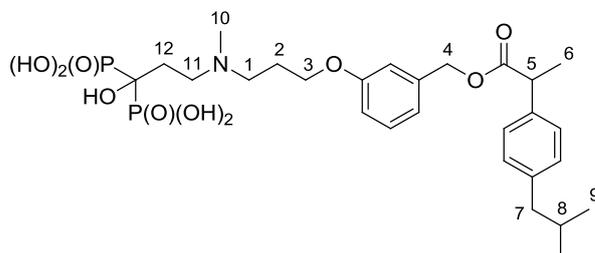
**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm)** 173.7 (C<sub>qC5-C=O</sub>), 173.0 (C<sub>qCO2H</sub>), 158.4 (C<sub>qAr</sub>), 139.8 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (2C<sub>qAr</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C<sub>Ar</sub>), 127.1 (2C<sub>Ar</sub>), 119.5 (C<sub>Ar</sub>), 113.9 (C<sub>Ar</sub>), 113.4 (C<sub>Ar</sub>), 65.3 (C<sub>3</sub> and C<sub>4</sub>), 52.8 (C<sub>1</sub>), 51.9 (C<sub>11</sub>), 44.2 (C<sub>7</sub>), 44.1 (C<sub>5</sub>), 40.4 (C<sub>10</sub>), 30.8 (C<sub>12</sub>), 29.5 (C<sub>8</sub>), 25.2 (C<sub>2</sub>), 22.1 (2C<sub>9</sub>), 18.3 (C<sub>6</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3400, 2955, 2869, 1734, 1587, 1454, 1268, 1162.

**MS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z = 456$  [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 456.2750, found 456.2741.

**1-Hydroxy-3-((3-(3-((2-(4-isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)propyl)  
(methyl)amino)propan-1,1-bis(phosphonic acid) (**161**)**



**Yellow oil**

The title product was prepared according to the general procedure **GP1** from the corresponding carboxylic acid **201** (177 mg, 0.39 mmol), with 4.5 equiv. of catecholborane and 5.5 equiv. of  $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ . It was purified by taking up the residue in a minimum amount of DCM followed by high dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The oil thus obtained was taken up in MeOH until a white precipitate formed. Its analysis with  $^{31}\text{P}$  NMR didn't reveal the presence of any phosphorous compound. Nevertheless, concentration under reduced pressure of the floating solution afforded compound **161** (130 mg, 37%) as a yellow oil along with an amount of  $\text{H}_3\text{PO}_3$ .

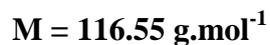
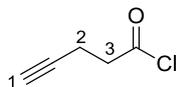
$^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 20.6 (s, 2P)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.20-6.75 (m,  $8\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.04 (s,  $2\text{H}_4$ ), 3.99 (t,  $J = 5.6$  Hz,  $2\text{H}_3$ ), 3.81 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $1\text{H}_5$ ), 3.17 (m,  $2\text{H}_1$  and  $2\text{H}_{11}$ ), 2.74 (s,  $3\text{H}_{10}$ ), 2.40 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $2\text{H}_7$ ), 2.11-1.96 (m,  $2\text{H}_2$  and  $2\text{H}_{12}$ ), 1.79 (nonpt,  $J = 6.8$  Hz,  $1\text{H}_8$ ), 1.39 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $3\text{H}_6$ ), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $2 \times 3\text{H}_9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 173.8 ( $\text{C}_{\text{C5-C=O}}$ ), 158.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 139.9 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 137.7 ( $2\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 119.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 65.4 ( $\text{C}_4$ ), 64.8 ( $\text{C}_3$ ), 54.9 ( $\text{C}_1$ ), 52.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 44.2 ( $\text{C}_7$ ), 44.1 ( $\text{C}_5$ ), 39.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.6 ( $\text{C}_8$ ), 26.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 23.6 ( $\text{C}_2$ ), 22.2 ( $2\text{C}_9$ ), 18.4 ( $\text{C}_6$ ).

**HRMS (ESI):** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_{10}\text{P}_2$   $[\text{M-H}]^-$  600.2133, found 600.2147

**Pent-4-ynoyl chloride (234)**



**Colourless oil**

Freshly distilled thionyl chloride (11.1 mL, 152.9 mmol, 2.5 eq) was added to the commercial 4-pentynoic acid (6 g, 61.16 mmol, 1 eq) and the resulting mixture was heated to the reflux for 90 min. Distillation under vacuum afforded the desired product (3.6 g, 51%) as a colourless oil.

Literature-reported compound <sup>168</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 3.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.57 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H<sub>1</sub>).

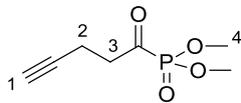
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 172.3 (C<sub>qC=O</sub>), 80.5 (C<sub>qC≡C1</sub>), 70.4 (C<sub>1</sub>), 45.7 (C<sub>3</sub>), 14.8 (C<sub>2</sub>).

**Bp (P = 30 mbar) : 51°C**

---

<sup>168</sup> Goldmann, A. S.; Schoedel, C.; Walther, A.; Yuan, J.; Loos, K.; Mueller, A. H. E. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1608.

### Dimethyl pent-4-ynoylphosphonate (**235**)



$$M = 190.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Yellow oil

The acid chloride **234** (2.084 g, 17.88 mmol, 1 eq) was placed in a mechanically stirred reaction flask and cooled to 0°C. Trimethyl phosphite (2.11 mL, 17.88 mmol, 1 eq) was added dropwise with rapid stirring. Vigorous evolution of gas (MeCl) was noted. After complete addition, the reaction mixture was stirred for 2h at room temperature while monitoring by  $^{31}\text{P}$  NMR. Compound **235** (3.43 g) was recovered in quantitative yield without further purification as a yellow oil.

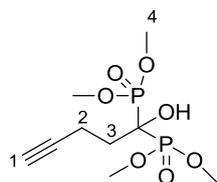
$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) -1.2 (s, 1P)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.89 (d,  $^3J_{\text{HP}} = 10.7$  Hz, 2x3H<sub>4</sub>), 3.10 (td,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.50 (td,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.99 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) 208.4 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 171.3$  Hz, C<sub>qC=O</sub>), 81.9 (C<sub>qC=C1</sub>), 69.4 (C<sub>1</sub>), 54.1 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.1$  Hz, 2C<sub>4</sub>), 42.4 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 56.4$  Hz, C<sub>3</sub>), 11.8 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 4.5$  Hz, C<sub>2</sub>).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3291, 2959, 1699, 1258, 1032.

**Tetramethyl 1-hydroxy-4-pentylidene-1,1-bis(phosphonate) (230)**



**White powder**

To a solution of compound 235 (1.91 g, 10.04 mmol, 1 eq) in freshly distilled toluene (9 mL), dimethyl phosphite (1.06 mL, 11.55 mmol, 1.1 eq) was added and the mixture was stirred for 10 min. At 0°C, *n*-Bu<sub>2</sub>NH (55 μL, 0.32 mmol, 3.2%) was introduced and induced a moderately exothermic reaction. External cooling was required to maintain the temperature at 0°C. A white solid began to form 20 min after the introduction of the base and stirring was continued for 4h. After completion of the reaction (<sup>31</sup>P NMR monitoring), filtration yielded 230 (2.3 g, 77%) as a white powder.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.31 (DCM/MeOH 95:5)

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 21.6 (s, 2P)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm)** 4.08 (bs, 1H<sub>OH</sub>), 3.90-3.87 (m, 4x3H<sub>4</sub>), 2.57 (td, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.37-2.26 (m, 2H<sub>3</sub>), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm)** 84.0 (C<sub>q</sub>CCH<sub>2</sub>), 74.8 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 152.8 Hz, P-C-P), 69.0 (C<sub>1</sub>), 54.5 (m, 4C<sub>4</sub>), 33.0 (C<sub>3</sub>), 13.4 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 7.1 Hz, C<sub>2</sub>).

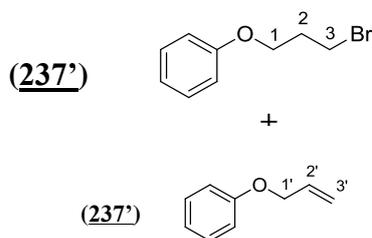
**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3224, 2961, 1247, 1217, 1037.

**Mp** : 81-83°C

**MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 323 [M+Na]<sup>+</sup>**

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 323.0425, found 323.0421

**1-(3-Bromopropoxy)benzene (237) + 1-(allyloxy)benzene (237')**



(237) C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrO

M = 215.09 g.mol<sup>-1</sup>

(237') C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O

M = 134.18 g.mol<sup>-1</sup>

(237) + (237') Colourless oil

The title compounds were prepared according to the general procedure **GP2**, from phenol (5.05 g, 53.7 mmol) and 1,3-dibromopropane (16.3 mL, 161.07 mmol). Column chromatography on silica gel (PE/Toluene 90:10 to PE/Toluene/Et<sub>2</sub>O 90:9.5:0.5) gave a mixture of 237 and 237' in around 9:1 ratio (7.66 g, 62% (237), 8% (237')) as a colourless oil.

Literature-reported compound <sup>169</sup>.

**TLC :** R<sub>f</sub> 237 0.66 (PE/Et<sub>2</sub>O 97.5:2.5)

R<sub>f</sub> 237' 0.80 (PE/Et<sub>2</sub>O 97.5:2.5)

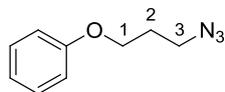
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (mixture of 89% of (237) and 11% of (237')):** δ (ppm) 7.30-7.24 (m, 4H<sub>Ar(237)+(237')</sub>), 6.97-6.88 (m, 6H<sub>Ar(237)+(237')</sub>), 6.05 (ddt, J = 17.3, 10.5, 5.3 Hz, 1H<sub>2'</sub>), 5.40 (dq, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H<sub>3'</sub>), 5.27 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H<sub>3'</sub>), 4.51 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H<sub>1'</sub>), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.29 (qt, J = 6.1 Hz, 2H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (mixture of 89% of (237) and 11% of (237')):** δ (ppm) 158.7 (2C<sub>qAr(237)+(237')</sub>), 133.4 (C<sub>2'</sub>), 129.6 (4C<sub>Ar(237)+(237')</sub>), 121.0 (2C<sub>Ar(237)+(237')</sub>), 117.7 (C<sub>3'</sub>), 114.8 (2C<sub>Ar(237)</sub>), 114.6 (2C<sub>Ar(237)</sub>), 68.8 (C<sub>1'</sub>), 65.2 (C<sub>1</sub>), 32.5 (C<sub>2</sub>), 30.2 (C<sub>3</sub>).

**MS (EI):** m/z = 214 (<sup>79</sup>Br), 216 (<sup>81</sup>Br) [M]<sup>+</sup>

<sup>169</sup> Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381.

### 1-(3-Azidopropoxy)benzene (227)



$$M = 177.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Colourless oil

To a mixture of 237 and 237' (4.21 g, 18.82 mmol of 237, 1 eq) in solution in DMF (190 mL), was added sodium azide (2.45 g, 37.65 mmol, 2 eq) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 4h. After completion of the reaction (TLC monitoring), it was diluted with Et<sub>2</sub>O and the organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (PE/Toluene 90:10 to PE/Toluene/Et<sub>2</sub>O 90:9.5:0.5) gave pure 227 (3.27 g, 98%) as a colourless oil.

Literature-reported compound <sup>170</sup>.

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (PE/Et<sub>2</sub>O 97.5:2.5).

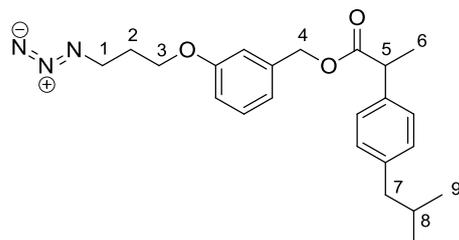
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.97-6.87 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.02 (t, J = 5.9 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.02 (qt, J = 6.2 Hz, 2H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) 158.7 (C<sub>qAr</sub>), 129.6 (2C<sub>Ar</sub>), 121.0 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (2C<sub>Ar</sub>), 64.4 (C<sub>1</sub>), 48.3 (C<sub>3</sub>), 28.9 (C<sub>2</sub>).

MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 178 [M+H]<sup>+</sup> ; 195 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

<sup>170</sup> Wang, S.; Jin, G.; Wang, W.; Zhu, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Liu, Y.; Zhuang, C.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W.; Sheng, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 53, 292.

### 3-(3-Azidopropoxy)benzyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (**228**)



Colourless oil

At room temperature, sodium azide (44 mg, 0.67 mmol, 2.2 eq) was added to **198** (146 mg, 0.31 mmol of **198**, 1 eq, batch with a little amount of **198'**) in solution in DMF (3 mL). The resulting mixture was stirred for 4h. After completion of the reaction (TLC monitoring), it was diluted with Et<sub>2</sub>O and the organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (PE to PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) gave **228** (116 mg, 94%) as a colourless oil.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.55 (PE/Et<sub>2</sub>O 90 :10)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm)** 7.12-7.05 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 6.99-6.96 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.71-6.67 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.96 (AB system, J<sub>AB</sub> = 13.3 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 13.3 Hz, 2H<sub>4</sub>), 3.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.64 (q, J = 7.1 Hz, 1H<sub>5</sub>), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H<sub>7</sub>), 1.88 (qt, J = 6.3 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.74 (nonpt, J = 6.8 Hz, 1H<sub>8</sub>), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H<sub>6</sub>), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 2x3H<sub>9</sub>).

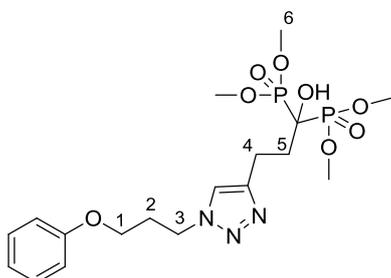
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm)** 174.4 (C<sub>qC=O</sub>), 158.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (2C<sub>Ar</sub>), 127.2 (2C<sub>Ar</sub>), 120.1 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 (C<sub>Ar</sub>), 113.5 (C<sub>Ar</sub>), 66.0 (C<sub>4</sub>), 64.3 (C<sub>3</sub>), 48.2 (C<sub>1</sub>), 45.1 (C<sub>5</sub>), 45.0 (C<sub>7</sub>), 30.2 (C<sub>8</sub>), 28.7 (C<sub>2</sub>), 22.4 (2C<sub>9</sub>), 18.5 (C<sub>6</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2955, 2870, 2099, 1735, 1452, 1266, 1160.

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z** = 413 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 418.2101, found 418.2101

**Tetramethyl 1-hydroxy-3-(1-(3-phenoxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,1-bis(phosphonate) (231)**



**C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>**  
**M = 477.39 g.mol<sup>-1</sup>**  
**Yellowish gel**

The title compound was prepared according to **GP9**, from **230** (292 mg, 0.97 mmol) and **227** (190 mg, 1.07 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 96:4) gave **231** (422 mg, 91%) as a yellowish gel.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.31 (DCM/MeOH 95:5)

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz): δ (ppm)** 22.1 (s, 2P)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm)** 7.27 (s, 1H<sub>Tr</sub>), 7.23-7.19 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.89 (tt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.78 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 4.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.89 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.83-3.80 (m, 4x3H<sub>6</sub>), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.41 (tt, *J*<sub>HP</sub> = 14.6 Hz, *J*<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2.30 (qt, *J* = 5.9 Hz, 2H<sub>2</sub>).

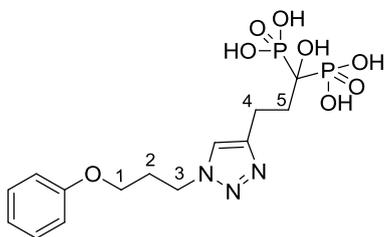
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm)** 158.5 (C<sub>QAr</sub>), 147.0 (C<sub>QTr</sub>), 129.7 (2C<sub>Ar</sub>), 121.6 (C<sub>Tr</sub>), 121.3 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (2C<sub>Ar</sub>), 75.3 (t, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 155.4 Hz, P-C-P), 64.0 (C<sub>1</sub>), 54.5 (4C<sub>6</sub>), 47.2 (C<sub>3</sub>), 32.6 (C<sub>5</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>), 20.6 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 8.0 Hz, C<sub>4</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3500, 2958, 2854, 1601, 1587, 1496, 1244, 1043.

**MS (ESI<sup>+</sup>): m/z** = 478 [M+H]<sup>+</sup>; 500 [M+Na]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 478.1508, found 478.1502

**1-Hydroxy-3-(1-(3-phenoxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,1-bis(phosphonic acid)**  
**(229)**



$$M = 421.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**Beige hygroscopic powder**

The title compound was prepared according to the general procedure **GP10**, from **231** (185 mg, 0.39 mmol). Concentration *in vacuo* followed by drying under vacuum gave **229** (165 mg, 100%) as a beige hygroscopic powder.

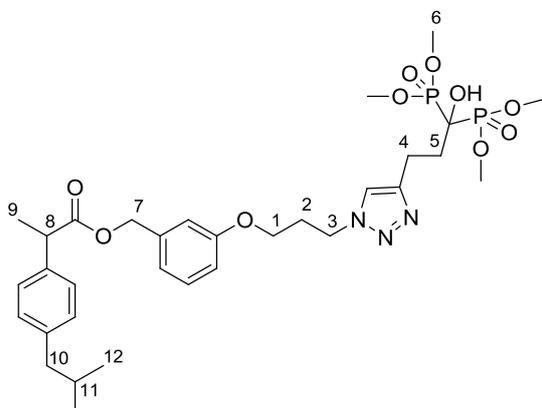
**$^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 20.5 (s, 2P)**

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.91 (s, 1H<sub>Tr</sub>), 7.30-7.26 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.94-6.89 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.96 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.96-2.91 (m, 2H<sub>4</sub>), 2.30-2.17 (m, 2H<sub>2</sub> and 2H<sub>5</sub>).**

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 158.3 (C<sub>qAr</sub>), 147.0 (C<sub>qTr</sub>), 129.5 (2C<sub>Ar</sub>), 122.0 (C<sub>Tr</sub>), 120.7 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (2C<sub>Ar</sub>), 72.1 (t,  $^1J_{\text{CP}} = 144.0$  Hz, P-C-P), 64.4 (C<sub>1</sub>), 46.6 (C<sub>3</sub>), 32.9 (C<sub>5</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 19.7 (t,  $^3J_{\text{CP}} = 5.2$  Hz, C<sub>4</sub>).**

**HRMS (ESI) :** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 420.0731, found 420.0722

**Tetramethyl 1-hydroxy-3-(1-(3-(3-((2-(4-isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,1-bis(phosphonate) (232)**



**C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>**

**M = 695.68 g.mol<sup>-1</sup>**

**Brownish gel**

The title compound was prepared according to **GP9**, from **230** (151 mg, 0.5 mmol) and **228** (218 mg, 0.55 mmol). Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 96:4) gave **232** (338 mg, 97%) as a brownish gel.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.48 (DCM/MeOH 90:10)

**<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121.5 MHz):** δ (ppm) 22.1 (s, 2P)

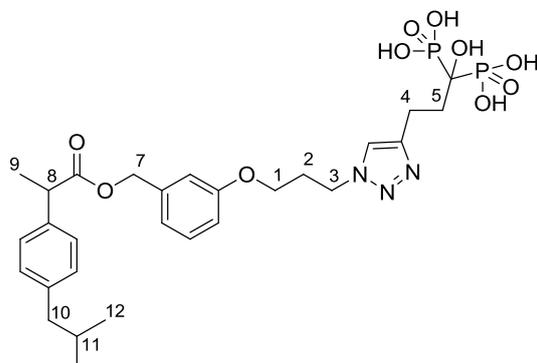
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm) 7.33 (s, 1H<sub>Tr</sub>), 7.23-7.19 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 7.09-7.07 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 6.83-6.76 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.07 (AB system, J<sub>AB</sub> = 12.7 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 16.8 Hz, 2H<sub>7</sub>), 4.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.92-3.87 (m, 2H<sub>1</sub> and 4x3H<sub>6</sub>), 3.75 (q, J = 7.2 Hz, 1H<sub>8</sub>), 3.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.49 (tt, J<sub>HP</sub> = 14.6 Hz, J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H<sub>5</sub>), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H<sub>10</sub>), 2.35 (qt, J = 6.0 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.84 (nonpt, J = 6.8 Hz, 1H<sub>11</sub>), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H<sub>9</sub>), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 2x3H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm) 174.5 (C<sub>qC=O</sub>), 158.6 (C<sub>qAr</sub>), 147.0 (C<sub>qTr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>qAr</sub>), 137.7 (C<sub>qAr</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (2C<sub>Ar</sub>), 121.5 (C<sub>Tr</sub>), 120.5 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 (C<sub>Ar</sub>), 113.7 (C<sub>Ar</sub>), 75.3 (t, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 155.4 Hz, P-C-P), 66.1 (C<sub>7</sub>), 64.0 (C<sub>1</sub>), 54.5 (4C<sub>6</sub>), 47.2 (C<sub>3</sub>), 45.2 (C<sub>8</sub>), 45.1 (C<sub>10</sub>), 32.5 (C<sub>5</sub>), 30.2 (C<sub>11</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>), 22.4 (2C<sub>12</sub>), 20.6 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 8.0 Hz, C<sub>4</sub>), 18.6 (C<sub>9</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3200, 2956, 1734, 1587, 1453, 1252, 1050.

**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 694.2664, found 694.2647; [M+Cl]<sup>-</sup> 730.2431, found 730.2431

**1-Hydroxy-3-(1-(3-(3-((2-(4-isobutylphenyl)propanoyloxy)methyl)phenoxy)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,1-bis(phosphonic acid) (**162**)**



$$M = 639.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

**Hygroscopic beige powder**

The title compound was prepared according to the general procedure **GP10**, from **232** (287 mg, 0.41 mmol). Concentration *in vacuo* followed by drying under vacuum gave **162** (260 mg, 100%) as a beige hygroscopic powder.

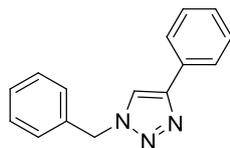
**$^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 20.6 (s, 2P)**

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.92 (s, 1H<sub>Tr</sub>), 7.22-7.08 (m, 5H<sub>Ar</sub>), 6.83-6.76 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.05 (AB system,  $J_{AB} = 13.5$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 13.5$  Hz, 2H<sub>7</sub>), 4.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.82 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 2.97-2.92 (m, 2H<sub>4</sub>), 2.40 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H<sub>10</sub>), 2.28-2.17 (m, 2H<sub>2</sub> and 2H<sub>5</sub>), 1.79 (nonpt,  $J = 6.7$  Hz, 1H<sub>11</sub>), 1.39 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H<sub>9</sub>), 0.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2x3H<sub>12</sub>).**

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 173.7 (C<sub>qC=O</sub>), 158.3 (C<sub>qAr</sub>), 146.9 (C<sub>qTr</sub>), 139.8 (C<sub>qAr</sub>), 137.8 (C<sub>qAr</sub>), 138.7 (C<sub>qAr</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (2C<sub>Ar</sub>), 127.1 (2C<sub>Ar</sub>), 122.1 (C<sub>Tr</sub>), 119.6 (C<sub>Ar</sub>), 113.9 (C<sub>Ar</sub>), 113.4 (C<sub>Ar</sub>), 72.0 (t,  $^1J_{CP} = 143.2$  Hz, P-C-P), 65.3 (C<sub>7</sub>), 64.4 (C<sub>1</sub>), 46.6 (C<sub>3</sub>), 44.2 (C<sub>10</sub>), 44.1 (C<sub>8</sub>), 32.8 (C<sub>5</sub>), 29.6 (C<sub>11</sub>), 29.4 (C<sub>2</sub>), 22.1 (2C<sub>12</sub>), 19.7 (t,  $^3J_{CP} = 6.9$  Hz, C<sub>4</sub>), 18.4 (C<sub>9</sub>).**

**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 638.2038, found 638.2021

### 1-(3-Phenoxypropyl)-4-butyl-1H-1,2,3-triazole (**243**)



$$M = 235.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

White crystals

Benzyl azide (2 mmol, 0.27 g, 1 eq) was dissolved in a 1:4 mixture of  $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$  (8 mL). Then  $\text{CuSO}_4$  (0.1 mmol, 15 mg, 5% mol) and Ascorbate (0.6 mmol, 118 mg, 30% mol) were added under argon and the reaction mixture turned out purple. Phenylacetylene (2 mmol, 0.22 mL, 1 eq) was introduced dropwise under an argon atmosphere and stirring was gone during 18h. Extraction was done with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure to give the expected triazole **243** (0.35 g, 76%) as white crystals which turned yellow-brown rapidly.

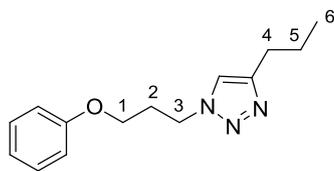
Literature-reported compound <sup>171</sup>.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.81 (d,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (s,  $1\text{H}_{\text{Tr}}$ ), 7.38-7.26 (m,  $8\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.57 (s,  $2\text{H}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ).

**MS ( $\text{Cl}^+$ ):  $m/z = 236$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$**

<sup>171</sup> Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.

**1-(3-Phenoxypropyl)-4-propyl-1H-1,2,3-triazole (244a)**



**C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O**

**M = 245.32 g.mol<sup>-1</sup>**

**Brown crystals**

To a degassed solution of **227** (186 mg, 1.05 mmol, 1 eq) in a 4:1 mixture of *tert*-butyl alcohol and water (4 mL), 1-pentyne (205  $\mu$ L, 2.1 mmol, 2 eq) was added. Then, CuSO<sub>4</sub> (0.05 mmol, 50  $\mu$ L of freshly prepared 1M solution in water, 0.05 eq) was added, followed by sodium L-ascorbate (0.31 mmol, 160  $\mu$ L of freshly prepared 2M solution in water, 0.3 eq). The heterogeneous mixture was stirred vigorously for one night, at which point TLC analysis indicated complete consumption of the azide. The reaction mixture was diluted with brine (20 mL) and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x20 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 98:2) afforded **244a** (220 mg, 85%) as brown crystals.

**TLC** : R<sub>f</sub> 0.51 (DCM/MeOH 97.5:2.5)

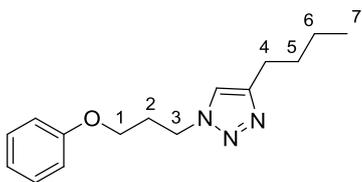
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.31-7.25 (m, 2H<sub>Ar</sub> and 1H<sub>Tr</sub>), 6.98-6.93 (m, 1H<sub>Ar</sub>), 6.89-6.86 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 4.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.37 (qt, *J* = 6.1 Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.67 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H<sub>5</sub>), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (ppm)** 158.4 (C<sub>qAr</sub>), 148.4 (C<sub>qTr</sub>), 129.5 (2C<sub>Ar</sub>), 121.1 (2C<sub>Ar</sub> and 1C<sub>Tr</sub>), 114.4 (2C<sub>Ar</sub>), 63.9 (C<sub>1</sub>), 46.9 (C<sub>3</sub>), 29.9 (C<sub>2</sub>), 27.6 (C<sub>4</sub>), 22.6 (C<sub>5</sub>), 13.8 (C<sub>6</sub>).

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 246 [M+H]<sup>+</sup>**

**HRMS (Maldi):** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 246.1601, found 246.1606

**1-(3-Phenoxypropyl)-4-butyl-1H-1,2,3-triazole (244b)**



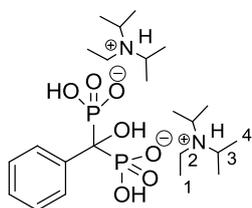
**Brownish crystals**

Azide 227 (67 mg, 0.25 mmol, 1 eq) and 1-hexyne (57  $\mu$ L, 0.5 mmol, 2 eq) were dissolved in DMF (4 mL) and stirred under an argon atmosphere. Then DIPEA (85  $\mu$ L, 0.5 mmol, 2 eq) were added followed by CuI powder (0.25 mmol, 50 mg, 1 eq). The yellowish mixture was stirred vigorously for 1h30. A precipitate appeared and was filtered on celite pack. After concentration of the filtrate, extraction was done with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure to give the expected triazole 244b quantitatively as brownish crystals.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm)** 7.86 (s, 1H<sub>Tr</sub>), 7.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 6.92-6.89 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 4.46 (t,  $J = 6.99$  Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.93 (t,  $J = 6.15$  Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.59 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.24 (qt,  $J = 6.6$  Hz, 2H<sub>2</sub>), 1.54 (m, 2H<sub>5</sub>), 1.28 (sext,  $J = 7.45$  Hz, 2H<sub>6</sub>), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H<sub>7</sub>).

**MS (CI<sup>+</sup>): m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>**

**1-Hydroxy-1-phenylmethylene-1,1-bis(phosphonic acid) bis(*N*-ethyl-*N*-isopropyl propan-2-aminium salt) (**246**)**



**White hygroscopic powder**

DIPEA (1.9 mL, 10.95 mmol, 5 eq) was added to a solution of **41** (587 mg, 2.19 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) at room temperature. A white salt was immediately formed and stirring was continued for 30 min. Then, the precipitate was washed with THF and drying under vacuum afforded **246** (1 g, 87%) as a white hygroscopic powder.

**$^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 121.5 MHz):  $\delta$  (ppm) 17.6 (s, 2P)**

**$^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.92-7.90 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.28-7.24 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.16 (tt,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H<sub>Ar</sub>), 3.65 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 4x1H<sub>3</sub>), 3.15 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2x2H<sub>2</sub>), 1.34-1.31 (m, 2x3H<sub>1</sub> and 8x3H<sub>4</sub>).**

**$^{13}\text{C}$  NMR (MeOD, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 140.3 (C<sub>qAr</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.1 (C<sub>Ar</sub>), 77.8 (t,  $^1J_{\text{CP}} = 130.8$  Hz, P-C-P), 55.5 (4C<sub>3</sub>), 43.5 (2C<sub>2</sub>), 18.8 (4C<sub>4</sub>), 17.4 (4C<sub>4</sub>), 12.9 (2C<sub>1</sub>).**



## Bibliographie

- (1) Green, J. *Miner. Electrolyte Metab.* **1994**, *20*, 7.
- (2) Couret, I. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2004**, *28*, 57.
- (3) Baron, R. *Médecine/Sciences* **2001**, *17*, 1260.
- (4) Marie, P.; Halbout, P. *Médecine/Sciences* **2008**, *24*, 105.
- (5) Hofbauer, L. C.; Heufelder, A. E. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **2000**, *85*, 2355.
- (6) Noble, B. S.; Peet, N.; Stevens, H. Y.; Brabbs, A.; Mosley, J. R.; Reilly, G. C.; Reeve, J.; Skerry, T. M.; Lanyon, L. E. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **2003**, *284*, C934.
- (7) Martin, R. B. *Bone* **2000**, *26*, 1.
- (8) Menshutkin, N. *Ann. Chem. Pharm.* **1865**, *133*, 317.
- (9) Blomen, L. J. M. J. *Bisphosphonate on bones (Eds: O. L. M. Bijvoet, H. A. Fleisch, R. E. Canfield, R. G. G. Russell)*, Elsevier, Amsterdam **1995**, 111.
- (10) Fleisch, H.; Russell, R. G. G.; Straumann, F. *Nature* **1966**, *212*, 901.
- (11) Russell, R. G. G.; Rogers, M. J. *Bone* **1999**, *25*, 97.
- (12) Fleisch, H.; Russell, R. G.; Francis, M. D. *Science* **1969**, *165*, 1262.
- (13) Francis, M. D.; Russell, R. G.; Fleisch, H. *Science* **1969**, *165*, 1264.
- (14) Von Baeyer, H.; Hofmann, K. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1973.
- (15) Rogers, M. J.; Gordon, S.; Benford, H. L.; Coxon, F. P.; Luckman, S. P.; Monkkonen, J.; Frith, J. C. *Cancer* **2000**, *88*, 2961.
- (16) Francis, M. D.; Valent, D. J. *J. Musculoskelet. Neuronal Inter.* **2007**, *7*, 2.
- (17) Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Arkivoc* **2012**, 127.
- (18) Rogers, M. J.; Xiong, X.; Brown, R. J.; Watts, D. J.; Russell, R. G. G.; Bayless, A. V.; Ebetino, F. H. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 398.
- (19) Wilder, L.; Jaeggi, K. A.; Glatt, M.; Muller, K.; Bachmann, R.; Bisping, M.; Born, A. R.; Cortesi, R.; Guiglia, G.; Jeker, H.; Klein, R.; Ramseier, U.; Schmid, J.; Schreiber, G.; Seltenmeyer, Y.; Green, J. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3721.
- (20) Arden-Cordone, M.; Siris, E. S.; Lyles, K. W.; Knieriem, A.; Newton, R. A.; Schaffer, V.; Zelenakas, K. *Calcif. Tissue Int.* **1997**, *60*, 415.
- (21) Reid, I. R.; Brown, J. P.; Burckhardt, P.; Horowitz, Z.; Richardson, P.; Trechsel, U.; Widmer, A.; Devogelaer, J.-P.; Kaufman, J.-M.; Jaeger, P.; Body, J.-J.; Meunier, P. J. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 653.
- (22) Fleisch, H. *Endocr. Rev.*, *19*, 80.
- (23) Roelofs, A. J.; Thompson, K.; Gordon, S.; Rogers, M. J. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 6222s.

- (24) Coxon, F. P.; Thompson, K.; Rogers, M. J. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 307.
- (25) Amin, D.; Cornell, S. A.; Gustafson, S. K.; Needle, S. J.; Ullrich, J. W.; Bilder, G. E.; Perrone, M. H. *J. Lipid Res.* **1992**, *33*, 1657.
- (26) Sanders, J. M.; Gomez, A. O.; Mao, J.; Meints, G. A.; Van Brussel, E. M.; Burzynska, A.; Kafarski, P.; Gonzalez-Pacanowska, D.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5171.
- (27) Grove, J. E.; Brown, R. J.; Watts, D. J. *J. Bone Miner. Res.* **2000**, *15*, 971.
- (28) Dunford James, E.; Rogers Michael, J.; Ebetino Frank, H.; Phipps Roger, J.; Coxon Fraser, P. *J. Bone Miner. Res.* **2006**, *21*, 684.
- (29) Ebetino, F. H.; Hogan, A.-M. L.; Sun, S.; Tsoumpra, M. K.; Duan, X.; Triffitt, J. T.; Kwaasi, A. A.; Dunford, J. E.; Barnett, B. L.; Oppermann, U.; Lundy, M. W.; Boyde, A.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E.; Russell, R. G. G. *Bone* **2011**, *49*, 20.
- (30) Lin, J. H. *Bone* **1996**, *18*, 75.
- (31) Allgrove, J. *Archives of disease in childhood* **1997**, *76*, 73.
- (32) Magremanne, M.; Aubert, C.; Vervaet, C.; Dufrasne, L.; Evrard, L.; Daeleman, P. *Rev. Méd. Brux.* **2007**, *28*, 453.
- (33) *Compendium Suisse des médicaments* **2012**.
- (34) Richard, D.; Dejean, C. *Le moniteur HOSPITALIER* **2011**, *234*, 17.
- (35) Reid, I. R.; Hosking, D. J. *Bone* **2011**, *49*, 89.
- (36) Sutcliffe, A. *Int. J. Orthopaedic and Trauma Nursing* **2010**, *14*, 142.
- (37) Decroisette, C. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* **2006**, *30*, 164.
- (38) Heymann, D.; Ory, B.; Gouin, F.; Green, J. R.; Redini, F. *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 337.
- (39) Horie, N.; Murata, H.; Nishigaki, Y.; Matsui, T.; Segawa, H.; Nogawa, M.; Yuasa, T.; Kimura, S.; Maekawa, T.; Fushiki, S.; Kubo, T. *Cancer Lett.* **2006**, *238*, 111.
- (40) Heymann, D.; Ory, B.; Blanchard, F.; Heymann, M. F.; Coipeau, P.; Charrier, C.; Couillaud, S.; Thiery, J. P.; Gouin, F.; Redini, F. *Bone* **2005**, *37*, 74.
- (41) Ling, Y.; Sahota, G.; Odeh, S.; Chan, J. M. W.; Araujo, F. G.; Moreno, S. N. J.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3130.
- (42) Szajnman, S. H.; Ravaschino, E. L.; Docampo, R.; Rodriguez, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4685.
- (43) Ghosh, S.; Chan, J. M. W.; Lea, C. R.; Meints, G. A.; Lewis, J. C.; Tovian, Z. S.; Flessner, R. M.; Loftus, T. C.; Bruchhaus, I.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Kemp, R. G.; Kobayashi, S.; Nozaki, T.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 175.
- (44) Faa, G.; Crisponi, G. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 291.
- (45) Ozcelik, D.; Uzun, H. *Biol. Trace Elem. Res.* **2009**, *127*, 45.
- (46) Yokel, R. A. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 97.
- (47) Carriere, M.; Avoscan, L.; Collins, R.; Carrot, F.; Khodja, H.; Ansoborlo, E.; Gouget, B. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, *17*, 446.

## Bibliographie

- (48) Xu, G.; Yang, C.; Liu, B.; Wu, X.; Xie, Y. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15*, 251.
- (49) Bailly, T.; Burgada, R.; Prange, T.; Lecouvey, M. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 189.
- (50) Wang, L.; Yang, Z.; Gao, J.; Xu, K.; Gu, H.; Zhang, B.; Zhang, X.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13358.
- (51) Chaleix, V.; Lecouvey, M. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 703.
- (52) Sawicki, M.; Lecercle, D.; Grillon, G.; Le Gall, B.; Serandour, A.-L.; Poncy, J.-L.; Bailly, T.; Burgada, R.; Lecouvey, M.; Challeix, V.; Leydier, A.; Pellet-Rostaing, S.; Ansoborlo, E.; Taran, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2768.
- (53) Qiu, L.; Cheng, W.; Lin, J.; Luo, S.; Xue, L.; Pan, J. *Molecules* **2011**, *16*, 6165.
- (54) Lalatonne, Y.; Paris, C.; Serfaty, J. M.; Weinmann, P.; Lecouvey, M.; Motte, L. *Chem. Commun.* **2008**, 2553.
- (55) Tanvetyanon, T.; Stiff, P. *J. Ann. Oncol.* **2006**, *17*, 897.
- (56) AbiNajm, S. *Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates (Thèse soutenue à l'université de Genève)* **2008**.
- (57) Teulade, M. P.; Savignac, P. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 283.
- (58) Teulade, M. P.; Savignac, P. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 405.
- (59) Gouault-Bironneau, S.; Deprele, S.; Sutor, A.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5909.
- (60) Li, C.; Yuan, C. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 1515.
- (61) Kosolapoff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1500.
- (62) Degenhardt, C. R.; Burdsall, D. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3488.
- (63) Lehnert, W. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 301.
- (64) Okauchi, T.; Yano, T.; Fukamachi, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 5337.
- (65) Inoue, S.; Okauchi, T.; Minami, T. *Synthesis* **2003**, 1971.
- (66) Lolli, M. L.; Lazzarato, L.; Di Stilo, A.; Fruttero, R.; Gasco, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 77.
- (67) Sturtz, G.; Guervenou, J. *Synthesis* **1991**, 661.
- (68) Winckler, W.; Pieper, T.; Keppler, B. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *112*, 137.
- (69) Hutchinson, D. W.; Thornton, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 341.
- (70) Page, P. C. B.; McKenzie, M. J.; Gallagher, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3704.
- (71) McConnell, R. L.; Coover, H. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4450.
- (72) Fitch, S. J.; Moedritzer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1876.
- (73) Turhanen, P. A.; Vepsalainen, J. J. *Synthesis* **2005**, 2119.
- (74) Jankowski, S.; Marczak, J.; Olczak, A.; Glowka, M. L. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 3341.
- (75) Nguyen Lan, M.; Niesor, E.; Bentzen, C. L. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1426.
- (76) Griffiths, D. V.; Hughes, J. M.; Brown, J. W.; Caesar, J. C.; Swetnam, S. P.; Cumming, S. A.; Kelly, J. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17815.

## Bibliographie

- (77) Nicholson, D. A.; Vaughn, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3843.
- (78) Mallard, I.; Benech, J. M.; Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *162*, 15.
- (79) Seki, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 1556.
- (80) Ruel, R.; Bouvier, J.-P.; Young, R. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5209.
- (81) Xie, Y. L.; Zhu, Q.; Qin, X. R.; Xie, Y. Y. *Chin. Chem. Lett* **2003**, *14*, 25.
- (82) Prentice, J. B.; Quimby, O. T.; Grabenstetter, R. J.; Nicholson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6119.
- (83) Kieczkowski, G. R.; Jobson, R. B.; Melillo, D. G.; Reinhold, D. F.; Grenda, V. J.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8310.
- (84) Mustafa, D. A.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E. *Tet. Lett.* **2011**, *52*, 2285.
- (85) Dhawan, B.; Redmore, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4018.
- (86) Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 556.
- (87) Lecouvey, M.; Mallard, I.; Bailly, T.; Burgada, R.; Leroux, Y. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 8475.
- (88) Guenin, E.; Degache, E.; Liquier, J.; Lecouvey, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2983.
- (89) Migianu, E.; Guenin, E.; Lecouvey, M. *Synlett* **2005**, 425.
- (90) Migianu, E.; Mallard, I.; Bouchemal, N.; Lecouvey, M. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 4511.
- (91) Monteil, M.; Guenin, E.; Migianu, E.; Lutomski, D.; Lecouvey, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7528.
- (92) Guenin, E.; Monteil, M.; Bouchemal, N.; Prange, T.; Lecouvey, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3380.
- (93) Egorov, M.; Aoun, S.; Padrines, M.; Redini, F.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathe-Allainmat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7148.
- (94) Egorov, M.; Fortun, Y.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathe, M.; Padrines, M.; Redini, F. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009083613.
- (95) Egorov, M.; Fortun, Y.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathe, M.; Padrines, M.; Redini, F. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009083614.
- (96) Gibson, A. M.; Mendizabal, M.; Pither, R.; Pullan, S. E.; Griffiths, V.; Duncanson, P. *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 2001009146.
- (97) Collum, D. B.; Chen, S.-C.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4393.
- (98) Kabalka, G. W.; Baker, J. D., Jr.; Neal, G. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 512.
- (99) Lane, C. F.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 981.
- (100) Pelter, A.; Levitt, T. E. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1545.
- (101) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1431.
- (102) Afarinkia, K.; Rees, C. W.; Cadogan, J. I. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175.
- (103) Hammond, P. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2521.
- (104) Valli, V. L. K.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 257.

- (105) Dolle, R. E.; Le Bourdonnec, B.; Worm, K.; Morales, G. A.; Thomas, C. J.; Zhang, W. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 765.
- (106) Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650.
- (107) Girard, C.; Tranchant, I.; Niore, P.-A.; Miramon, M.-L.; Leue, S.; Lederlin, T.; Herscovici, J. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 640.
- (108) Wang, D.; Miller, S. C.; Kopeckova, P.; Kopecek, J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1049.
- (109) Houghton, T. J.; Tanaka, K. S. E.; Kang, T.; Dietrich, E.; Lafontaine, Y.; Delorme, D.; Ferreira, S. S.; Viens, F.; Arhin, F. F.; Sarmiento, I.; Lehoux, D.; Fadhil, I.; Laquerre, K.; Liu, J.; Ostiguy, V.; Poirier, H.; Moeck, G.; Parr, T. R., Jr.; Far, A. R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6955.
- (110) McPherson James, C., 3rd; Runner, R.; Buxton Thomas, B.; Hartmann John, F.; Farcasiu, D.; Berezki, I.; Roth, E.; Tollas, S.; Ostorhazi, E.; Rozgonyi, F.; Herczegh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 615.
- (111) Schott, H.; Goltz, D.; Schott, T. C.; Jauch, C.; Schwendener, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3520.
- (112) Orstad, E.; Hoff, P.; Skattebol, L.; Skretting, A.; Breistol, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3021.
- (113) Erez, R.; Ebner, S.; Attali, B.; Shabat, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 816.
- (114) Page, P. C. B.; Moore, J. P. G.; Mansfield, I.; McKenzie, M. J.; Bowler, W. B.; Gallagher, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1837.
- (115) Renoux, B.; Legigan, T.; Bensalma, S.; Chadeneau, C.; Muller, J.-M.; Papot, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8459.
- (116) Bouvier, E.; Thirot, S.; Schmidt, F.; Monneret, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3343.
- (117) Zhang, S.; Wright, J. E. I.; Bansal, G.; Cho, P.; Uludag, H. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2800.
- (118) Segal, E.; Pan, H.; Benayoun, L.; Kopeckova, P.; Shaked, Y.; Kopecek, J.; Satchi-Fainaro, R. *Biomaterials* **2011**, *32*, 4450.
- (119) Berchel, M.; Le Gall, T.; Couthon-Gourves, H.; Haelters, J.-P.; Montier, T.; Midoux, P.; Lehn, P.; Jaffres, P.-A. *Biochimie* **2012**, *94*, 33.
- (120) Anada, T.; Takeda, Y.; Honda, Y.; Sakurai, K.; Suzuki, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4148.
- (121) Chang, J.; Kavanaugh, A. *Pathophysiology* **2005**, *12*, 217.
- (122) Haynes, D. R. *Inflammopharmacology* **2006**, *14*, 193.
- (123) Goronzy, J. J.; Weyand, C. M. *Arth. Res. Ther.* **2009**, *11*, 1.
- (124) Cutolo, M.; Sulli, A.; Pizzorni, C.; Serio, B.; Straub, R. H. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 729.
- (125) Breedveld, F. C.; Dayer, J. M. *Ann. Rheum. Dis.* **2000**, *59*, 841.
- (126) Taylor, P. C. *Molecular Biotechnology* **2001**, *19*, 153.

- (127) Berenbaum, F. *La revue du praticien* **2004**, *54*, 781.
- (128) Ahmed, M.; Khanna, D.; Furst, D. E. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, *1*, 739.
- (129) Patrignani, P.; Tacconelli, S.; Sciulli, M. G.; Capone, M. L. *Brain Res. Rev.* **2005**, *48*, 352.
- (130) Dannhardt, G.; Laufer, S. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1101.
- (131) Kalgutkar, A.; Crews, B.; Rowlinson, S.; Marnett, A.; Kozak, K.; Rimmel, R.; Marnett, L. *PNAS* **2000**, *97*, 925.
- (132) Kalgutkar, A. S.; Rowlinson, S. W.; Crews, B. C.; Marnett, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 521.
- (133) Kalgutkar, A. S.; Crews, B. C.; Saleh, S.; Prudhomme, D.; Marnett, L. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6810.
- (134) Corrado, A.; Santoro, N.; Cantatore, F. P. *Joint Bone Spine* **2007**, *74*, 32.
- (135) Amital, H.; Applbaum, Y. H.; Amar, S.; Daniel, N.; Rubinow, A. *Rheumatology* **2004**, *43*, 658.
- (136) Verdrengh, M.; Carlsten, H.; Ohlsson, C.; Tarkowski, A. *J. Orthop. Res.* **2007**, *25*, 304.
- (137) Duan, Y.; Yu, J.; Liu, S.; Ji, M. *Med. Chem.* **2009**, *5*, 577.
- (138) Schlachter, S. T.; Galinet, L. A.; Shields, S. K.; Aspar, D. G.; Dunn, C. J.; Staite, N. D.; Nugent, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1093.
- (139) Huempel, M.; Guenzel, P.; Biere, H.; Junginger, B. *Agents and Actions* **1991**, *32*, 22.
- (140) Guervenou, J.; Sturtz, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *88*, 1.
- (141) Hirabayashi, H.; Takahashi, T.; Fujisaki, J.; Masunaga, T.; Sato, S.; Hiroi, J.; Tokunaga, Y.; Kimura, S.; Hata, T. *J. Controlled Release* **2001**, *70*, 183.
- (142) Pinedo, A. T. d.; Penalver, P.; Pérez-Victoria, I.; Rondon, D.; Morales, J. C. *Food Chemistry* **2007**, *105*, 657.
- (143) Sheikh, M.; Takagi, S.; Yoshimura, T.; Morita, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7272.
- (144) Rolfe, A.; Young, K.; Volp, K.; Schoenen, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Hanson, P. R. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 732.
- (145) Hussenether, T.; Hubner, H.; Gmeiner, P.; Troschutz, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2625.
- (146) Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K. A.; Eichinger, B. E.; Paranjli, R.; Anderson, C. A.; Robinson, B. H.; Reid, P. J.; Dalton, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847.
- (147) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
- (148) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128.
- (149) Tornøe, C. W.; Meldal, M. *Peptidotriazoles: Copper(I)-catalyzed 1, 3 dipolar cycloadditions on solid-phase, Peptides 2001, Proc. Am. Pept. Symp.; American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers: San Diego* **2001**, 263.
- (150) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

- (151) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (152) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- (153) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- (154) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280.
- (155) Choi, W. J.; Shi, Z. D.; Worthy, K. M.; Bindu, L.; Karki, R. G.; Nicklaus, M. C.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5265.
- (156) Brunet, E.; Juanes, O.; Jiménez, L.; Rodríguez-Ubis, C. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 5361.
- (157) Delain-Bioton, L.; Villemin, D.; Lohier, J. F.; Sopkova, J.; Jaffrès, P. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9677.
- (158) Cavero, E.; Zablocka, M.; Caminade, A. M.; Majoral, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2759.
- (159) Garrell, R. L.; Tucker-Schwartz, A. K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12718.
- (160) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235.
- (161) Kotsikorou, E.; Song, Y.; Chan, J. M. W.; Faelens, S.; Tovian, Z.; Broderick, E.; Bakalara, N.; Docampo, R.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6128.
- (162) Martin de Rosales, R. T.; Tavare, R.; Paul, R. L.; Jauregui-Osoro, M.; Protti, A.; Glaria, A.; Varma, G.; Szanda, I.; Blower, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5509.
- (163) Sansiaume, E.; Ricoux, R.; Gori, D.; Mahy, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1593.
- (164) Dixon, S.; Ziebart, K. T.; He, Z.; Jeddelloh, M.; Yoo, C. L.; Wang, X.; Lehman, A.; Lam, K. S.; Toney, M. D.; Kurth, M. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7413.
- (165) Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122.
- (166) Klaikherd, A.; Sandanaraj, B. S.; Vutukuri, D. R.; Thayumanavan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9231.
- (167) Hartman, G. D.; Perkins, J. J.; Duggan, M. E.; Hunt, C. A.; Krause, A. E.; Ihle, N. C.; Askew, B.; Hutchinson, J.; Stagliano, K. *PCT Int. Appl.* **1997**, WO 9726250.
- (168) Goldmann, A. S.; Schoedel, C.; Walther, A.; Yuan, J.; Loos, K.; Mueller, A. H. E. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1608.
- (169) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381.
- (170) Wang, S.; Jin, G.; Wang, W.; Zhu, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Liu, Y.; Zhuang, C.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W.; Sheng, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 292.
- (171) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.