



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT 3^{ème} Cycle

Spécialité: Chimie Bio-Organique et Thérapeutique

Par :

Bouazzaoui Wafaa

Sur le thème

***Synthèse et évaluation de l'activité anti-oxydante des
fragments conçus à partir du glutathion***

Soutenue publiquement le **12/10/2023** à Tlemcen devant le jury composé de :

Prof. Mostefa-Kara Bachir	Président	Université de Tlemcen
Prof. Hacini Salih	Examineur	Université Oran 1
Prof. Ziani-Cherif Chewki	Examineur	Université de Tlemcen
Prof. Kajima Mulengi Joseph	Encadrant	Université de Tlemcen
Prof. Bouillon Jean-Philippe	Invité	Université de Rouen

*Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyse (COSNA)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Remerciements

Louange à Allah qui nous a fait musulmans et qui nous a donné pour guide le Coran, afin qu'on se rappelle de la vérité et que la paix et les bénédictions de Dieu soient sur notre prophète Mohammed (que Dieu le bénisse et le salue). Ya Allah, je vous remercie de toute votre bonté, de toute votre générosité. Je vous remercie pour la santé, l'aide et le courage que vous m'avez donné pour réaliser ce travail.

J'ai eu le plaisir d'effectuer ce travail de recherche au sein du laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyse (COSNA) de la faculté des sciences de Tlemcen (Abou Bekr Belkaid). Je profite de cette occasion pour remercier tout le personnel et les membres du laboratoire COSNA.

Je tiens à remercier en premier lieu, mon directeur de thèse, le Pr. **Joseph Kajima Mulengi**, de m'avoir accueillie au sein de son équipe et de m'avoir guidée dans mon travail tout au long de cette thèse. Je lui suis très reconnaissante pour son aide, sa disponibilité et ses conseils. Je le remercie également pour le temps qu'il m'a consacré pour la correction de ce mémoire ainsi que pour ses remarques pertinentes.

J'ai eu la chance de réaliser une partie de cette thèse dans l'Unité de recherche COBRA de l'université de Rouen sous la direction du Pr. **Xavier Pannecoucke** à qui j'adresse ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.

Mes chaleureux remerciements vont également au Pr. **Jean-Philippe Bouillon** et Dr. **Samuel Couve-Bonnaire** qui m'ont fait découvrir le monde du fluor. Je les remercie pour l'accueil, leurs conseils, leur aide, leur disponibilité permanentes et de m'avoir soutenue durant mon stage de 11 mois au sein de leur équipe.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger et d'évaluer ce projet de recherche, Mr **Mostefa Kara Bachir**, Professeur à l'Université de Tlemcen, Mr **Chewki Ziani-Cherif**, Professeur à l'Université de Tlemcen et Mr **Hacini Salih**, Professeur à l'Université d'Oran Es-Sénia.

Je ne voudrais pas oublier Dr **Kévin Rousée** à qui j'exprime ma profonde reconnaissance pour sa disponibilité, sa gentillesse et son aide à la paillasse pendant mes premières manipulations et surtout pour sa présence à mes différentes réunions jusqu'à mon dernier jour à Rouen.

Un grand merci au programme **ERASMUS Battuta** (Ref. N° BT16DM3627) qui a financé mon passage à l'université de Rouen.

Je tiens à remercier les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral au sein des deux laboratoires COSNA de Tlemcen et COBRA de Rouen et en particulier **Samia** et **Imane** pour l'ambiance agréable au labo et pour les bons moments que nous avons partagés.

Un grand merci à mes parents, qui ont su m'aider, me soutenir et m'encourager durant ces longues années d'études et de formation.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Liste des abréviations

acac : acétylacétonate

Ag₂CO₃ : carbonate d'argent

Cbz : benzyloxycarbonyle

CCM : chromatographie sur couche mince

Cs₂CO₃ : carbonate de césium

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DCM : dichlorométhane

DMA : *N,N*-diméthylacétamide

DMAP : 4-*N,N*-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppf : 1,1'-ferrocènediyl-bis(diphénylphosphine)

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

dppm : 1,2-bis(diphénylphosphino)méthane

dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane

EOR : espèces réactives de l'oxygène

éq : équivalent

EtOAc : l'acétate d'éthyle

EtOH : éthanol

Fht : phtalimide

FRAP : Ferric reducing antioxidant power

GSH : glutathion réduit

HOBt : hydroxybenzotriazole

HOESY: Heteronuclear Overhauser effect spectroscopy

HRMS : Spectrométrie de Masse Haute Résolution

IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50%

JohnPhos : 2-(dicyclohexylphosphino)biphényle

MeOH : méthanol

Mmol : millimole

NAC : *N*-acétylcystéine

PE : éther de pétrole

PPh₃: triphenylphosphine

TFA: acide trifluoroacétique

Rdt : rendement

RMN : Résonance Magnétique nucléaire

SOCl₂ : chlorure de thionyle

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Objectifs de la thèse	5
Plan du manuscrit	7
Chapitre I : Synthèse des fluoroalcènes	9
I. Introduction à la chimie du fluor et des fluoroalcènes	10
1) Le Fluor : Généralités	10
2) Le motif mono fluoroalcène	10
3) Synthèse de mono-fluoroalcènes	11
4) Synthèse des α -fluoroacrylates	13
II. Réaction de Heck décarboxylante vers les α -fluoroacrylates	15
1) Etape de la décarboxylation	15
2) Couplage de Heck décarboxylant	16
III. Etude de la réaction de Heck décarboxylante sur des α -fluoroacrylates	18
a) Mise au point de la réaction de Heck décarboxylante	18
b) Optimisation de la réaction	18
c) Exemples illustratifs de la réaction	24
d) Etude de la sélectivité de la réaction et du mécanisme	25
e) Mécanisme de la réaction	26
f) post-fonctionnalisation	27
g) Conclusion et perspectives	28
IV. Extension de la réaction de Heck décarboxylante sur l' α -trifluorométhylacrylate de méthyle	28
a) Optimisation de la réaction	28
b) Exemples illustratifs de la réaction	32
c) Etude de la sélectivité de la réaction et du mécanisme	33
d) Conclusion et perspectives	34
Partie expérimentale	35
Chapitre II : Synthèse des analogues de Glutathion	54
I. Introduction à la chimie des peptides	55
a) Les peptides et les aminoacides	55
b) Les peptides en tant que médicaments	57

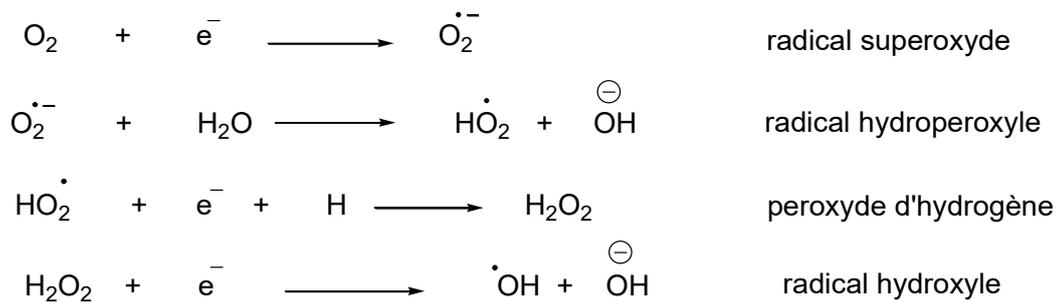
Avantages et inconvénients	57
c) Méthodes et stratégies de synthèse des peptides	58
Stratégies de protection/déprotection de la fonction amine	59
Protection de la fonction acide	61
Méthodes de couplages peptidiques	61
- Méthode « one-pot » utilisant des agents activants	61
- Synthèse peptidique en phase solide (SPPS)	62
- Le couplage à partir des chlorures d'acyle	63
II. Synthèse des analogues de glutathion	64
1) Rétro-synthèse des analogues ciblés	65
III. Résultats et discussions	66
1) Synthèse du premier fragment	66
2) Synthèse des fragments phénoliques et fluorés	68
3) Conclusion	70
Partie expérimentale	71
Chapitre III : Activités biologiques	85
I. Le stress oxydant	86
II. Les radicaux libres	86
III. Production des radicaux libres	87
1) Radical superoxyde $O_2^{\bullet -}$	87
2) Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)	87
3) Radical peroxyde ROO^\bullet	87
4) Radical hydroxyle $^\bullet OH$	87
IV. Conséquences des radicaux libres et du stress oxydant	88
V. Défense contre les radicaux libres	88
1) Enzymes destructeurs des radicaux libres	88
2) Molécules antioxydantes non enzymatiques	89
VI. Evaluation de l'activité antioxydante	90
1) Méthode de piégeage du radical libre DPPH	90
2) Méthode de réduction du fer FRAP	91
VII. Résultats et discussions	92
1) Méthode de piégeage du radical libre DPPH	92
2) Méthode de réduction du fer FRAP	96

3) Conclusion	97
Partie expérimentale	98
Conclusion générale	99
Références	103
Production scientifique	111
Spectres de quelques molécules synthétisées	112

Introduction générale

Introduction

La vie à la surface de la terre s'est développée dans une atmosphère riche en oxygène (O₂). Cette molécule est une composante fondamentale du métabolisme cellulaire. Cependant, toute situation entraînant une surconsommation d'oxygène peut conduire à la production de radicaux libres. Ces radicaux libres sont des espèces chimiques instables, espèces réactives de l'oxygène (EOR), et possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur la couche externe. L'ion superoxyde, le radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène, le dioxygène singulet et les oxydes d'azote constituent des espèces oxygénées réactives des plus abondantes⁽¹⁾.



Ces espèces sont impliquées, en très faibles concentrations, dans des processus physiologiques. Cependant, l'excès de la production de ces EOR peut devenir nocif pour les cellules, les lipides, les protéines et les acides nucléiques, donnant lieu au stress oxydatif qui transforme les molécules biologiques en substances oxydées, nuisibles pour la santé. En effet, le stress oxydant est une réponse à une agression extérieure ou interne. La présence des EOR dans l'organisme est avant tout un comportement normal de l'organisme pour maintenir son homéostasie. Par contre, l'excès de ces espèces traduit une situation de détresse métabolique, pathologique ou physiologique (excès d'énergie non utilisée, agression par des germes pathogènes ou virus, fatigue physique, etc...).

Dans ce dernier cas, l'équilibre est rompu et les espèces réactives attaquent indistinctement les cellules et organes sains lorsque le système anti-oxydant devient défaillant ou insuffisant pour neutraliser les EOR, lesquels induisent un phénomène inflammatoire de plus en plus chronique⁽²⁾. Ce déséquilibre est à l'origine de diverses pathologies à savoir les maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson), le diabète, les cancers, les maladies inflammatoires, etc⁽¹⁾.

Pour se protéger contre cet effet toxique de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense qui permettent de réguler la production des EOR, et qui sont composés

principalement d'antioxydants. Parmi les antioxydants les plus connus, on peut citer les polyphénols, alcaloïdes, phytates (présents dans l'alimentation), les glutarédoxines, thiorédoxines, polyamines, et le plus puissant, le tripeptide glutathion⁽³⁾.

L'antioxydant le plus largement étudié et utilisé de manière pharmacologique reste la *N*-acétylcystéine, un précurseur du glutathion. Ses propriétés antioxydantes et ses effets dans certaines maladies ont été récemment détaillés dans une revue de la littérature^(2, 4). La *N*-acétylcystéine (NAC) est considérée comme un agent thérapeutique dans les maladies caractérisées par un stress oxydant et par des dommages oxydatifs. En effet, elle possède une activité antioxydante très intéressante liée à sa capacité de restaurer les stocks intracellulaires de cystéine et par là-même le taux du glutathion réduit (GSH). La *N*-acétylcystéine est absorbée lentement par l'organisme et pénètre facilement dans les cellules, où elle est dé-acétylée, favorisant ainsi la production intracellulaire de la cystéine⁽⁴⁾. Or, la cystéine est un acide aminé majeur car par combinaison successive avec l'acide glutamique, puis la glycine, elle aboutit à la synthèse de glutathion (GSH), principal antioxydant présent dans la cellule. Dans le cas de réduction de GSH ou d'un stress oxydant augmenté, l'apport de cystéine, via la NAC, permet ainsi une augmentation de la production de glutathion (GSH) augmentant les défenses antioxydantes cellulaires⁽²⁾.

Le glutathion a été signalé pour la première fois en 1888 par le chercheur français De-Rey-Pailhade⁽⁵⁾ qui l'a découvert dans des cellules de levure de boulanger, et a été nommé "philothion" (philo- : amour, et -thion : sulfure en grec). En 1921, Hopkins⁽⁶⁾ développe sa structure moléculaire comme étant la glutamylcystéine (acide glutamique et cystéine), d'où le nom "**glutathion**" qui signifie acide **glutamique** lié à un composé portant un groupement **thiol**. C'est un an plus tard⁽⁷⁾ qu'il attribue les noms de "glutathion réduit" au glutathion qui possède la fonction -SH de la cystéine libre et de "glutathion oxydé" lorsque cette même fonction est oxydée sous forme disulfure -S-S-. En 1927, Hunter et Eagles ont isolé un produit en utilisant la même procédure employée par Hopkins et affirment que la composition du glutathion est plus complexe et émettent la possibilité de l'existence d'un tripeptide⁽⁸⁾.

Après avoir reçu l'article de Hunter et Eagles de la part des éditeurs de *Journal of British Chemistry* (JBC) avec la permission des auteurs, Hopkins a répondu que leur préparation de glutathion était impure et a réaffirmé que le glutathion était un dipeptide⁽⁹⁾. En 1929, après avoir développé une nouvelle procédure de préparation du glutathion cristallin, Hopkins

reconnu que Hunter et Eagles avaient raison de douter de la constitution chimique du produit isolé⁽¹⁰⁾, et affirma alors que le glutathion était un tripeptide constitué de trois acides aminés à savoir, l'acide glutamique (Glu), la cystéine (Cys) et la glycine (Gly). De nombreuses recherches suivront cette découverte et permettront de déterminer sa structure exacte : la L-cystéine et la glycine sont liées par une liaison peptidique et la seconde liaison est formée entre la fonction acide en position γ de la chaîne latérale de l'acide L-glutamique et la fonction amino de la L-cystéine, d'où son nom de *N-(N-L- γ -glutamyl-L-cystéinyl)glycine*.

Le glutathion (GSH) est un tripeptide naturel ubiquitaire, présent dans toutes les cellules du corps à des concentrations de 1 à 10 mM et spécialement dans le foie où on en trouve la concentration la plus élevée (10 mM)⁽¹¹⁾. Il protège les cellules, les tissus et les organes contre différentes pathologies. En effet, une faible concentration de glutathion dans les cellules est associée à de nombreuses maladies dégénératives incluant la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et le SIDA, pour ne citer que les plus connues, mais aussi à la démence sénile et au vieillissement en général⁽¹²⁾.

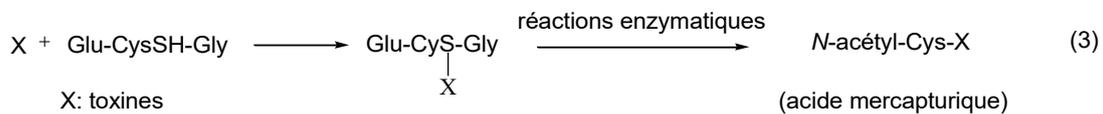
Cette substance intervient à différents niveaux dans l'organisme où elle intervient dans de nombreuses fonctions vitales en jouant des rôles multiples comme agent antioxydant, agent de détoxification, stimulant immunitaire et la modulation de processus cellulaires critiques tels que la synthèse de l'ADN. Son rôle d'assurer un bon fonctionnement de l'organisme est indiscutable et c'est pour cela qu'il a fait l'objet de plusieurs études. En tant qu'agent antioxydant, le glutathion protège la cellule contre le stress oxydant en réagissant directement avec les radicaux libres pour former des molécules stables. L'équation suivante (1) est un exemple qui montre la réaction du glutathion avec le radical hydroxyle, donnant un radical thiol :



Par la suite, les radicaux thiols formés réagissent entre eux pour former une molécule de *disulfure de glutathion* (GSSG) comme montre l'équation (2) :



Le résultat de ces réactions est la réduction des espèces radicalaires réactives pour former des produits qui peuvent facilement être métabolisés par la cellule et éliminés de l'organisme. La fonction du glutathion dans la cellule n'est pas limitée à sa seule réaction avec les radicaux libres mais aussi il joue un rôle majeur dans la biotransformation et l'excrétion des substances toxiques. Ainsi, il constitue un bon ligand des métaux lourds tels que le mercure, le plomb et le cadmium, connus pour leur toxicité sur les organismes vivants. Il assure leur transport, leur stockage et leur métabolisme. Ces composés (X) sont électrophiles et se lient au GSH pour former des hybrides moins nocifs et hydrosolubles (GS-X). L'élimination de ces derniers se fait grâce à un processus de dégradation suite à plusieurs réactions enzymatiques pour donner enfin l'acide mercapturique. Cet acide est stocké dans le rein pour être ensuite éliminé par les urines^(11, 13) comme le montre l'équation (3).



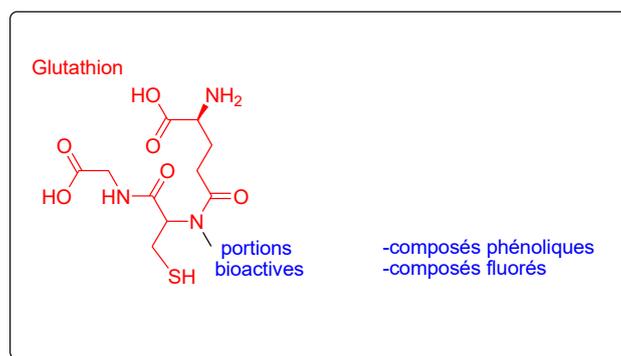
Réactions enzymatiques

La demande en glutathion par l'organisme humain est constante car il est rapidement consommé : cette demande s'accroît spécialement lorsque nous subissons des pressions provenant des situations telles que la maladie, le stress, la fatigue ou des exercices physiques. N'oublions pas que l'exercice physique modéré contribue à la relaxation et favorise la restauration du taux de glutathion.

Dans un autre registre, il est bon de signaler que le taux du glutathion diminue avec l'âge, et plusieurs études montrent que les maladies associées au vieillissement sont reliées à une déficience en ce tripeptide. Par conséquent, il est nécessaire de maintenir ou de restaurer les taux de glutathion par un apport externe.

Objectif de travail

L'objet de cette thèse vise la synthèse de nouvelles molécules hybrides du glutathion métaboliquement stables et susceptibles d'être engagées dans la lutte contre le stress oxydatif. La synthèse de ces molécules est basée sur le couplage de la cystéine, principal responsable des propriétés thérapeutiques de GSH, avec des composantes bioactives telles que des phénols et des fluoroalcènes. Cela permettra d'étudier l'influence des différents composés sur l'activité antioxydante des molécules résultantes.



Les progrès en chimie organique nous ouvrent de multiples voies afin de synthétiser et de fonctionnaliser des systèmes phénoliques puisqu'ils sont un véritable espoir pour la mise au point de nouvelles molécules médicinales. La caractéristique la plus connue et significative des phénols est leur capacité de piéger les espèces oxygénées réactives selon deux mécanismes. Le premier est basé sur le **transfert d'un atome d'hydrogène** via la rupture homolytique de la liaison O-H, alors que le deuxième est basé sur le **transfert d'un électron** au radical libre R^\cdot . L'anion R^- et le cation radical $ArOH^{+\cdot}$ formés sont généralement des entités stables⁽¹⁴⁾.

Le développement de nouvelles méthodes d'incorporation du fluor dans une molécule joue un rôle important dans la synthèse organique puisqu'il permet de modifier ses propriétés physiques, chimiques et biologiques, conduisant souvent à une amélioration de son profil thérapeutique^(15,16). Ces modulations interviennent notamment au niveau de deux caractéristiques principales jouant un rôle prépondérant dans la conception de médicaments notamment, la lipophilie et les propriétés acido-basiques.

La notion de lipophilie est très importante car elle contrôle de nombreux paramètres tels que l'absorption, le passage des barrières biologiques et donc le transport dans les organes et les cellules. Dans le cas des molécules aromatiques, la substitution d'un groupement par un atome de fluor permet généralement d'augmenter la lipophilie de la molécule tout en assurant un meilleur transport du principe actif dans l'organisme. En raison de son électronégativité, le fluor perturbe fortement l'acido-basicité des groupements voisins. Ainsi, l'acidité des fonctions acides voisines est fortement augmentée et la basicité des fonctions basiques diminuée. Dans le cas des médicaments, cet effet peut se traduire par une meilleure perméabilité et ainsi une meilleure biodisponibilité de la molécule⁽¹⁷⁾. Parmi les composés fluorés, la fraction alcène mono-fluoré est une partie importante qu'on trouve dans plusieurs

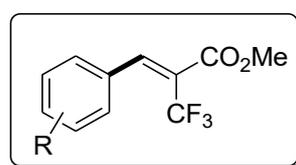
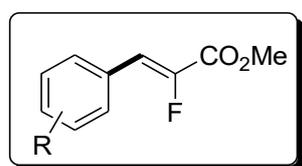
produits pharmaceutiques tels que des agents antibactériens, antimicrobiens ou bien régulateurs du diabète⁽¹⁸⁾. Compte tenu de ce qui précède, les α -fluoroacrylates nous sont apparus comme de très bons candidats en tant que produits de départ pour la synthèse de quelques hybrides.

En nous basant sur ces données bibliographiques, des dérivés d'acide phénolique et des α -fluoroacrylates ont été préparés. Les composés nouvellement synthétisés ont été évalués pour leurs activités antioxydantes.

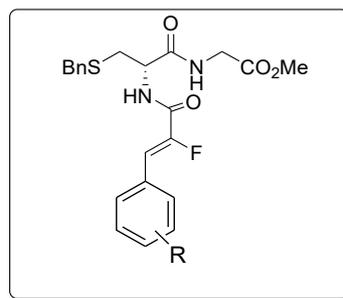
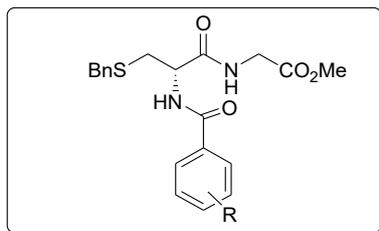
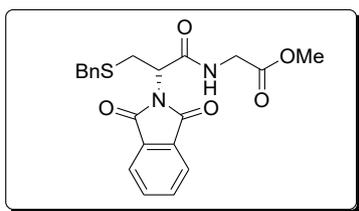
Plan de travail

Notre travail commence par une introduction générale présentant des données bibliographiques sur le glutathion. La suite de la thèse se subdivise en trois chapitres dont chacun est subdivisé en deux parties : la première présente une mise au point bibliographique, tandis que l'autre expose les différents résultats obtenus.

Le premier chapitre est consacré à une nouvelle méthodologie de synthèse des α -fluoroacrylates tri-substitués. Cette méthode est basée sur le couplage de Heck décarboxylant entre les dérivés d'acides benzoïques et le 2-fluoroacrylate de méthyle. La méthode a été étendue aux tri-fluoroalcènes tri-substitués compte tenu du fait que très peu de réactions de synthèse à cet effet sont décrites dans la littérature. Ces composés vont nous servir comme produits de départ pour la synthèse de quelques-uns de nos fragments à base de glutathion.



Dans le deuxième chapitre, nous présentons la synthèse des dérivés à base de fragments de glutathion. Cette synthèse a été réalisée à partir des couplages entre la cystéine et la glycine avec les acides phénoliques et les fluoroalcènes synthétisés précédemment.



Enfin, le troisième chapitre décrit brièvement les tests biologiques effectués sur les fragments nouvellement synthétisés. Nous terminerons la rédaction de ce manuscrit par une conclusion générale suivie des perspectives qui s'ouvrent pour la poursuite de notre travail.

Chapitre I
Synthèse des fluoroalcènes

I. Introduction à la chimie du fluor et des fluoroalcènes

1) Le Fluor : Généralités

Le fluor a été découvert la première fois en 1886 par Henri Moissan, ce qui lui valut, 20 ans plus tard, le prix Nobel de chimie⁽¹⁹⁾. Sa première utilisation dans l'industrie revient au projet Manhattan pour le développement et la mise au point des armes nucléaires. Aujourd'hui, le fluor est utilisé dans de nombreux domaines tels que la chimie organique⁽²⁰⁾, les sciences des matériaux⁽²¹⁾, la chimie médicinale⁽¹⁶⁾ et les médicaments⁽¹⁶⁾. L'atome de fluor est le premier halogène dans le tableau périodique, il possède des propriétés physico-chimiques particulières. Le fluor se caractérise par l'électronégativité la plus élevée de tous les éléments ainsi qu'un faible rayon de Van der Waals de 1,47 Å, de taille intermédiaire entre l'hydrogène et l'oxygène⁽²²⁾.

L'incorporation d'un atome de fluor dans une molécule lui confère des propriétés physiques et biologiques particulières (température d'ébullition, lipophilie, miscibilité, solubilité). Ces changements de propriétés sont utilisés beaucoup plus dans l'industrie pharmaceutique puisqu'ils jouent un rôle important dans la conception des médicaments⁽²²⁾.

Le caractère lipophile de cet élément contrôle de nombreux paramètres tels que l'absorption, la traversée des barrières biologiques et donc le transport des principes actifs dans les organes et les cellules. Dans le cas des molécules aromatiques, la substitution d'un groupement par un atome de fluor permet d'augmenter leur lipophilie et ainsi un meilleur transport du principe actif dans l'organisme^(23,24).

En raison de l'effet électro-attracteur des motifs fluorés, l'acidité des fonctions acides voisines est fortement augmentée et la basicité des fonctions basiques diminuée. Dans le cas des médicaments, cet effet peut se traduire par une meilleure perméabilité et par conséquent une meilleure biodisponibilité de la molécule^(23,24).

2) Le motif mono fluoroalcène

Aujourd'hui, plus de 20% des médicaments⁽²²⁾ du marché comportent au moins un atome de fluor vu que son introduction permet souvent d'améliorer le profil thérapeutique de la molécule. Dans le domaine de la chimie médicinale et d'après l'auteur Dutheil. G⁽²⁵⁾, le motif mono-fluoroalcényl est considéré comme étant un bon mime de la liaison peptidique⁽²⁵⁾. Les longueurs et les angles de liaison des fluoroalcènes sont proches de ceux d'une liaison

amide, ainsi d'un point de vue électronique, la répartition des charges partielles est similaire et le moment dipolaire est orienté dans la même direction⁽²⁴⁾. De plus, les mono-oléfines sont assez résistantes à la dégradation enzymatique contrairement à la liaison peptidique qui s'hydrolyse facilement. Tout cela explique la mauvaise biodisponibilité des peptides lors d'une administration par voie orale⁽²⁶⁾. Un autre avantage à utiliser des motifs mono-alcènes plutôt que peptidomimétiques est l'isomérisation possible entre l'amide *cis*oïde et sa forme *trans*oïde qui, bien souvent, provoque un effet néfaste sur l'activité biologique du composé bioactif. Avec une structure beaucoup plus rigide, les fluoroalcènes permettent d'éviter cette isomérisation^(23,24) (schéma 1).

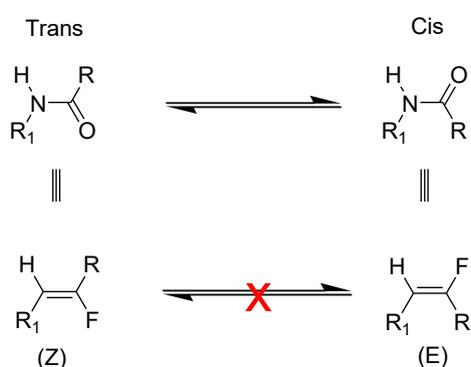


Schéma 1: conformations d'un amide et configurations du mono-fluoroalcène

3) Synthèse de mono-fluoroalcènes

Les fluorooléfines sont synthétisées principalement suivant trois grands types de réaction : les réactions d'oléfination, les réactions d'élimination et les réactions d'addition⁽²⁴⁾. Les exemples suivants illustrent chacune de ces voies.

a) Réactions d'oléfination

La réaction de Wittig est l'une des premières réactions d'oléfination découvertes⁽²⁷⁾. En effet, dès 1969, l'équipe de Schlosser a réalisé une oléfination de Wittig, non-diastréosélective à partir d'ylures de phosphore fluorés pour l'obtention de mono-fluoroalcènes⁽²⁸⁾ (schéma 2).

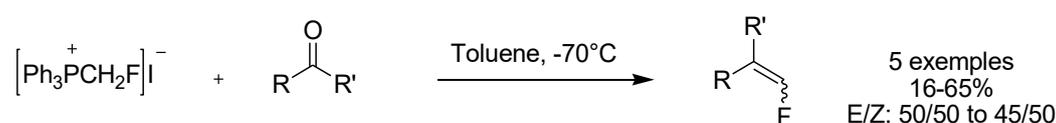


Schéma 2: premier exemple de synthèse de mono-fluoroalcènes par la réaction de Wittig

L'oléfination de Peterson a également été utilisée pour accéder aux mono-fluoroalcènes. Le groupe d'Usuki a effectué, en 2003, la synthèse de sulfones α -fluorés α,β -insaturés (schéma 3), avec des rendements allant de modestes à bons et une stéréosélectivité de bonne à excellente⁽²⁹⁾.

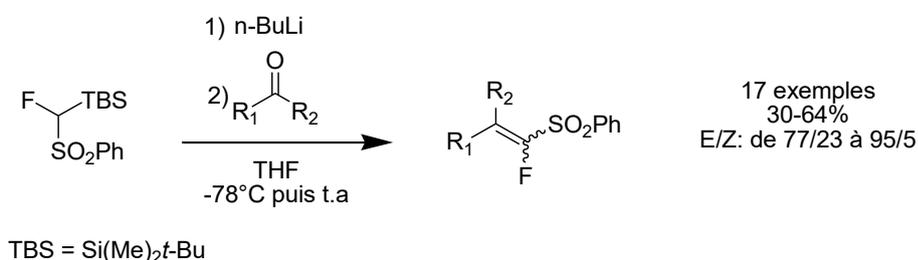


Schéma 3: réaction de Peterson pour la synthèse de mono-fluoroalcènes par le groupe d'Usuki.

Les réactions d'oléfination sont la voie principale d'accès aux mono-fluoroalcènes, plus précisément les réactions de Wittig, de Horner-Wadworth-Emmons et de Peterson à cause de leur mise en œuvre facile et simple⁽²⁴⁾.

b) Réactions d'élimination

Les réactions d'élimination, moins décrites dans la bibliographie, constituent une seconde méthode de synthèse des mono-fluoroalcènes. L'équipe d'Olah a effectué la synthèse de sulfones et de cétones α -fluorés- α,β -insaturés par une séquence de substitution nucléophile suivie d'une étape d'élimination de sulfone (schéma 4). La réaction donne des rendements de moyens à bons, tout en étant stéréospécifique dans le cas des substituants R¹ aromatiques⁽³⁰⁾.

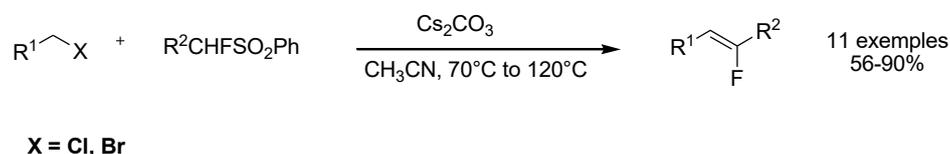


Schéma 4: synthèse de fluorooléfines utilisant la réaction d'élimination de sulfone

c) Réactions d'addition

Les réactions d'addition sont rarement utilisées pour accéder aux mono-fluoroalcènes. Ce sont des méthodes coûteuses et/ou dangereuses qui, par conséquent, sont moins favorisées par rapport aux réactions d'oléfination et d'élimination.

L'équipe de Hara a réalisé, en 2004, la synthèse d'iodoniums α -fluorés- α,β -insaturés par réaction d'addition (schéma 5). La stéréosélectivité de cette réaction est excellente ($>98/2$ pour tous les exemples, en faveur du produit *E*) et les rendements sont bons⁽³¹⁾.

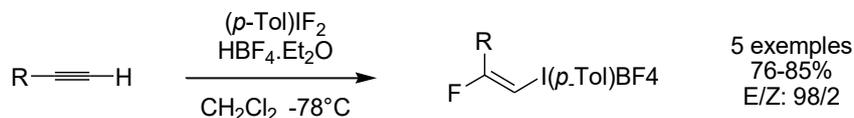


Schéma 5: réaction d'addition d'iodoniums sur des alcynes

Récemment, le groupe de Szpilman ont développé une voie très efficace pour accéder aux mono-fluoroalcènes à partir d'énones (schéma 6). La réaction est applicable sur une large gamme d'énones aromatiques et les rendements vont de bons à excellents⁽³²⁾.

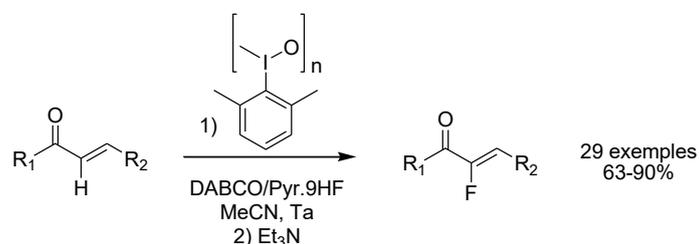


Schéma 6: synthèse 2-fluoroénones par le groupe de Szpilman

Après cette courte bibliographie sur les méthodes de synthèse des mono-fluoroalcènes, nous abordons la synthèse des α -fluoroacrylates.

4) Synthèse des α -fluoroacrylates

En général, les α -fluoroacrylates sont synthétisés selon la méthode d'oléfination. Il existe néanmoins quelques exemples de réaction d'élimination. Par contre aucune réaction d'addition sur les alcynes n'a été décrite pour accéder à ces motifs⁽²⁴⁾. En 2006, l'équipe de Pannecoucke a obtenu de bons rendements d' α -fluoroacrylates avec un meilleur contrôle de la sélectivité en recourant à la synthèse de Wittig; cependant, les mélanges d'isomères sont difficilement séparables⁽³³⁾ (schéma 7).

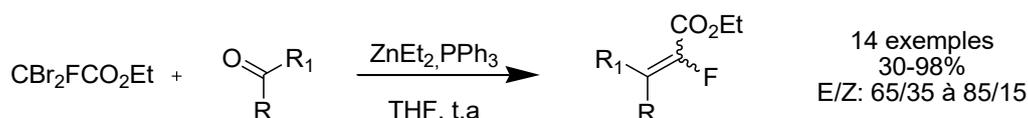


Schéma 7: synthèse d' α -fluoroacrylates par réaction de Wittig

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a aussi été utilisée afin d'accéder aux α -fluoroacrylates⁽³⁴⁾. Par exemple, le groupe de Sano et de Nagaoy a eu recours pour obtenir ces composés avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités⁽³⁵⁾ (schéma 8).

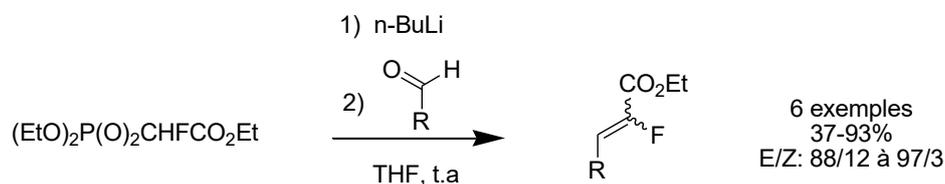


Schéma 8: synthèse d' α -fluoroacrylates par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

L'oléfination de Peterson est une alternative pour la synthèse des α -fluoroacrylates. Le groupe de Welch a publié, en 1998, des travaux utilisant cette voie de synthèse⁽³⁶⁾. Les rendements sont de moyens à bons, et la sélectivité de la réaction dépend du substrat (schéma 9).

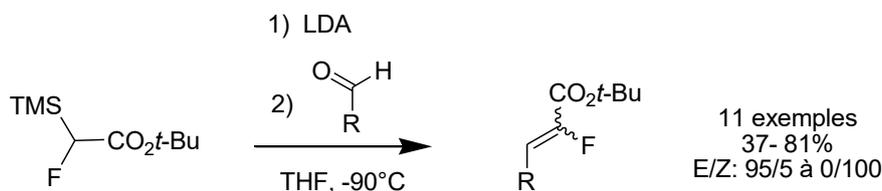


Schéma 9: synthèse d' α -fluoroacrylates par réaction de Peterson

Cependant, il n'existe que peu de méthodes d'oléfination donnant à la fois de bons rendements et de bonnes sélectivités pour obtenir des α -fluoroacrylates⁽²⁴⁾. Le groupe d'Augustine a ainsi pu réaliser une oléfination stéréospécifique lors de la synthèse des α -fluoroacrylates de configuration *Z* via la formation d'un énolate de titane⁽³⁷⁾ (schéma 10).

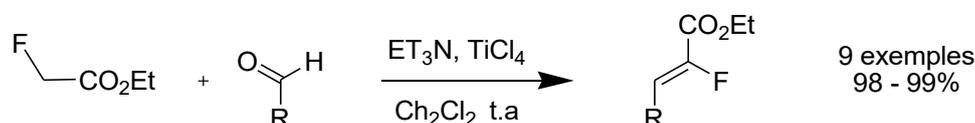


Schéma 10: synthèse d' α -fluoroacrylates par le groupe d'Augustine

Récemment, le groupe de Pannecoucke a développé une nouvelle méthode pour accéder aux α -fluoroacrylates trisubstitués en utilisant la réaction de Heck sur l' α -fluoroacrylate de méthyle⁽³⁸⁾. Cette dernière n'a jamais été utilisée avant pour aboutir à ces motifs. Ils ont

publié, en 2016, des travaux utilisant cette voie de synthèse avec de bons rendements et, dans certains cas, quantitatifs. De même, la réaction était stéréospécifique conduisant à l'isomère *Z* de mono-fluoroalcènes (schéma 11).

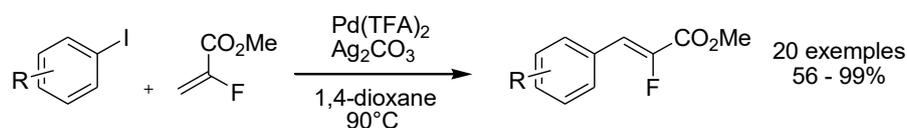


Schéma 11 : la réaction de Heck pour la synthèse d'α-fluoroacrylates trisubstitués

Une autre voie possible d'accès aux α-fluoroacrylates trisubstitués est la réaction de Heck décarboxylante. En 2002, l'équipe de Myers a publié des travaux dans des conditions réactionnelles proches de celles utilisées pour la réaction de Heck sur les fluoroacrylates⁽³⁹⁾. L'objectif de cette partie consiste en l'étude de la réaction de Heck décarboxylante pour obtenir des α-fluoroacrylates trisubstitués dans la mesure où les acides benzoïques sont moins onéreux que les iodures d'aryle (schéma 12).

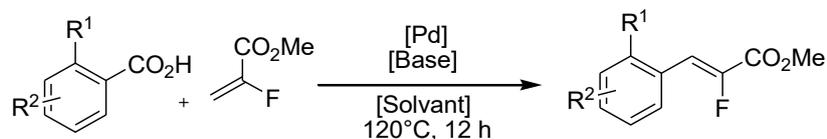


Schéma 12 : réaction de Heck décarboxylante sur les α-fluoroacrylates.

II. Réaction de Heck décarboxylante vers les α-fluoroacrylates trisubstitués

Aujourd'hui, plusieurs équipes de recherche s'intéressent à l'étude des couplages croisés décarboxylant /déshydrogénant. Le couplage de Heck décarboxylant porte sur une réaction dans laquelle un acide aromatique est couplé à un dérivé d'acrylate.

1) Etape de la décarboxylation

La décarboxylation des dérivés d'acides aromatiques est l'étape clef de toute réaction de couplage décarboxylant. Les difficultés principales de cette réaction sont les conditions drastiques de température nécessaires pour pouvoir effectuer l'extrusion de CO₂. Ensuite, bien que la décarboxylation d'acides carboxyliques hautement activés, par exemple, les oxoacides, les acides diphenylacétiques ou les acides benzoïques polyfluorés soit aisée en l'absence de

catalyseur, la libération de CO₂ à partir d'acides carboxyliques aromatiques simples est difficile⁽⁴⁰⁾.

Les premiers travaux sur la décarboxylation des acides furanniques à très hautes températures et en présence de quantités stœchiométriques de cuivre ont été publiés en 1930 par Shepard et son équipe (schéma 13)⁽⁴¹⁾.

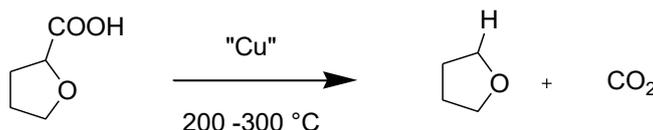


Schéma 13 : décarboxylation de dérivés d'acides furanniques catalysée par le cuivre

Les réactions de décarboxylation catalysées par le cuivre en quantité stœchiométrique ont été décrites sur une large gamme d'acides benzoïques. Cependant, les inconvénients liés à cette réaction restent toujours la nécessité d'une *ortho*-substitution des acides benzoïques par des groupes attracteurs afin d'obtenir des rendements raisonnables. Il a fallu attendre jusqu'aux années 2000 pour voir le premier couplage décarboxylant d'acides benzoïques utilisant un système catalytique. Dans ce contexte, le cuivre n'est pas le seul métal de transition capable de participer à la décarboxylation des acides benzoïques. En effet, d'autres métaux ont été mentionnés dans plusieurs publications; il s'agit notamment de l'argent, le palladium, le rhodium, ou encore l'or⁽⁴²⁾.

2) Couplage de Heck décarboxylant

En 2002, l'équipe de Myers met au point un nouveau couplage entre un dérivé d'acide benzoïque et un alcène en présence de palladium pour accéder aux dérivés stilbéniques⁽³⁹⁾. C'est alors qu'on parle de couplage de Heck décarboxylant. La réaction est réalisée en présence de Pd(TFA)₂ (2 % molaire) et de 3 équivalents d'Ag₂CO₃ dans un mélange DMSO/DMF à 120°C (schéma 14). Cette réaction est seulement applicable aux acides aromatiques *ortho* substitués et aux acides hétéro-aromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide. La réaction est réalisée avec succès sur de nombreux alcènes.

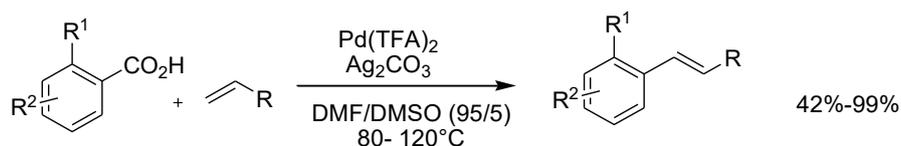


Schéma 14 : couplage de Heck décarboxylant par l'équipe de Myers.

En 2005, le même groupe publie une étude mécanistique afin de mieux comprendre cette réaction⁽⁴³⁾. Basées sur des études de RMN et de diffraction des rayons-X sur la réaction de couplage entre l'acide 2,4,5-triméthoxybenzoïque et différents dérivés du styrène, les auteurs ont pu déterminer le mécanisme réactionnel de ce processus (schéma 15). En présence d'une quantité équimolaire de Pd(TFA)₂ et d'acide 2,4,5-triméthoxybenzoïque dans le DMSO, le carboxylate de palladium (**1a**) est formé par échange de ligands. A 80°C, il y a formation du complexe (**1b**) par extrusion du CO₂. Ensuite, il y a insertion de l'alcène aromatique pour former un complexe aryle-palladium (II) (**1c**). Le produit désiré est ensuite formé par élimination. Le palladium (0) généré par l'action de la base sur l'hydruure de palladium est réoxydé en palladium (II) par l'argent (I) pour fermer le cycle catalytique.

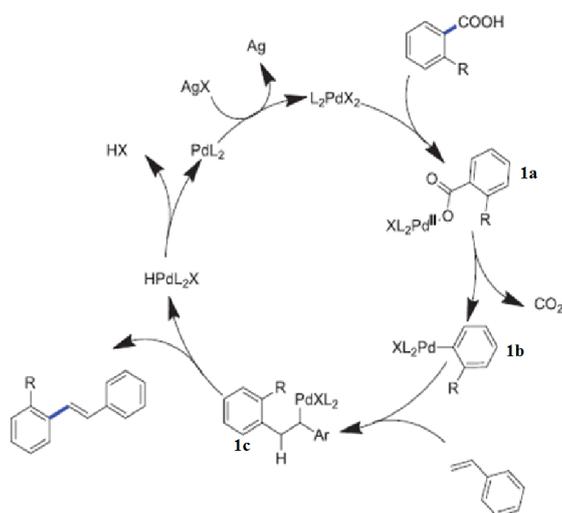


Schéma 15 : Mécanisme de la réaction de couplage de Heck décarboxylant par l'équipe de Myers

Dans tous les cas, un système catalytique au palladium est utilisé avec un large excès d'Ag₂CO₃. Cependant, comme nous l'avons signalé plus haut, la réaction est limitée aux acides benzoïques ortho substitués ou aux acides hétéro-aromatiques possédant l'hétéroatome

en α de la fonction acide. En effet, le sel d'argent ne joue pas seulement le rôle de base mais il est aussi un acteur important dans l'étape de décarboxylation.

III. Etude de la réaction de Heck décarboxylante sur des α -fluoroacrylates

a) Mise au point de la réaction de Heck décarboxylante sur l' α -fluoroacrylate de méthyle

Optimisation de la réaction

Les conditions appliquées par Myers⁽³⁹⁾ ont servi de point de départ à l'étude de la réaction de Heck décarboxylante sur les α -fluoroacrylates. Tenant compte du fait qu'au moins un ortho-substituant était nécessaire pour procéder à la réaction de décarboxylation⁽⁴⁴⁾, l'acide 2-méthoxybenzoïque et le 2-fluoroacrylate de méthyle ont été choisis pour la phase modèle d'optimisation de la réaction (schéma 16). Bien que cette première réaction ait donné un rendement faible de 23%, elle en a prouvé la faisabilité.

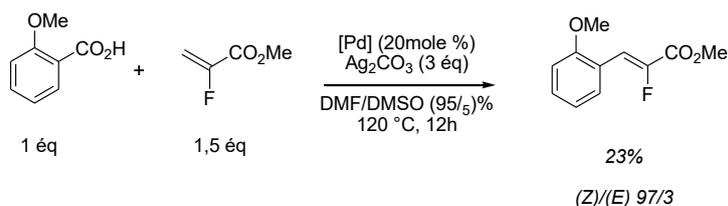
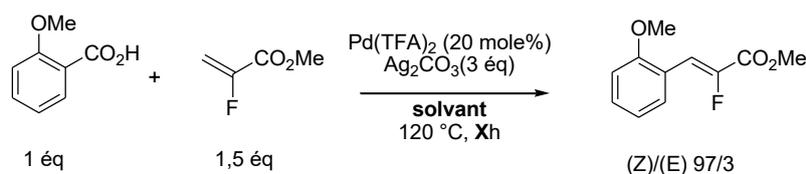


Schéma 16: réaction de Heck décarboxylante sur le 2-fluoroacrylate de méthyle

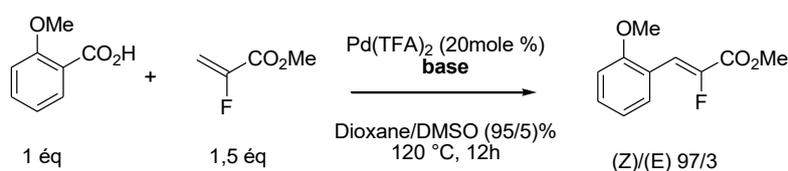
Afin d'améliorer le rendement en produit désiré, un criblage de solvant a été effectué. Le remplacement du DMF par le DMA permet d'augmenter un peu le rendement de la réaction (entrée 3, Tableau 1). Le recours au 1,4-dioxane en combinaison avec le DMSO donne un excellent rendement de 80% (entrée 4, tableau 1). L'augmentation de la proportion en DMSO conduit à la diminution du rendement (entrée 7, tableau 1). En effet, la réaction ne conduit pas aux résultats escomptés et on observe la dégradation de l'oléfine fluorée si le solvant est très polaire tel que le DMSO (entrée 5, tableau 1). D'autre part, seul le 1,4-dioxane conduit à une baisse de rendement de réaction 55% (entrée 6, tableau 1). Finalement, le mélange dioxane/DMSO (95/5) constitue le meilleur choix possible.



Entrée	Solvant (95/5)	Temps	Rdt (* = RMN)
1	DMF/DMSO	4 h	23%*
2	DMF/DMSO	4 h	17%*
3	DMA/DMSO	4 h	31%*
4	Dioxane/DMSO	12 h	80%
5	DMSO	4 h	0%
6	Dioxane	4 h	55%*
7	Dioxane/DMSO (90/10)	12 h	68%* 63%

Tableau 1 : Optimisation du solvant de la réaction

Par la suite, l'influence de la base a été étudiée. Ainsi, la substitution du carbonate d'argent par un autre carbonate, moins coûteux, est inefficace (entrée 3, tableau 2). Une quantité catalytique de carbonate d'argent en combinaison avec le carbonate de potassium ne donne aucun produit (entrée 4, tableau 2). Enfin, la réaction a été réalisée en diminuant le nombre d'équivalents de carbonate d'argent à 2, puis à 1 (entrées 1 et 2, tableau 2), mais la réaction conduit à un faible rendement. Ceci montre l'importance de l'argent dans cette réaction. Cette base (3 équivalents) (entrée 5, tableau 2) a été sélectionnée pour la suite de l'étude.

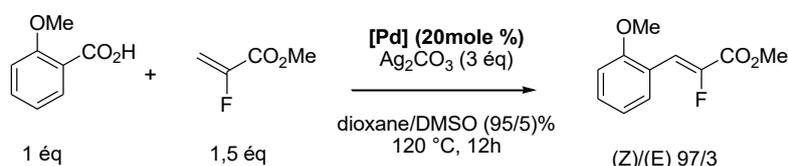


Entrée	Base	Rdt (* = RMN)
1	Ag_2CO_3 (2 éq)	26%*
2	Ag_2CO_3 (1 éq)	12%*
3	K_2CO_3 (3 éq)	0%
4	Ag_2CO_3 (1 éq) K_2CO_3 (2 éq)	0%
5	Ag_2CO_3 (3 éq)	80%

Tableau 2 : optimisation de la base

La réaction donne des rendements similaires avec des catalyseurs au palladium (II) PdCl_2 et PdBr_2 (entrées 4, 5, tableau 3). L'acétate de palladium permet d'obtenir un bon rendement de

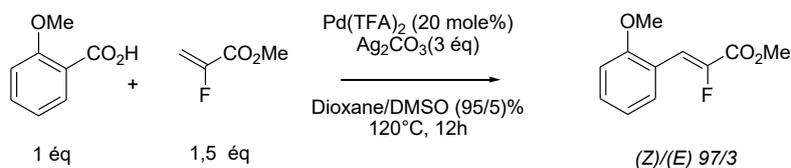
60% (entrée 3, tableau 3). En son absence, aucun produit ne se forme (entrée 7, tableau 3). Le meilleur rendement a été obtenu en utilisant le trifluoroacétate de palladium 80% (entrée 1, tableau 3). C'est ce réactif qui a été retenu pour la suite des travaux.



Entrée	[Pd]	Rdt (* = RMN)
1	Pd(TFA) ₂	80%
2	Pd(TFA) ₂ 10% mole	7 %*
3	Pd(OAc) ₂	66%* 60%
4	PdCl ₂	50%*
5	PdBr ₂	50%*
6	Pd(acac) ₂	20%*
7	-	0%

Tableau 3 : optimisation de la source de palladium

Compte tenu de la volatilité de l'acrylate fluoré, il est possible qu'une importante quantité de ce dernier soit en phase gazeuse lors de la réaction. Afin de tester cette hypothèse, la taille du réacteur a été réduite (tableau 4). L'utilisation d'un réacteur de 2 mL permet de porter le rendement de la réaction à 85% (entrée 3 tableau 4). Par la suite, un réacteur de 4 mL de capacité a été choisi pour des raisons expérimentales.

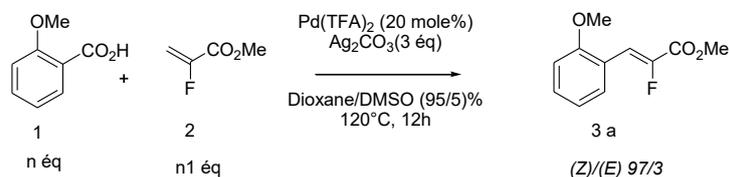


Entrée	Vial	Rdt isolé
1	4 mL	80%
2	10 mL	50%
3	2 mL	85%

Tableau 4 : optimisation de la taille du réacteur

L'importance de la stœchiométrie des réactifs a également été étudiée (tableau 5). Un rapport 1/1 en acide benzoïque et fluoroacrylate diminue le rendement à 66% (entrée 3, tableau 5). Un

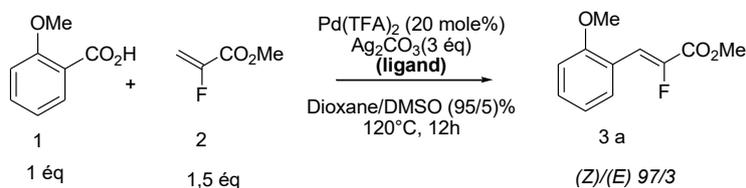
léger excès de l'acrylate fluoré (R-F = 2 équivalents) ou de l'acide benzoïque (R-COOH = 1,5 équivalents) provoque une chute de rendement (entrées 2 et 4, tableau 5). Une stœchiométrie de 1/1,5 entre l'acide benzoïque et le fluoroacrylate a finalement été retenue pour la suite de cette étude.



Entrée	R-COOH	R-F	Rdt (* = RMN)
1	1 éq	1,5 éq	80%
2	1 éq	2 éq	60%* 54%
3	1 éq	1 éq	70%* 66%
4	1,5 éq	1 éq	52%* 48%

Tableau 5 : optimisation de la stœchiométrie des réactifs

Afin de modifier la sphère catalytique du palladium et pour améliorer les résultats précédents quelques ligands ont été étudiés (tableau 6). L'utilisation de ligands à base d'azote (phénanthroline) ou trialkylphosphine (PCy₃), 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane (dcpe), P (t-Bu)₃ conduit à un mauvais rendement RMN (<40%) en produit final **3a**.



Entrée	Ligand	Rdt RMN
1	Phen	0%
2	PCy ₃ .HBF ₃	40%
3	dcpe	10%
4	P(t-Bu) ₃ .HBF ₄	26%
5	dppm	1%
6	JohnPhos	80%

Tableau 6: influence du ligand sur la réaction

Certains ligands tels que la triphénylphosphine, couramment utilisée, conduisent à un mélange de produits **3a** avec le 3-phényl-2-fluoroacrylate de méthyle **A** (schéma 17, équation 1)

(entrées 1-4, tableau 7). Le produit secondaire **A** provient de la réaction de 2-fluoroacrylate de méthyle avec le phényle du ligand. Par contre la tris (*O*-méthoxyphényl)phosphine conduit à un rendement RMN quantitatif de **3a** (entrée 5, tableau 7).

D'après la littérature, il apparaît que nos conditions expérimentales sont proches de celles utilisées dans la réaction d'oléfination oxydative catalysée par le palladium des triarylphosphines avec des alcènes, en passant par le clivage de la liaison C-P. En effet, ce type de réaction a déjà été citée par plusieurs auteurs dès les années soixante⁽⁴⁵⁾ et, plus récemment, la triarylphosphine a été utilisée dans diverses réactions catalytiques comme source de groupement aryle⁽⁴⁶⁾. Ainsi, le produit secondaire provient de l'activation du C-H du fragment aryle du ligand phosphine, suivie d'un clivage de liaison phosphore-carbone pour donner un intermédiaire réactif aryl-palladium. Pour confirmer cette hypothèse, la tris-(*O*-méthoxyphényl)phosphine seule est mise en réaction avec le fluoroacrylate **2**, sans aucune utilisation d'acide carboxylique **1**. Le produit correspondant **3a** est donc obtenu avec un bon rendement (schéma 17, équation 2).

L'utilisation du ligand s'est avérée préjudiciable à la réaction et l'optimisation a été poursuivie sans ajout de ligand.

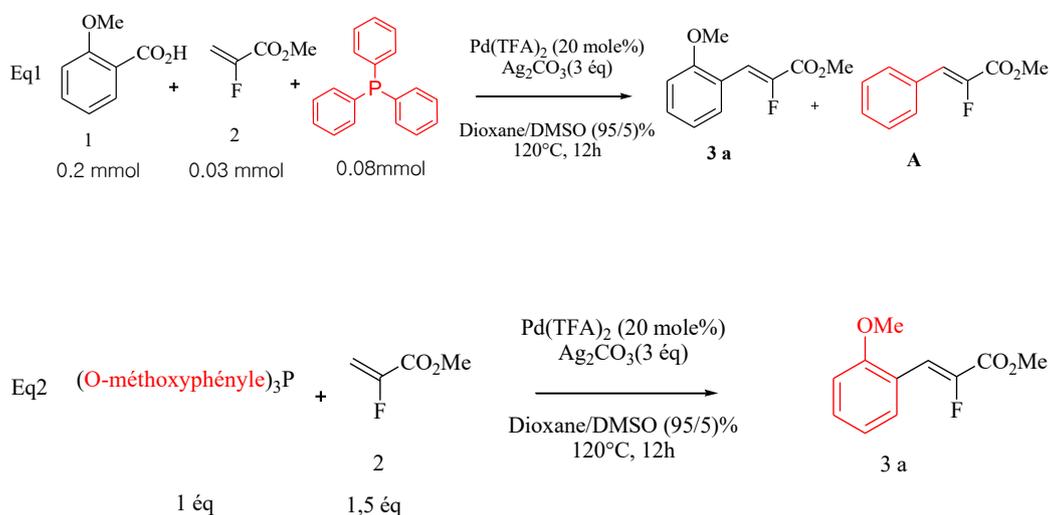


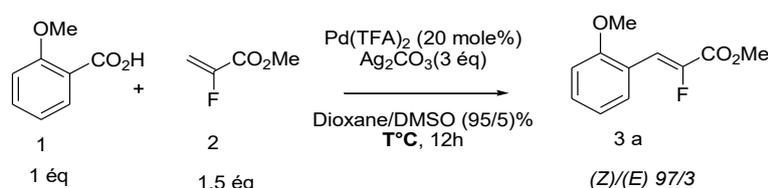
Schéma 17: effet de l'addition de ligand sur la réaction de Heck

Entrée	Ligand	Rdt (3a) (* = RMN)	Rdt (A)
1	PPh ₃	60%* 50%	60%
2	dppe	90%* 70%	25%*
3	dppp	90%* 64%	25%*
4	dppf	27 %*	2%*
5 ^a	(<i>O</i> -methoxyphenyl) ₃ P	≥100%*	/

(^a): le produit 3a est formé par la réaction de Heck décarboxylante ainsi que par la réaction de 2-fluoroacrylate de méthyle avec le phényle du ligand phosphine (l'éq2). Le taux de conversion est impossible de déterminer car le produit provient de deux réactions.

Tableau 7: influence du ligand sur la réaction

Enfin, des réactions ont été réalisées à différentes températures (tableau 8). L'augmentation ou la diminution de température produisent une diminution de rendements. La suite de l'étude et son illustration ont été réalisées à 120 °C.



Entrée	Température	Rdt (* = RMN)
1	120°C	80%
2	130°C	78%* 71%
3	100°C	30%*

Tableau 8: étude de l'influence de la température

Il est à noter que la réaction ne nécessite pas de travailler en conditions anhydres, sous atmosphère inerte et en présence de tamis moléculaire, ce qui simplifie sa mise en œuvre. Il est également important de souligner qu'en absence de palladium, la réaction n'a pas lieu. Les conditions expérimentales optimisées (schéma 18) ont été par la suite testées sur divers acides benzoïques.

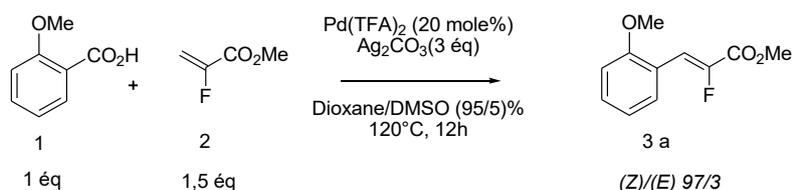


Schéma 18: conditions optimisées de la réaction de Heck décarboxylante

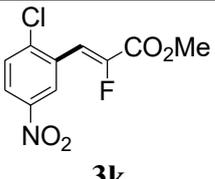
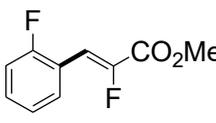
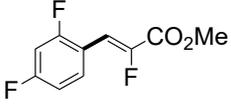
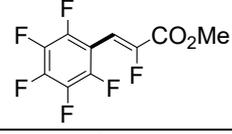
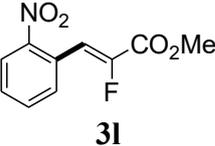
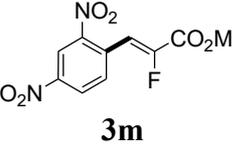
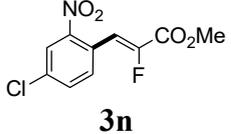
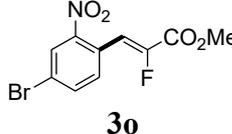
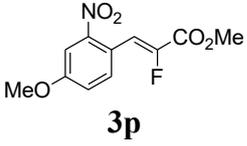
 3k	(33%) 27%		 	(7%)	140°C
 	(13%)	140°C	 	(16%)	1h à 140°C
 3o	(29%) 28%		 3p	(24%) 15%	
 3q	(62%) 60%		 3r	(50%) 48%	
 3s	(60%) 55%	6h à 140°C	 3t	(38%) 35%	

Tableau 9: Illustration de la réaction de Heck décarboxylante avec différents acides benzoïques

c) Étude de la sélectivité de la réaction et du mécanisme

a) Sélectivité de la réaction

Concernant la stéréosélectivité, le stéréoisomère (*Z*) était toujours le majoritaire (> 95%) dans toutes les réactions présentées précédemment. Les deux produits *Z* et *E* étaient facilement détectables par RMN ¹⁹F avec une constante de couplage caractéristique allant de 31 à 40 Hz pour le *Z* et de 15 à 20 Hz pour le *E*.

Il est possible de comprendre la stéréosélectivité de la réaction (schéma 19), à partir des mécanismes proposés précédemment dans la bibliographie. En effet, après la *cis* addition du complexe palladié sur l'alcène, il y a possibilité de rotation libre autour de la liaison carbone-carbone, pour avoir le palladium et un des hydrogènes en position *syn*, afin d'effectuer la β-H élimination. Cette étape est suffisamment rapide pour que le conformère **I** se forme majoritairement, ce dernier étant moins encombré que le conformère **II**; l'ester et l'aryle étant en relation *trans*, expliquent la stéréospécificité de la réaction.

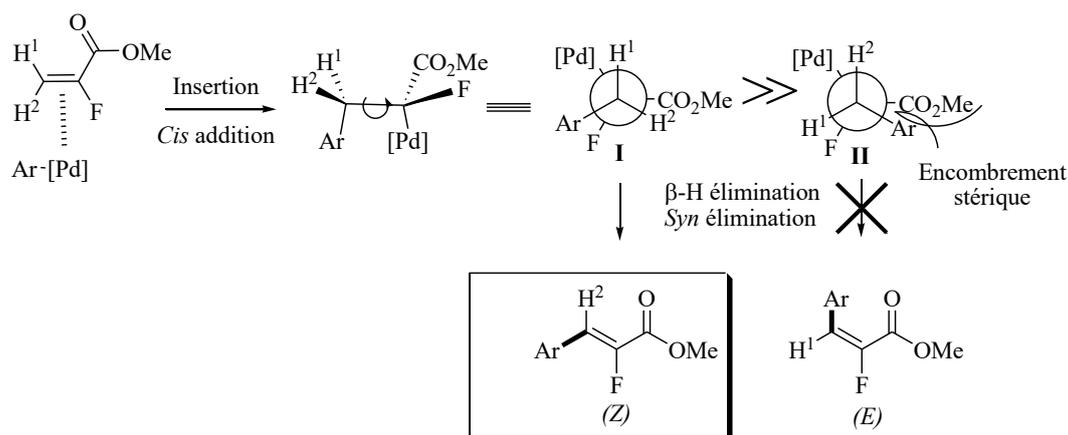


Schéma 19: mécanisme proposé de la stéréochimie pour la réaction de Heck décarboxylante sur l' α -fluoroacrylate de méthyle

d) Mécanisme de la réaction

De nombreux systèmes catalytiques ont été décrits pour réaliser la réaction de décarboxylation/oléfination. Dans notre système ($\text{Pd}(\text{TFA})_2 / \text{Ag}_2\text{CO}_3$), nous supposons que le même mécanisme devrait être mis en œuvre comme indiqué précédemment par Myers⁽⁴³⁾ et plus tard confirmé par Fu et son équipe. En 2010, ces derniers ont publié les résultats de calculs théoriques sur la réaction de Heck décarboxylante⁽⁴⁷⁾. L'étape de décarboxylation est identifiée comme l'étape limitante de la réaction où le palladium (II) permet l'extrusion du CO_2 pour former un intermédiaire Pd^{II} -aryle. Grâce à de nombreuses analyses, les auteurs montrent que de nombreux paramètres influent sur cette étape de décarboxylation.

Premièrement, la nature du palladium: les halogénures de palladium PdCl_2 et PdBr_2 montrent une moins bonne efficacité que $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ car l'échange de ligands chlorures et bromures sur le palladium (II) avec le carboxylate est thermodynamiquement défavorable. Deuxièmement, le DMSO est un très bon ligand qui montre un bon équilibre entre l'étape d'échange avec le carboxyle et l'étape de décarboxylation⁽⁴⁰⁾.

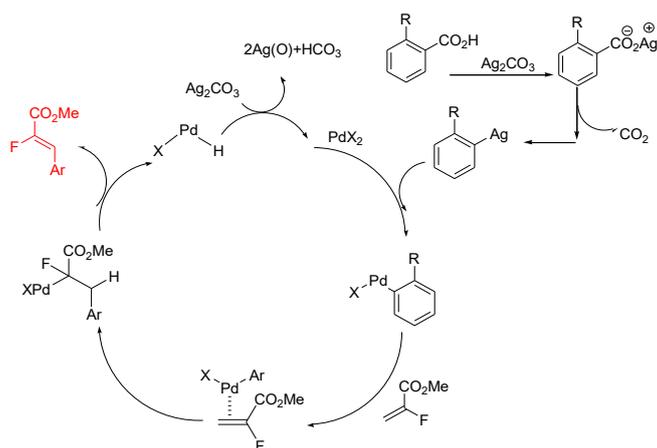
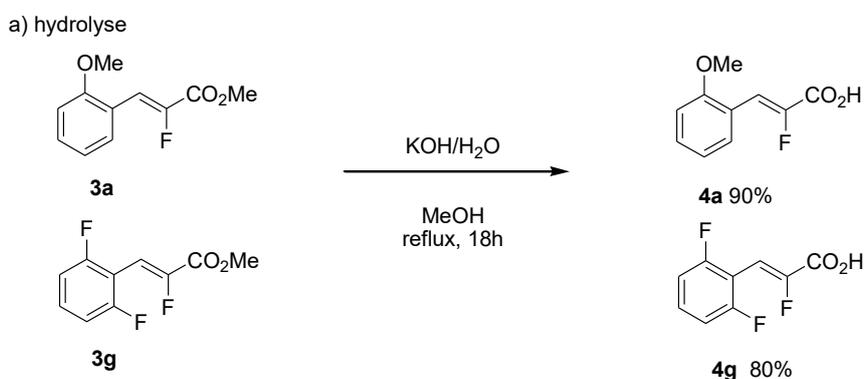
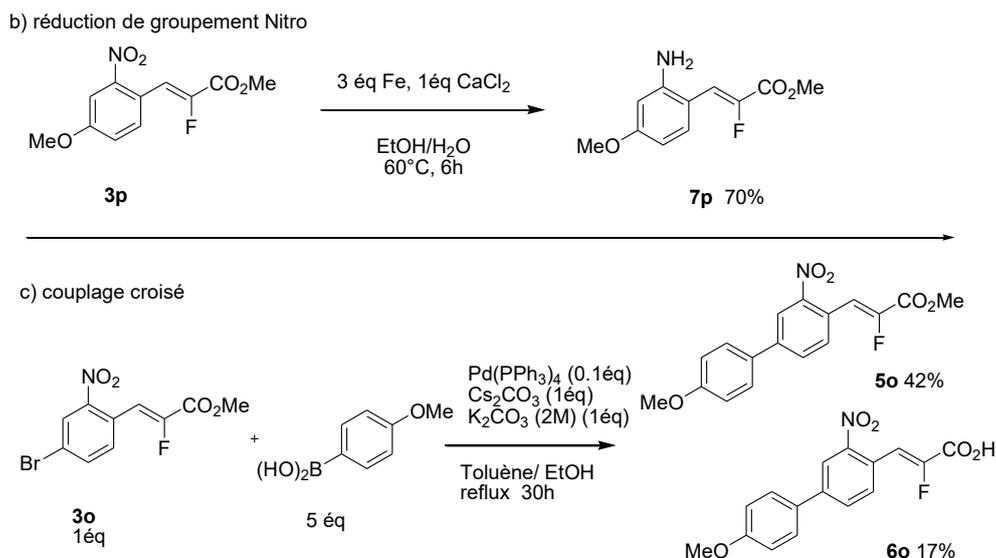


Schéma 20: mécanisme proposé pour la réaction de Heck décarboxylante sur l' α -fluoroacrylate de méthyle

e) post-fonctionnalisation

Pour montrer l'utilité de nos fluoroacrylates, certains produits ont été engagés dans des réactions de post-fonctionnalisation (schéma 21). Premièrement, l'hydrolyse des 2-fluoroacrylates **3a** et **3g** avec du KOH dans du MeOH/H₂O a donné des acides 2-fluoroacryliques **4a** et **4g** avec des rendements excellents de 90% et de 80% respectivement. Ces acides carboxyliques pourraient servir comme produits de départ pour d'autres couplages. Ensuite, la réduction du groupe nitro de **3p** conduit à l'amine libre correspondant **7p** avec un rendement de 70%. Enfin, le composé **3o** a été soumis à un couplage croisé de Suzuki donnant le produit de couplage **5o** avec un rendement de 42% ainsi que l'acide correspondant **6o** avec un rendement de 17%, ce dernier résultant de l'hydrolyse *in situ* de **5o** au cours de la réaction.





Sch\u00e9ma 21: r\u00e9actions de post-fonctionnalisation des fluoroacrylates synth\u00e9tis\u00e9s

f) Conclusion et perspectives

Une voie efficace pour la synth\u00e8se des α -fluoroacrylates tri-substitu\u00e9s a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9sent\u00e9e en recourant \u00e0 la r\u00e9action de Heck d\u00e9carboxylante catalys\u00e9e par le palladium. 18 produits α -fluoroacrylates tri-substitu\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s avec succ\u00e8s et les rendements vont de bons \u00e0 quantitatifs (45% - 98%). La r\u00e9action est limit\u00e9e aux acides benzo\u00efques ortho, ortho-ortho' et ortho-para substitu\u00e9s. Certains fluoroacrylates tri-substitu\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 fonctionnalis\u00e9s par hydrolyse, r\u00e9duction de groupement nitro et par un couplage crois\u00e9 de Suzuki. Les produits d\u00e9sir\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 obtenus avec de tr\u00e8s bons rendements.

Cette m\u00e9thodologie a \u00e9t\u00e9 \u00e9tendue aux α -trifluorom\u00e9thylacrylates trisubstitu\u00e9s vu que tr\u00e8s peu de travaux ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9crits \u00e0 ce sujet dans la litt\u00e9rature. Cette r\u00e9action pourrait \u00eatre consid\u00e9r\u00e9e comme une nouvelle mani\u00e8re int\u00e9ressante d'acc\u00e9der aux 3-aryl-2- trifluoro-m\u00e9thylacrylates.

IV. Extension de la r\u00e9action de Heck d\u00e9carboxylante sur l' α -trifluorom\u00e9thylacrylate de m\u00e9thyle

a. Optimisation de la r\u00e9action

Comme il a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crit pr\u00e9c\u00e9demment, on trouve tr\u00e8s peu des m\u00e9thodes de synth\u00e8se dans la litt\u00e9rature sur les tri-fluorom\u00e9thylalc\u00e8nes trisubstitu\u00e9s. De plus, la r\u00e9action de Heck appliqu\u00e9e \u00e0 la synth\u00e8se de ces compos\u00e9s est inexistante \u00e0 ce jour. L'objectif de cette partie consiste en l'\u00e9tude du couplage de Heck d\u00e9carboxylant sur les trifluorom\u00e9thylacrylates de m\u00e9thyle. Pour tester cette r\u00e9action, l'acide 2-m\u00e9thoxybenzo\u00efque et le 2-trifluorom\u00e9thylacrylate de m\u00e9thyle

ont été soumis aux conditions réactionnelles déjà optimisées (schéma 22) et le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 74%. Ce résultat satisfaisant et encourageant a servi de point de départ pour la suite du travail.

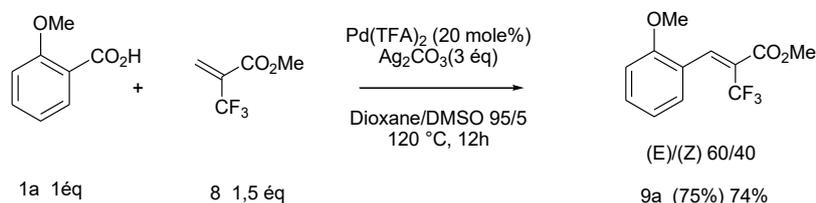
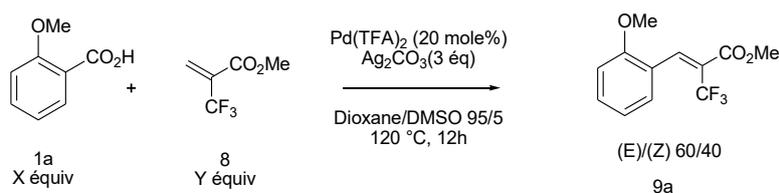


Schéma 22: réaction de Heck décarboxylante sur l' α -trifluorométhylacrylate de méthyle

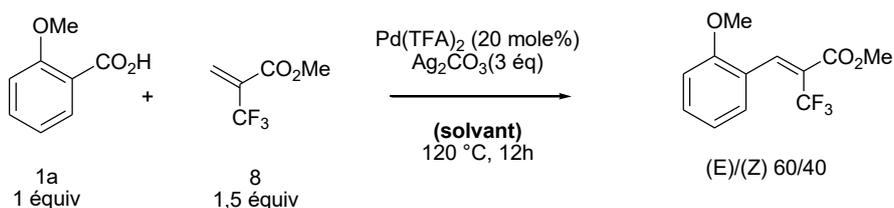
Dans un premier temps, la stœchiométrie des réactifs a été étudiée (tableau 10) et différents rapports en acides benzoïques et l'acrylate trifluoré ont été testés; les rendements restent similaires. La suite de l'étude et ses illustrations ont été réalisées avec une stœchiométrie de 1/1,5 (entrée 1, tableau 10).



Entrée	R-F (Y équ)	R-COOH (X équ)	Rdt (* = RMN)
1	1,5	1	75%* 74%
2	1	1	67%* 67%
3	1	1,5	63%
4	2	1	75%

Tableau 10: optimisation de la stœchiométrie des réactifs

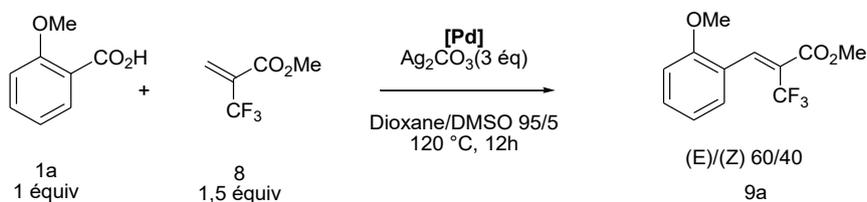
Par la suite, deux essais ont été effectués en changeant le solvant de réaction (tableau 11): l'utilisation du 1,4-dioxane seul fait chuter le rendement à 7%. De plus, la réaction ne conduit à aucun produit dans un solvant très polaire comme le DMSO. Par conséquent, le mélange dioxane/DMSO (95/5) a été conservé pour la suite de l'optimisation.



Entrée	Solvant	Rdt (* = RMN)
1	Dioxane/DMSO	75%* 74%
2	Dioxane	7% *
3	DMSO	0%

Tableau 11 : évaluation de solvants de réaction

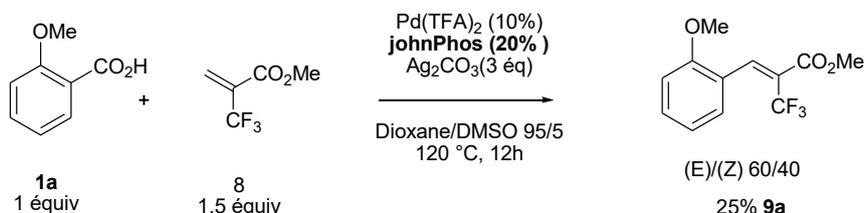
L'influence de la source de palladium sur la réaction a également été étudiée (tableau 12). Ainsi, la substitution de trifluoroacétate de palladium par l'acétate de palladium n'a pas été satisfaisante. La diminution en charge de palladium a été donc envisagée. Des rendements similaires ont été obtenus que ce soit avec 10 % molaire ou 20 % molaire de palladium. La charge catalytique en palladium (10 mol%) a été retenue pour la suite de l'étude.



Entrée	[Pd]	Rdt (* = RMN)
1	Pd(OAc) ₂ 20%	28%*
2	Pd(TFA) ₂ 10%	73%* 70%
3	Pd(TFA) ₂ 5%	17%*

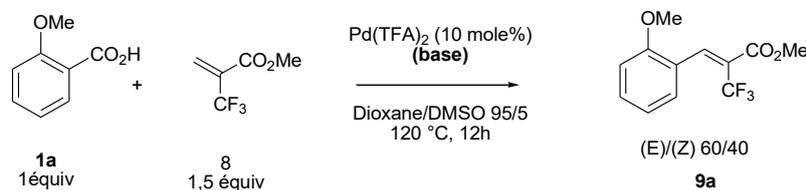
Tableau 12: influence de la source de palladium sur la réaction

Dans le but d'améliorer le rendement, un seul test a été fait en ajoutant un ligand. Un faible rendement de 25% a été obtenu. De nouveau la réaction de Heck décarboxylante a montré que l'ajout de ligand n'était pas nécessaire.



L'influence de la base a été ensuite étudiée (tableau 13). Le carbonate d'argent est incontournable pour le succès de cette réaction (entrée 2, tableau 13). La réduction de la stoechiométrie en carbonate d'argent a donc été examinée: avec 1,5 ou 2 équivalents

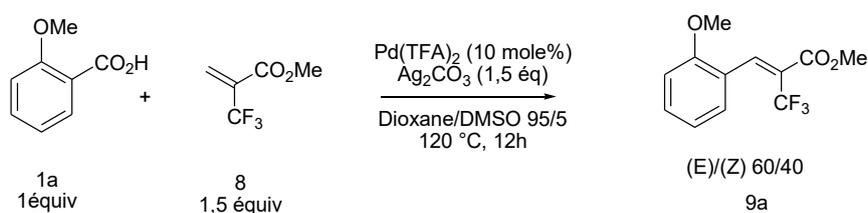
d'Ag₂CO₃, les rendements sont bons et similaires (entrées 1 et 3, tableau 13). L'utilisation d'un seul équivalent de base provoque une diminution du rendement qui reste néanmoins bon (entrée 4, tableau 13). Un et demi équivalents de carbonate d'argent ont été utilisés pour la suite de l'étude.



Entrée	Ag ₂ CO ₃ (éq)	Rdt (* = RMN)
1	2	73%* 69%
2	Cs ₂ CO ₃ (2éq)	0 %
3	1,5	73%* 70%
4	1	65% * 60%
5	0,5	44%* 40%

Tableau 13: optimisation de la base

D'après les résultats obtenus nous supposons que le mécanisme n'est pas le même que celui de la synthèse d' α -fluoroacrylate de méthyle. Certaines études ont montré l'importance de la concentration sur le couple décarboxylant. En variant ce paramètre, il a été constaté que l'augmentation ou la diminution de la concentration conduisait à une diminution du rendement (entrées 1 et 3, tableau 14). La concentration en acide **1a** de 0,2 mol/L a été conservée pour la suite de l'optimisation et l'illustration.



Entrée	Concentration en acide 1a	Rdt(* = RMN)
1	0,4 mol/L	55%* 52%
2	0,2 mol/L	73%* 70%
3	0,1 mol/L	30%

Tableau 14: influence de la concentration sur la réaction

Enfin, un dernier essai a été fait en diminuant la température à 100°C, mais la réaction n'a donné qu'un rendement de 26 %. Il est à noter que la réaction n'est pas aussi stéréospécifique qu'elle l'était dans le cas du 2-fluoroacrylate de méthyle. Pour tenter d'améliorer cette stéréosélectivité, un acrylate plus encombré sur la fonction ester a été utilisé (schéma 23). La réaction sur l' α -trifluorométhylacrylate de tert-butyle **10** n'a pas produit de changement significatif dans le rapport de stéréo-isomères obtenus. Par la suite, le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle a été conservé dans les cas traités.

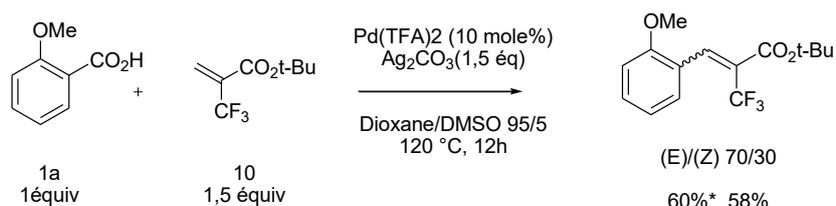


Schéma 23: la réaction de Heck décarboxylante sur l' α -trifluorométhylacrylate de tert-butyle

Les conditions expérimentales optimisées (schéma 24) ont été par la suite appliquées sur divers acides benzoïques.

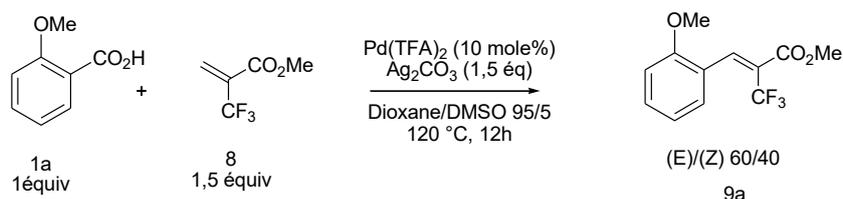


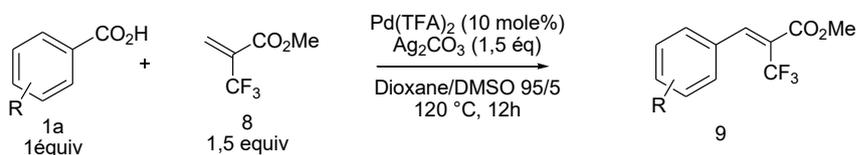
Schéma 24: conditions optimisées de la réaction de Heck décarboxylante sur l' α -trifluorométhylacrylate de méthyle.

b. Exemples illustratifs

Afin d'illustrer cette réaction, différents substrats ont été mis en réaction dans les conditions optimales (Tableau 15). Sur l'ensemble de cas traités, nos observations sont les suivantes :

- les rendements de réaction ne sont bons qu'avec des acides carboxyliques riches en électrons. Ainsi, les acides **1b** et **1c** ont donné de très bons et excellents rendements en **9b** et **9c** de 99% et 84%, respectivement (Tableau 15).
- les stéréoisomères formés à partir de l'acide **9b**, étaient faciles à séparer, ce qui a permis d'attribuer à chaque stéréoisomère sa configuration par des expériences HOESY (voir l'annexe page 115).

- Le passage à un acide carboxylique pauvre en électrons **1n** et **1p** portant un groupe nitro en position ortho ne donne qu'un faible rendement en produits **9n** et **9p**.
- Enfin, comme pour le 2-fluoroacrylate de méthyle, l'acide 2,3-méthoxybenzoïque n'a pas réagi, alors que les acides di-halogénés n'ont donné qu'un faible rendement RMN inférieur à 27%.



Entrée	Rdt (RMN)	Entrée	Rdt (RMN)
	(73%) 72% (E)/(Z) : 60/40		(99%) 56/43 % pure 9b (E): 56% pure 9b (Z): 43%
	(98%) 84% (E)/(Z) : 60/40		(80%) 74% (E)/(Z) : 60/40
	(56%) 54% (E)/(Z) : 60/40		(87%) 80% (E)/(Z) : 43/57
	(40%) 24% (E)/(Z) : 12/88		(37%) 24% (E)/(Z) : 37/63
	(27%)		(20%)

Tableau 15: Illustration de la réaction de Heck décarboxylante sur le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle.

c. Étude de la sélectivité de la réaction

Concernant la stéréosélectivité, toutes les réactions présentées précédemment ont systématiquement conduit au deux stéréoisomères (*Z*) et (*E*).

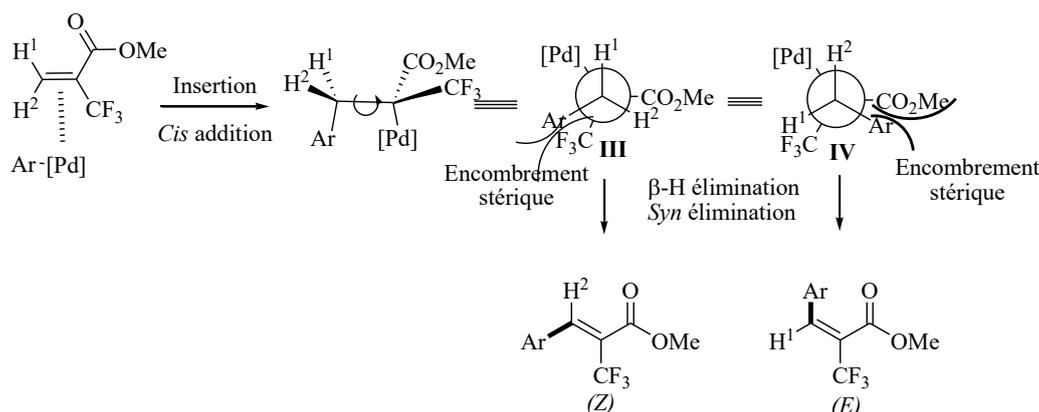


Schéma 25: mécanisme proposé de la réaction de Heck sur l' α -trifluorométhylacrylates de méthyle

d. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons étendu la réaction de Heck décarboxylante à la synthèse de 2-trifluorométhylacrylates trisubstitués de grande valeur. Vu que très peu de réactions ont été mentionnées dans la littérature pour l'obtention de ces composés, la réaction d'oléfination décarboxylante est une alternative intéressante. Les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements excellents à modérés. Malheureusement la réaction ne fonctionne qu'avec des acides carboxyliques riches en électrons. La mise au point de nouvelles réactions catalytiques efficaces à l'égard des trifluorométhyl-alcènes est en cours actuellement dans l'Unité de recherche COBRA de l'université de Rouen.

Partie expérimentale

1) Généralités

Le 2-fluoroacrylate de méthyle **2**, 2-tri-fluorométhylacrylate de méthyle **8**, les solvants anhydres et les autres réactifs utilisés ont été achetés chez Sigma–Aldrich. Les réactions de couplage ont été réalisées dans un tube scellé. L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F, 0,2 mm. Les purifications sont effectuées sur colonne par chromatographie flash sur gel de silice. Le support utilisé est le gel de silice 60F (40–60 μm); les solvants utilisés: l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle.

Les températures de fusion des solides obtenus ont été déterminées à l'aide d'un banc Kofler. Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F ont été réalisés avec un spectromètre BRUCKER AM 300 avec CDCl_3 , CD_3OD , ou le DMSO comme solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7,26 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{O}$: δ 2,05 ppm). Les constantes de couplage (J) sont indiquées en Hertz (Hz). Dans les spectres RMN ^{13}C , les signaux correspondants aux groupements CH , CH_2 et CH_3 ont été déterminés par le DEPT-135. La multiplicité des signaux est exprimée par les abréviations suivantes: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été réalisés avec un spectrophotomètre PERKIN ELMER 100 FTIR. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Seules les bandes significatives sont décrites. Les analyses HRMS ont été effectuées avec un spectromètre de masse JEOL Accu Tof 4G couplé au GC HP Agilent 7890 en mode ionisation électrospray (ESI), ionisation chimique (CI) ou ionisation électronique (EI).

2) Protocoles expérimentaux

Mode opératoire général de synthèse de composé **3** par une réaction de Heck décarboxylante

Le 2-fluoroacrylate de méthyle (**2**; 31 mg, 0,30 mmol), l'acide 2-méthoxybenzoïque (**1a**; 30 mg, 0,20 mmol), $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (14 mg, 0,04 mmol), Ag_2CO_3 (162 mg, 0,60 mmol) dans un mélange du DMSO (0,05 mL) et de 1,4-dioxane (0,95 mL) ont été chauffés à 120 °C durant 12 h (pour les composés **3h**, **3i**, **3p**: 140 °C durant 6 h). Le mélange réactionnel est ensuite filtré

sur célite, lavé avec l'acétate d'éthyle (50 mL), et le solvant est chassé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec un mélange de (PE/EtOAc, 9/1) pour donner le produit désiré.

Mode opératoire général de synthèse de composé 9 par une réaction de Heck décarboxylante

Le même protocole décrit précédemment a été utilisé pour la synthèse des analogues du trifluorométhyle 9 à l'exception du Pd(TFA)₂ (10 mol%) et de Ag₂CO₃ (1,5 éq).

Mode opératoire général pour la réaction d'hydrolyse

A une solution d'acrylate du méthyle 3g (47 mg, 0,21 mmol) dans le méthanol (1,5 mL) est ajouté du KOH (18 mg, 0,32 mmol) et de l'eau (0,3 mL). Le mélange est porté à reflux pendant 18 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est acidifié à pH = 1 avec du HCl (3 N, ≈ 1,0 mL) et filtré sous vide. Après extraction avec l'acétate d'éthyle (3 × 5 mL), les phases organiques ont été séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié sur un tampon du gel de silice (5–6 cm, solvant: EtOAc) pour obtenir le produit désiré.

Mode opératoire général pour la réaction de couplage croisé de Suzuki

Un mélange de 2-fluoro-3-(4-bromo, 2-nitrophényl)acrylate de méthyle (3o; 40,0 mg, 0,13 mmol), l'acide *p*-méthoxyphénylboronique (98,8 mg, 0,65 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14,5 mg, 0,013 mmol), carbonate de césium (42,4 mg, 0,13 mmol), une solution aqueuse du carbonate de potassium (2 M, 0,13 mmol) et l'éthanol (1 mL) dans le toluène (15 mL) est porté à reflux sous atmosphère d'argon pendant 30 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec (20 mL) d'un mélange (1:1) d'eau et d'acétate d'éthyle. Après extraction de la phase aqueuse avec l'acétate d'éthyle (2 × 30 mL), les phases organiques ont été séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec (EtOAc) pour donner le produit désiré.

Mode opératoire général pour la réduction de la fonction nitro

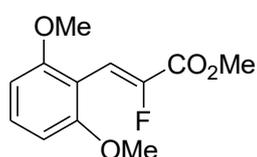
A une solution de nitroarène 3p (30 mg, 0,12 mmol) dans un mélange d'éthanol (1 mL) et d'eau (0,1 mL) est additionné du fer (20 mg, 0,36 mmol) et CaCl₂ (16 mg, 0,14 mmol). La solution est chauffée à 60 °C sous agitation pendant 6 h et l'évolution de la réaction est

contrôlée par CCM. A la fin de la réaction, le mélange est filtré sur célite et lavé avec l'acétate d'éthyle (2×10 mL). Les phases organiques sont lavées avec l'eau (3×10 mL), séchées sur Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec un mélange (PE/EtOAc, 70:30) pour donner le produit désiré.

3) Données spectrales des composés obtenus

a) Synthèse des fluoroalcènes tri-substitués par la réaction de Heck décarboxylante

(Z)-2-Fluoroacrylate-3-(2,6-diméthoxyphényl) de méthyle 3b



solide jaune
 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_4$
 Mm: 240,22 g/mol
 Rdt: 98% (Z)/(E) 97/3
 Pf: 81-83°C.

IR: 2947, 1723, 1586, 1253, 969 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -116,69$ (d, $J = 36,7$ Hz).

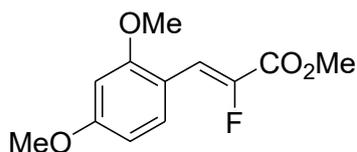
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,85$ (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J_{\text{H-F}} = 36,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 52,5$ (d, $J = 0,8$ Hz, CH_3), 55,8 (s, 2* CH_3), 103,6 (s, 2*CH), 108,5 (d, $J = 2,3$ Hz, Cq), 110,5 (d, $J = 9,8$ Hz, CH), 130,7 (s, CH), 146,6 (d, $J = 264,0$ Hz, Cq), 158,3 (d, $J = 0,7$ Hz, 2*Cq), 161,9 (d, $J = 35,3$ Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF) : calculée $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}_4$ m/z 241,0876 [M+H], trouvée 241,0869.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): l'isomère (E): $\delta = -117,28$ (d, $J = 19,7$ Hz).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2,4-diméthoxyphényl) de méthyle 3c



solide jaune
 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_4$
 Mm: 240,22 g/mol
 Rdt: 86 % (Z)/(E) 99/1
 Pf: 109-111°C.

IR: 2954, 1720, 1604, 1273, 1027, 979 cm^{-1} .

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -130,00 (d, *J* = 36,7 Hz).

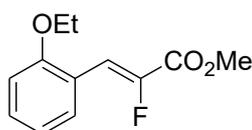
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,848 (s, 3H), 3,852 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*_{H-F} = 36,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 52,4 (s, CH₃), 55,4 (s, CH₃), 55,6 (s, CH₃), 98,1 (s, CH), 105,2 (s, CH), 111,4 (d, *J* = 3,0 Hz, CH), 113,0 (d, *J* = 5,3 Hz, Cq), 132,1 (d, *J* = 15,0 Hz, CH), 145,5 (d, *J* = 260,3 Hz, Cq), 158,9 (d, *J* = 2,3 Hz, Cq), 162,3 (d, *J* = 3,0 Hz, Cq), 162,3 (d, *J* = 34,5 Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée C₁₂H₁₃FO₄ *m/z* 240,0798 [M⁺], trouvée 240,0800.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): l'isomère (*E*): δ = -120,04 (d, *J* = 22,6 Hz).

(*Z*)- 2-Fluoroacrylate -3-(2-éthoxyphényl) de méthyle **3d**



solide jaune
C₁₂H₁₃FO₃
Mm: 224,22 g/mol
Rdt: 76 % (*Z*)/(*E*) 97/3
Pf: 73 -75 °C.

IR: 2955, 1715, 1593, 1289, 975, 761 cm⁻¹.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -127,46 (d, *J* = 36,7 Hz).

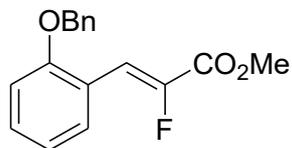
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,09 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*_{H-F} = 36,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 14,7 (s, CH₃), 52,6 (s, CH₃), 64,1 (s, CH₂), 111,6 (d, *J* = 0,7 Hz, CH), 111,7 (d, *J* = 3,0 Hz, CH), 120,0 (d, *J* = 4,5 Hz, Cq), 120,6 (s, CH), 130,9 (s, CH), 131,1 (d, *J* = 2,3 Hz, CH), 146,7 (d, *J* = 264,0 Hz, Cq), 156,8 (d, *J* = 1,5 Hz, Cq), 162,1 (d, *J* = 34,3 Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée C₁₂H₁₃FO₃ *m/z* 224,0850 [M⁺], trouvée 224,0856.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): l'isomère (*E*): δ = -118.3 (d, *J* = 22.6 Hz).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2-benzyloxyphényl) de méthyle 3e



liquide jaune
 $C_{17}H_{15}FO_3$
Mm: 286,29 g/mol
Rdt: 65 % (Z)/(E) 98/2

IR: 2953, 1727, 1598, 1291, 1092, 973 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -127,00$ (d, $J = 36,7$ Hz).

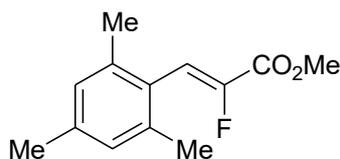
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,90$ (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,51 (d, $J_{H-F} = 36,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,0, 1,0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 52,5$ (s, CH_3), 69,4 (s, CH_2), 110,5 (d, $J = 3,0$ Hz, CH), 111,3 (s, CH), 119,4 (d, $J = 5,3$ Hz, Cq), 120,1 (s, CH), 126,1 (s, 2*CH), 127 (s, CH), 127,6 (s, 2*CH), 130,0 (d, $J = 2,3$ Hz, CH), 130,1 (d, $J = 14,3$ Hz, CH), 135,6 (s, Cq), 145,8 (d, $J = 264,0$ Hz, Cq), 155,5 (d, $J = 2,3$ Hz, Cq), 161,0 (d, $J = 34,5$ Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée $C_{17}H_{15}FO_3$ m/z 286,1005 [M⁺], trouvée 286,0994.

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): l'isomère (E): $\delta = -117,9$ (d, $J = 22,5$ Hz).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2,4,6-triméthylphényl) de méthyle 3f



liquide jaune
 $C_{13}H_{15}FO_2$
Mm: 222,25 g/mol
Rdt: 89 %

IR: 2954, 1733, 1668, 1268, 1098, 974 cm^{-1} .

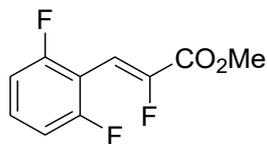
^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -121,83$ (d, $J = 36,7$ Hz).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,59$ (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 4,27 (s, 3H), 7,41 (d, $J_{H-F} = 36,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20,5$ (d, $J = 3,0$ Hz, 2* CH_3), 21,1 (s, CH_3), 52,8 (s, CH_3), 117,1 (d, $J = 10,5$ Hz, CH), 126,4 (s, Cq), 128,5 (s, 2*CH), 136,7 (d, $J = 0,8$ Hz, 2*Cq), 138,5 (s, Cq), 146,5 (d, $J = 261,8$ Hz, Cq), 162,6 (d, $J = 35,3$ Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée $C_{13}H_{16}FO_2$ m/z 223,1134 [M+H]⁺, trouvée 223,1135.

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2,6-difluorophényl) de méthyle 3g



liquide jaune
 $C_{10}H_7F_3O_2$
Mm: 216,15 g/mol
Rdt: 82 % (Z)/(E) 95/5

IR: 2959, 1737, 1587, 1274, 1110, 975 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -107,69$ (dt, $J = 31,0, 8,5$ Hz, 2F), $-114,67$ (dt, $J = 33,8, 28,2$ Hz, 1F).

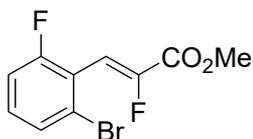
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,92$ (s, 3H), 6,9 - 7,0 (m, 2H), 6,96 (d, $J_{H-F} = 33,0$ Hz, 1H), 7,34 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 52,9$ (s, CH_3), 105,3 (dt, $J = 9,0, 1,5$ Hz, CH), 108,5 (m, Cq), 111,5 (m, 2*CH), 131,1 (t, $J = 9,8$ Hz, CH), 148,3 (d, $J = 271,5$ Hz, Cq), 160,4 (ddd, $J = 252,0, 6,7, 1,5$ Hz, 2* Cq), 160,9 (d, $J = 35,3$ Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée $C_{10}H_8F_3O_2Na$ m/z 239,0296 $[M+Na]^+$, trouvée 239,0303

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): l'isomère (E): $\delta = -110,0$ (m, 2F), $-112,3$ (dt, $J = 16,9, 5,6$ Hz, 1F).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2-bromo, 6-fluorophényl) de méthyle 3h



liquide jaune
 $C_{10}H_7BrF_2O_2$
Mm: 277,06 g/mol
Rdt: 45 % (Z)/(E) 96/4

IR: 2956, 1737, 1673, 1438, 1287, 973 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -104,70$ (ddd, $J = 39,5, 11,3, 5,6$ Hz, 1F), $-116,17$ (dd, $J = 39,5, 33,8$ Hz, 1F).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,93$ (s, 3H), 6,95 (d, $J_{H-F} = 33,0$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

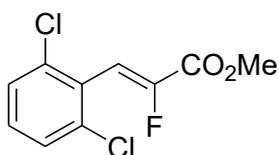
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 51,9$ (s, CH_3), 110,1 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, CH), 114,1 (d, $J = 22,5$ Hz, CH), 119,1 (dd, $J = 18,7, 1,5$ Hz, Cq), 123,3 (dd, $J = 3,7, 1,5$ Hz, Cq), 127,3 (d, $J =$

3,8 Hz, CH), 130,2 (d, $J = 9,0$ Hz, CH), 147,0 (dd, $J = 270,7, 2,3$ Hz, Cq), 159,2 (dd, $J = 254,3, 1,5$ Hz, Cq), 160,3 (d, $J = 35,3$ Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée $C_{10}H_7^{81}BrF_2O_2$ m/z 277,9577 [M+], trouvée 277,9572.

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): l'isomère (*E*): $\delta = -107,5$ (m, 1F), $-114,5$ (dd, $J = 16,9, 2,8$ Hz, 1F).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2,6-dichlorophényl) de méthyle 3i



solide jaune
 $C_{10}H_7Cl_2FO_2$
Mm: 249,06 g/mol
Rdt: 40 %
Pf: 44 - 46°C

IR: 2962, 1732, 1679, 1284, 1092, 972 cm^{-1} .

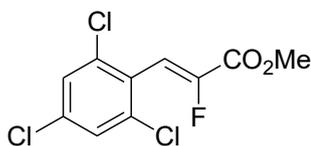
^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -115,34$ (d, $J = 33,8$ Hz).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,93$ (s, 3H), 7,02 (d, $J_{H-F} = 33,0$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,38 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 51,9$ (s, CH_3), 111,8 (d, $J = 9,8$ Hz, CH), 127,0 (s, 2*CH), 127,8 (s, Cq), 129,2 (s, CH), 133,9 (d, $J = 1,5$ Hz, 2*Cq), 147,0 (d, $J = 268,5$ Hz, Cq), 159,8 (d, $J = 34,5$ Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée $C_{10}H_8Cl_2FO_2$ m/z 248,9885 [M+H]⁺, trouvée 248,9892.

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2,4,6-trichlorophényl) de méthyle 3j



solide jaune
 $C_{10}H_6Cl_3FO_2$
Mm: 283,51 g/mol
Rdt: 40 %
Pf: 99-101°C

IR: 2963, 1736, 1683, 1286, 1099, 971 cm^{-1} .

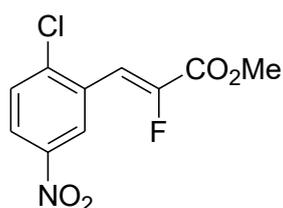
^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -114,15$ (d, $J = 31,0$ Hz).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,93$ (s, 3H), 6,95 (d, $J_{H-F} = 31,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 51,9$ (s, CH_3), 110,9 (d, $J = 9,0$ Hz, CH), 126,5 (d, $J = 0,8$ Hz, Cq), 127,1 (s, 2*CH), 134,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 2*Cq), 134,42 (s, Cq), 147,3 (d, $J = 270,0$ Hz, Cq), 159,5 (d, $J = 34,5$ Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée $\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{Cl}_3\text{FO}_2$ m/z 282,9496 [M+H], trouvée 282,9502.

(Z)- 2-Fluoroacrylate-3-(2-chloro-5-nitrophényl) de méthyle 3k



solide jaune
 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFNO}_4$
Mm: 259,61 g/mol
Rdt: 27 % (Z)/(E) 99/1
Pf: 79-81 °C

IR: 2968, 1740, 1605, 1263, 1097, 971 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -120,3$ (dd, $J = 31,0, 1,4$ Hz).

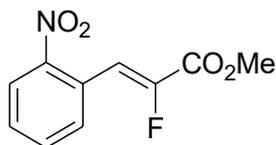
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,95$ (s, 3H), 7,35 (d, $J_{\text{H-F}} = 30,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 3,0, 9,0$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53,2$ (s, CH_3), 111,3 (d, $J = 3,0$ Hz, CH), 124,9 (d, $J = 1,5$ Hz, CH), 126,0 (d, $J = 14,3$ Hz, CH), 130,5 (d, $J = 3,8$ Hz, Cq), 130,8 (s, CH), 140,6 (d, $J = 2,3$ Hz, Cq), 146,7 (s, Cq), 149,1 (d, $J = 273,8$ Hz, Cq), 160,7 (d, $J = 34,5$, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFNO}_4\text{Na}$ m/z 281,9945 [M+Na] $^+$, trouvée 281,9951.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): l'isomère (E): $\delta = -113,3$ (d, $J = 16,9$ Hz).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2-nitrophényl) de méthyle 3l



solide jaune
 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_4$
Mm: 225,17 g/mol
Rdt: 37 % (Z)/(E) 99/1
Pf: 91-93 °C

IR: 2919, 1731, 1669, 1282, 1096, 969 cm^{-1} .

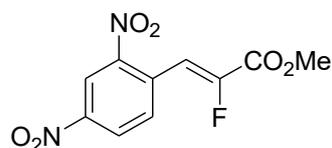
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -124,40$ (d, $J = 31,0$ Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,93 (s, 3H), 7,42 (d, J_{H-F} = 30,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 53,0 (s, CH₃), 112,8 (d, J = 3,8 Hz, CH), 125,0 (s, CH), 125,6 (d, J = 2,3 Hz, Cq), 130,0 (s, CH), 131,8 (d, J = 9,0 Hz, CH), 133,4 (s, CH), 148,0 (d, J = 267,7 Hz, Cq), 148,1 (s, Cq), 161,0 (d, J = 35,3 Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée C₁₀H₉FNO₄ m/z 226,0515 [M+H]⁺, trouvée 226,0510.

(Z)-2-Fluoroacrylate -3-(2,4-dinitrophényl) de méthyle 3m



solide jaune
C₁₀H₇FN₂O₆
Mm: 270,17 g/mol
Rdt: 37 % (Z)/(E) 81/19
Pf: 83-85 °C

IR: 2955, 1733, 1664, 1598, 1241, 1065, 972 cm⁻¹.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -119,30 (d, J = 31,0 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,96 (s, 3H), 7,45 (d, J_{H-F} = 30,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,0, 1H), 8,51 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 53,4 (s, CH₃), 110,7 (d, J = 3,7 Hz, CH), 117,0 (s, Cq), 120,5 (s, CH), 127,4 (s, CH), 131,6 (d, J = 3,0 Hz, Cq), 133,2 (d, J = 9,7 Hz, CH), 147,7 (s, Cq), 149,6 (d, J = 274,5 Hz, Cq), 160,2 (d, J = 33,3 Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée C₁₀H₇FN₂O₆ m/z 270,0288 [M⁺], trouvée 270,0286.

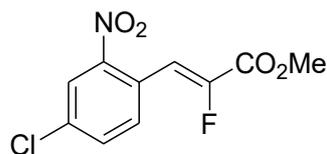
L'isomère (*E*):

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -114,7 (d, J = 22,6 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,71 (s, 3H), 7,21 (d, J_{H-F} = 18,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 52,8 (s, CH₃), 120,2 (s, CH), 127,1 (s, CH), 133,5 (d, J = 3,0 Hz, CH), 147,7 (d, J = 267,0 Hz, Cq), 148,1 (s, Cq).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(4-chloro, 2-nitrophényl) de méthyle 3n



solide jaune
C₁₀H₇ClFNO₄
Mm: 259,61 g/mol
Rdt: 60 % (Z)/(E) 94/6
Pf: 81-83 °C

IR: 2961, 1740, 1675, 1259, 1208, 1103, 968 cm⁻¹.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -123,00 (d, *J* = 31,0 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,93 (s, 3H), 7,36 (d, *J*_{H-F} = 30,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 52,1 (s, CH₃), 110,6 (d, *J* = 4,5 Hz, CH), 123,0 (d, *J* = 3,0 Hz, Cq), 124,2 (s, CH), 131,8 (d, *J* = 9,8 Hz, CH), 132,5 (s, CH), 134,9 (d, *J* = 1,5 Hz, Cq), 147,3 (s, Cq), 147,3 (d, *J* = 269,3 Hz, Cq), 159,7 (d, *J* = 35,3 Hz, Cq).

HRMS (CI-TOF): calculée C₁₀H₈³⁵ClFNO₄ *m/z* 260,0126 [M+H], trouvée 260,0124.

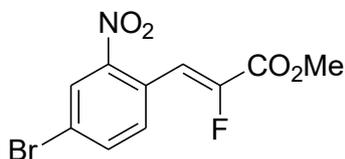
L'isomère (*E*):

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -116,9 (d, *J* = 16,9 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,71 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 51,6 (s, CH₃), 123,9 (s, CH), 130,9 (s, CH), 132,2 (s, CH), 132,7 (s, CH).

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(4-bromo, 2-nitrophényl) de méthyle 3o



solide jaune
C₁₀H₇BrFNO₄
Mm: 304,06 g/mol
Rdt: 48 % (Z)/(E) 90/10
Pf: 91-93 °C

IR: 2957, 1738, 1667, 1242, 1210, 968 cm⁻¹.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -122,7 (d, *J* = 33,8 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,92 (s, 3H), 7,33 (d, *J*_{H-F} = 33,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53,1$ (s, CH_3), 111,7 (d, $J = 4,5$ Hz, CH), 123,5 (d, $J = 1,5$ Hz, Cq), 124,5 (d, $J = 1,5$ Hz, Cq), 128,1 (s, CH), 133,0 (d, $J = 9,8$ Hz, CH), 136,5 (s, CH), 148,3 (s, Cq), 148,3 (d, $J = 270,0$ Hz, Cq), 160,7 (d, $J = 35,3$ Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée $\text{C}_{10}\text{H}_7^{79}\text{BrFNO}_4$ m/z 302,9542 [M^+], trouvée 302,9540.

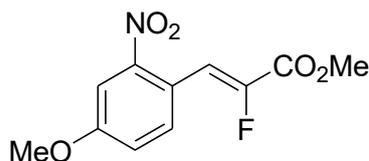
L'isomère (*E*):

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -116,8$ (d, $J = 16,9$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,71$ (s, 3H), 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 52,6$ (s, CH_3), 117,8 (d, $J = 29,3$ Hz, CH), 127,7 (s, CH), 132,0 (s, CH), 136,6 (s, CH).

(*Z*)- 2-Fluoroacrylate -3-(4-méthoxy, 2-nitrophényl) de méthyle 3p :



solide jaune
 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_5$
Mm: 255,19 g/mol
Rdt: 45 %
Pf: 111-113 °C

IR: 2957, 1722, 1613, 1249, 1067, 963 cm^{-1} .

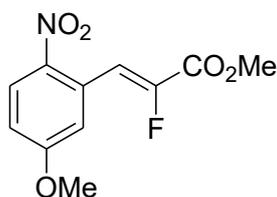
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -125,92$ (d, $J = 31,0$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,91$ (s, 6H), 7,19 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J_{\text{H-F}} = 33,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 52,9$ (s, CH_3), 56,0 (s, CH_3), 109,9 (s, CH), 112,3 (d, $J = 3,7$ Hz, CH), 117,6 (d, $J = 3,7$ Hz, Cq), 119,0 (s, CH), 132,9 (d, $J = 10,5$ Hz, CH), 147,3 (d, $J = 265,5$ Hz, Cq), 149,2 (s, Cq), 160,4 (d, $J = 2,3$ Hz, Cq), 161,2 (d, $J = 34,5$ Hz, Cq).

HRMS (EI-TOF): calculée $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_5$ m/z 255,0543 [M^+], trouvée 255,0528.

(*Z*)- 2-Fluoroacrylate -3-(5-méthoxy, 2-nitrophényl) de méthyle 3q



solide beige
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_5$
Mm: 255,19 g/mol
Rdt: 35 % (*Z*)/(*E*) 95/5
Pf: 107-109 °C

IR: 2968, 1730, 1671, 1230, 1032, 962 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -125,22$ (d, $J = 31,0$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,91$ (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,00 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J_{\text{H-F}} = 30,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

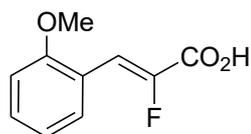
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53,0$ (s, CH_3), 56,0 (s, CH_3), 113,9 (d, $J = 3,7$ Hz, CH), 114,9 (s, CH), 116,5 (d, $J = 9,0$ Hz, CH), 127,7 (s, CH), 128,3 (d, $J = 2,3$ Hz, Cq), 140,9 (s, Cq), 147,7 (d, $J = 266,3$ Hz, Cq), 161,0 (d, $J = 35,3$ Hz, Cq), 163,2 (s, Cq).

HRMS (CI-TOF): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_5\text{Na}$ m/z 278,0441 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, trouvée 278,0443.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): l'isomère (*E*): $\delta = -119,0$ (d, $J = 16,9$ Hz).

b) Synthèse des acides fluoroacryliques

Acide (*Z*)-2-fluoro-3-(2-méthoxyphényl)acrylique 4a

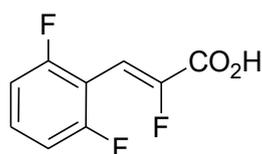


solide blanc
 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_3$
Mm: 196,17 g/mol
Rdt: 90% (z) 100%
Pf: 183-185 °C

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO): $\delta = -125,4$ (d, $J = 37,2$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, DMSO): $\delta = 3,86$ (s, 3 H), 7,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 37,2$ Hz, 1H), 7,42 (td, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1 H), 7,76 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1 H), 13,62 (s, 1 H).

Acide (*Z*)-2-fluoro-3-(2,6-difluorophényl)acrylique 4g



solide blanc
 $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2$
Mm: 202,13 g/mol
Rdt: 80% (z) 100%
Pf: 113-115 °C

IR: 2923, 2510, 1710, 1466, 1278, 1000 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD): $\delta = -110,5$ (m, 2 F), $-115,3$ (m, 1F).

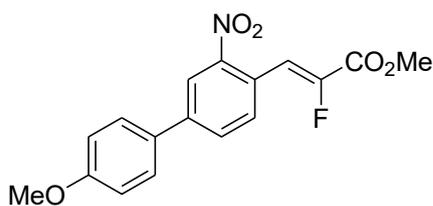
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 6,94 (d, *J* = 33,0 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 2 H), 7,46 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ = 105,3 (d, *J* = 9,8 Hz, CH), 109,7 (t, *J* = 19,5 Hz, Cq), 112,6 (m, 2 × CH), 132,6 (t, *J* = 10,5 Hz, CH), 150,6 (d, *J* = 271,5 Hz, Cq), 161,7 (dd, *J* = 251,3, 6,7 Hz, 2 × Cq), 163,0 (m, Cq).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₉H₄F₃O₂ *m/z* 201,0163 [M – H]⁻; trouvée 201,0159.

c) La réaction du couplage croisé de Suzuki

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(4-(*p*-méthoxyphényl), 2-nitrophényl) de méthyle 5o:



solide marron
C₁₇H₁₄FNO₅
Mm: 331,08 g/mol
Rdt: 42% (z) 100%
Pf: 78-80 °C

IR: 2961, 2840, 1735, 1438, 1299, 1023 cm⁻¹.

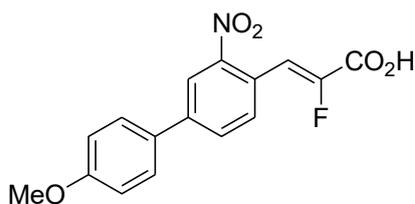
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -124,1 (d, *J* = 33,8 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,88 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 33,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,84 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 53,0 (s, CH₃), 55,5 (s, CH₃), 112,4 (d, *J* = 3,8 Hz, CH), 114,7 (s, 2 × CH), 122,6 (s, CH), 123,2 (d, *J* = 3,0 Hz, Cq), 128,2 (s, 2 × CH), 130,1 (s, Cq), 130,8 (s, CH), 132,2 (d, *J* = 10,5 Hz, CH), 143,0 (s, Cq), 148,0 (d, *J* = 267,8 Hz, Cq), 148,7 (s, Cq), 160,5 (s, Cq), 161,1 (d, *J* = 34,5 Hz, Cq).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₁₇H₁₄FNO₅Na *m/z* 354,0754 [M + Na]⁺; trouvée 354,0760.

Acide (Z)-2-fluoro-3-(4-(*p*-méthoxyphényl), 2-nitrophényl) acrylique 6o



solide marron
C₁₆H₁₂FNO₅
Mm: 317,26 g/mol
Rdt: 17% (z) 100%
Pf: 174-176 °C.

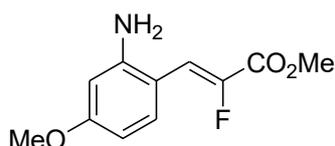
IR: 3208, 2850, 1726, 1668, 1516, 1253, 982 cm⁻¹.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -123,9$ (d, $J = 33,8$ Hz).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,88$ (s, 3 H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J = 33,0$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,84 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H).

d) Réduction de la fonction nitro

(Z)- 2-Fluoroacrylate -3-(2-amino, 4-méthoxyphényl) de méthyle 7p



solide jaune
 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$
Mm: 225,21 g/mol
Rdt: 70%
Pf: 209-211 °C

IR: 3050, 2843, 1722, 1672, 1626, 1276, 1023, 906 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -130,2$ (d, $J = 33,8$ Hz).

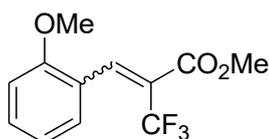
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,80$ (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,92 (bosse, s, 2 H), 6,24 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 6,40 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 36,0$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 52,5$ (s, CH_3), 55,2 (s, CH_3), 101,2 (s, CH), 105,7 (s, CH), 109,4 (d, $J = 4,5$ Hz, Cq), 112,4 (d, $J = 5,3$ Hz, CH), 132,4 (d, $J = 12,0$ Hz, CH), 145,6 (d, $J = 263,5$ Hz, Cq), 146,9 (d, $J = 1,5$ Hz, Cq), 162,0 (d, $J = 1,5$ Hz, Cq), 162,2 (d, $J = 33,8$ Hz, Cq).

HRMS (ESI-TOF): calculée $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}_3$ m/z 226,0879 $[\text{M} + \text{H}]^+$; trouvée 226,0876.

e) Synthèse de trifluoroalcènes tri-substitués par la réaction de Heck décarboxylante

3-(2-Méthoxyphényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle 9a



liquide jaune
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$
Mm: 260,20 g/mol
Rdt: 35 % (E)/(Z) 60/40

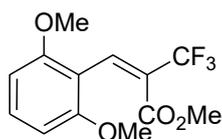
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -58,8$ (m, Z), $-63,7$ (m, E).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,71 (s, 3H, *E*), 3,83 (s, 3 H, *E*), 3,84 (s, 3 H, *Z*), 3,87 (s, 3 H, *Z*), 6,9–7,0 (m, 2 H, *E* + *Z*), 7,1–7,3 (m, 1 H, *E* + *Z*), 7,3–7,4 (m, 1 H, *E* + *Z*), 7,63 (s, 1 H, *E*), 8,23 (s, 1 H, *Z*).

3-(2,6-Diméthoxyphényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle 9b:

Les deux stéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur gel de silice.

L'isomère (*E*)



solide jaune
C₁₃H₁₃F₃O₄
Mm: 290,23 g/mol
Rdt: 56 % (*E*)
Pf: 125-127 °C

IR: 2962, 1735, 1650, 1436, 1258, 1018 cm⁻¹.

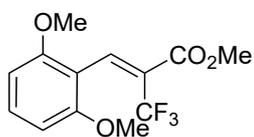
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -63,63 (d, *J* = 1,7 Hz).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,68 (s, 3 H), 3,81 (s, 6 H), 6,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,30 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 8,01 (m, 1 H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 50,7 (s, CH₃), 54,6 (s, 2 × CH₃), 102,5 (s, 2 × CH), 110,0 (s, Cq), 121,6 (q, *J* = 271,5 Hz, Cq), 122,9 (q, *J* = 30,0 Hz, Cq), 130,7 (s, CH), 132,4 (q, *J* = 6,0 Hz, CH), 157,0 (s, 2 × Cq), 163,7 (m, Cq).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₁₃H₁₃F₃O₄Na *m/z* 313,0669 [M + Na]⁺; trouvée 313,0654.

L'isomère (*Z*)



solide jaune
C₁₃H₁₃F₃O₄
Mm: 290,23 g/mol
Rdt: 43% (*Z*)
Pf: 113-115 °C

IR: 2962, 1727, 1633, 1436, 1260, 1033, 963 cm⁻¹.

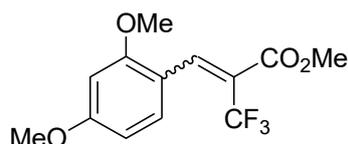
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -63,67 (s).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,82 (s, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 6,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,30 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 52,5 (s, CH₃), 55,6 (s, 2 × CH₃), 103,3 (s, 2 × CH), 111,0 (s, Cq), 122,2 (q, *J* = 272,3 Hz, Cq), 123,6 (q, *J* = 31,5 Hz, Cq), 131,5 (s, CH), 140,7 (q, *J* = 3,0 Hz, CH), 157,7 (m, 2 × Cq), 163,7 (q, *J* = 1,5 Hz, Cq).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₁₃H₁₃F₃O₄Na *m/z* 313,0664 [M + Na]⁺; trouvée 313,0654.

3-(2,4-Diméthoxyphényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle 9c



huile jaune
C₁₃H₁₃F₃O₄
Mm: 290,23 g/mol
Rdt: 84 % (E)/(Z) 60/40

IR: 2955, 1725, 1605, 1289, 1028, 825 cm⁻¹.

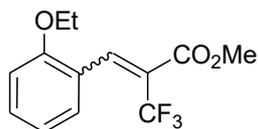
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -58,6 (d, *J* = 2,8 Hz, *Z*), -63,2 (d, *J* = 1,7 Hz, *E*).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,76 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,4–6,5 (m, 2 H, *E* + *Z*), 7,2–7,3 (m, 1 H, *E* + *Z*), 7,60 (m, 1 H, *E*), 8,22 (s, 1 H, *Z*).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 52,2 (s, CH₃, *E*), 52,4 (s, CH₃, *Z*), 55,41 (s, CH₃), 55,43 (s, CH₃), 55,5 (s, CH₃), 55,6 (s, CH₃), 97,8 (s, CH, *Z*), 98,1 (s, CH, *E*), 104,8 (s, CH, *Z*), 104,9 (s, CH, *E*), 114,2 (s, Cq, *E*), 114,3 (s, Cq, *Z*), 119,3 (q, *J* = 31,5 Hz, Cq, *Z*), 120,2 (q, *J* = 30,8 Hz, Cq, *E*), 122,5 (q, *J* = 272,3 Hz, Cq, *Z*), 122,7 (q, *J* = 270,8 Hz, Cq, *E*), 132,1 (q, *J* = 3,8 Hz, CH, *Z*), 136,8 (q, *J* = 6,0 Hz, CH, *E*), 144,3 (q, *J* = 3,0 Hz, CH, *Z*), 159,3 (s, Cq, *E*), 159,5 (s, Cq, *Z*), 163,2 (s, Cq, *E*), 163,5 (s, Cq, *Z*), 164,3 (q, *J* = 1,5 Hz, Cq, *E*), 164,4 (m, Cq, *Z*).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₁₃H₁₃F₃O₄Na *m/z* 313,0664 [M + Na]⁺; trouvée 313,0668.

3-(2-Ethoxyphényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle 9d



huile jaune
C₁₃H₁₃F₃O₃
Mm: 274,23 g/mol
Rdt: 74 % (E)/(Z) 60/40

IR: 2987, 1729, 1643, 1251, 1036, 926 cm⁻¹.

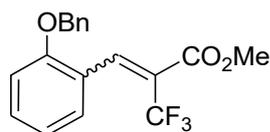
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -58,7 (d, *J* = 1,4 Hz, *Z*), -63,8 (d, *J* = 1,7 Hz, *E*).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40–1,46 (m, 3 H, *E* + *Z*), 3,73 (s, 3 H, *E*), 3,89 (s, 3 H, *E* + *Z*), 4,04–4,13 (m, 2 H, *E* + *Z*), 6,88–6,97 (m, 2 H, *E* + *Z*), 7,26–7,39 (m, 2 H, *E* + *Z*), 7,68 (s, 1 H, *E*), 8,26 (s, 1 H, *Z*).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 14,59 (s, CH₃), 14,62 (s, CH₃), 52,2 (s, OCH₃, *E*), 52,6 (s, OCH₃, *Z*), 64,0 (s, OCH₂, *Z*), 64,2 (s, OCH₂, *E*), 111,3 (s, CH, *Z*), 111,8 (s, CH, *E*), 120,0 (s, CH, *Z*), 120,2 (s, CH, *E*), 121,7 (s, Cq, *E*), 121,9 (s, Cq, *Z*), 122,2 (q, *J* = 271,5 Hz, Cq, *Z*), 122,4 (q, *J* = 272,3 Hz, Cq, *E*), 122,9 (q, *J* = 30,0 Hz, Cq, *Z*), 123,6 (q, *J* = 31,5 Hz, Cq, *E*), 129,8 (s, CH, *E*), 130,4 (q, *J* = 3,8 Hz, CH, *Z*), 131,84 (s, CH, *Z*), 131,88 (s, CH, *E*), 137,6 (q, *J* = 6,0 Hz, CH, *E*), 145,3 (q, *J* = 3,0 Hz, CH, *Z*), 156,9 (s, Cq, *Z*), 157,0 (s, Cq, *E*), 163,95 (q, *J* = 3,8 Hz, Cq, *E*), 163,98 (m, Cq, *Z*).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₁₃H₁₃F₃O₃Na *m/z* 297,0714 [M + Na]⁺; trouvée 297,0710.

3-(2-Benzyloxyphényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle **9e**



huile jaune
C₁₈H₁₅F₃O₃
Mm: 336,30 g/mol
Rdt: 54 % (*E*)/(*Z*) 50/50

IR: 2955, 1728, 1642, 1257, 1042, 915 cm⁻¹.

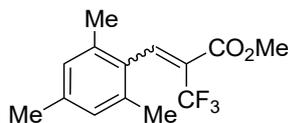
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -58,4 (d, *J* = 1,1 Hz, *Z*), -63,7 (d, *J* = 1,7 Hz, *E*).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,70 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 7,2–7,4 (m, 7 H), 7,75 (m, 1 H, *E*), 8,34 (s, 1 H, *Z*).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 52,3 (s, CH₂), 52,7 (s, CH₂), 70,40 (s, CH₃), 70,49 (s, CH₃), 112,2 (s, CH), 112,6 (s, CH), 120,6 (s, CH), 120,8 (s, CH), 122,10 (s, Cq), 122,12 (q, *J* = 272,3 Hz, Cq), 122,29 (s, Cq), 122,30 (q, *J* = 33,0 Hz, Cq), 122,32 (q, *J* = 271,5 Hz, Cq), 123,0 (q, *J* = 31,5 Hz, Cq), 126,99 (s, 2 × CH), 127,03 (s, 2 × CH), 128,04 (s, CH), 128,08 (s, CH), 128,66 (s, 2 × CH), 128,67 (s, 2 × CH), 129,8 (s, CH), 130,5 (q, *J* = 3,8 Hz, CH), 131,85 (s, CH), 131,89 (s, CH), 136,4 (s, Cq), 136,5 (s, Cq), 137,6 (q, *J* = 6,0 Hz, CH), 145,2 (q, *J* = 3,0 Hz, CH), 156,6 (s, Cq), 156,7 (s, Cq), 163,8 (m, Cq), 163,9 (m, Cq).

HRMS (ESI-TOF): calculée C₁₈H₁₅F₃O₃Na *m/z* 359,0871 [M + Na]⁺; trouvée 359,0876.

3-(2,4,6-Triméthylphényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle 9f



huile jaune
 $C_{14}H_{15}F_3O_2$
Mm: 272,26 g/mol
Rdt: 80 % (E)/(Z) 40/60

IR: 2957, 1733, 1648, 1229, 1132, 1044 cm^{-1} .

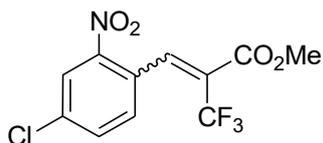
^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -61,7$ (s, Z), $-64,0$ (d, $J = 2,8$ Hz, E).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,15$ (d, $J = 3,0$ Hz, 6 H, E + Z), 2,28 (s, 3 H, E + Z), 3,63 (s, 3 H, E), 3,92 (s, 3 H, Z), 6,87 (s, 2 H, E + Z), 7,64 (s, 1 H, E), 8,14 (s, 1 H, Z).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18,8$ (s, $2 \times CH_3$), 19,0 (s, $2 \times CH_3$), 19,9 (s, CH_3), 20,0 (s, CH_3), 51,2 (s, OCH_3 , E), 51,7 (s, OCH_3 , Z), 120,8 (q, $J = 273,0$ Hz, Cq, Z), 121,0 (q, $J = 271,5$ Hz, Cq, E), 124,1 (q, $J = 30,8$ Hz, Cq, Z), 125,1 (q, $J = 30,0$ Hz, Cq, E), 127,0 (s, $2 \times CH$), 127,2 (s, $2 \times CH$), 128,6 (s, Cq, E), 128,8 (s, Cq, Z), 132,8 (m, Cq, Z), 133,4 (s, Cq, E), 136,9 (s, Cq, Z), 137,0 (s, Cq, E), 143,8 (q, $J = 5,3$ Hz, CH, E), 148,3 (q, $J = 3,0$ Hz, CH, Z), 161,4 (s, Cq, E), 162,0 (m, Cq, Z).

HRMS (ESI-TOF): calculée $C_{14}H_{15}F_3O_2Na$ 295,0922 m/z $[M + Na]^+$; trouvée 295,0914.

3-(4-Chloro, 2-nitrophényl)-2-trifluorométhylacrylate de méthyle 9n



huile jaune
 $C_{11}H_7ClF_3NO_4$
Mm: 309,62 g/mol
Rdt: 24% (E)/(Z) 12/88

IR: 2959, 1732, 1655, 1561, 1289, 1134, 1043 cm^{-1} .

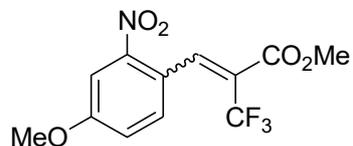
^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -58,1$ (s, Z), $-64,3$ (d, $J = 1,7$ Hz, E).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,66$ (s, 3 H, E), 3,94 (s, 3 H, Z), 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, Z), 7,69 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1 H, Z), 7,96 (s, 1 H, E), 8,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, E), 8,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, Z), 8,36 (s, 1 H, Z).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 52,6$ (s, CH_3 , E), 53,1 (s, CH_3 , Z), 121,5 (q, $J = 273,0$ Hz, Cq, Z), 123,6 (q, $J = 31,5$ Hz, Cq, Z), 125,1 (s, CH, E), 125,2 (s, CH, Z), 128,1 (s, Cq, Z), 128,5 (s, Cq, E), 131,0 (m, CH, E), 131,1 (q, $J = 3,0$ Hz, CH, Z), 133,9 (s, CH, E), 134,0 (s, CH, Z), 136,2 (s, Cq, E), 136,4 (s, Cq, Z), 141,9 (m, Cq, E), 144,7 (q, $J = 3,0$ Hz, CH, Z), 146,3 (s, Cq, Z), 162,4 (m, Cq, Z).

HRMS (ESI-TOF): calculée $C_{11}H_7ClF_3NO_4Na$ m/z 331,9913 $[M + Na]^+$; trouvée 331,9906.

3-(4-Méthoxy, 2-nitrophényl)-2-trifluorométhylacrylate de methyl 9p



huile jaune
 $C_{12}H_{10}F_3NO_5$
Mm: 305,20 g/mol
Rdt: (E)/(Z) 60/40

IR: 2959, 1731, 1620, 1276, 1251, 1032, 843 cm^{-1} .

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -58,0$ (s, Z), $-64,1$ (d, $J = 1,7$ Hz, E).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3,66$ (s, 3 H, E), 3,92 (s, 6 H, Z), 3,93 (s, 3 H, E), 7,1–7,3 (m, 2 H, E + Z), 7,75 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1 H, Z), 7,95 (m, 1 H, E), 8,38 (s, 1 H, Z).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 52,5$ (s, CH_3 , E), 52,9 (s, CH_3 , Z), 56,0 (s, CH_3 , E), 56,1 (s, CH_3 , Z), 109,47 (s, CH, E), 109,52 (s, CH, Z), 120,2 (s, CH, E), 120,3 (s, CH, Z), 121,5 (s, Cq, Z), 121,7 (q, $J = 273,0$ Hz, Cq, Z), 121,78 (s, Cq, E), 121,79 (q, $J = 271,5$ Hz, Cq, E), 122,4 (q, $J = 30,8$ Hz, Cq, Z), 123,5 (q, $J = 31,5$ Hz, Cq, E), 131,2 (s, CH), 131,4 (q, $J = 3,0$ Hz, CH), 142,2 (q, $J = 6,8$ Hz, CH, E), 146,1 (q, $J = 3,0$ Hz, CH, Z), 147,0 (s, Cq, Z), 147,5 (s, Cq, E), 160,8 (s, Cq, E), 160,9 (s, Cq, Z), 162,4 (s, Cq, E), 162,9 (q, $J = 1,5$ Hz, Cq, Z).

HRMS (ESI-TOF): calculée $C_{12}H_{10}F_3NO_5Na$ m/z 328,0409 $[M + Na]^+$; trouvée 328,0403.

Chapitre II

Synthèse des analogues du Glutathion

I. Introduction à la chimie des peptides

1) Peptides et aminoacides

Dans le monde vivant, les peptides et les protéines représentent plus de 50% du poids sec des cellules vivantes et jouent un rôle clé dans de nombreux processus biologiques et structuraux. Ils assurent l'immense majorité des fonctions de la cellule telles que leur structuration, la catalyse, la compaction de l'ADN ou encore l'expression des gènes ⁽²³⁾. Les peptides sont des biomolécules constituées par des enchaînements d'acides aminés disposés de manière répétitive et reliés entre eux par des liaisons amides, dites liaisons peptidiques (-CO-NH-). Cette liaison est issue de la condensation déshydratante, dans laquelle l'extrémité carboxyle d'un acide aminé réagit avec la terminaison amino d'un autre. Cette réaction est illustrée ci-dessous sur la figure 1.

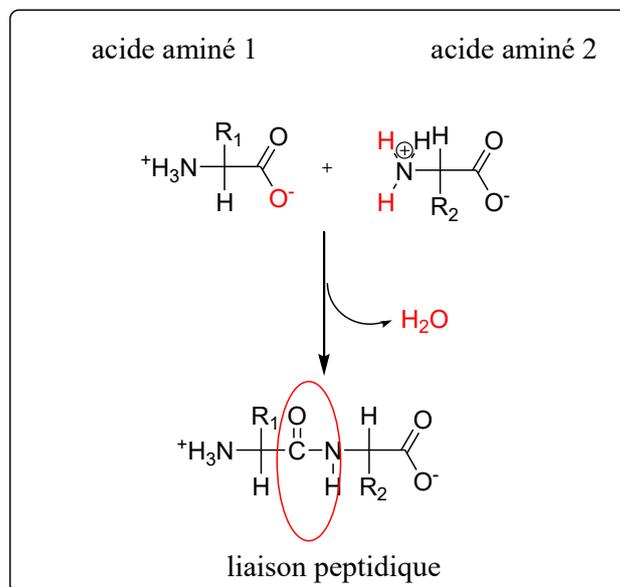


Figure 1: formation d'une liaison peptidique

Les acides aminés sont des composés qui possèdent une fonction amino (basique) et une fonction carboxylique (acide). Il existe deux familles importantes d'acides aminés, les α -aminoacides (les fonctions amino et acide carboxylique sont portées par le même carbone) et les β -aminoacides (la fonction acide est en β de la fonction amino). Hormis la glycine dont la chaîne latérale se réduit à un simple atome d'hydrogène, tous les autres acides aminés sont des composés chiraux présentant une stéréoisomérie **D/L**. La désignation **D/L** provient de la position respectivement à droite ou à gauche du groupe $-\text{NH}_2$ dans la projection de Fischer

(figure 2). Il est à noter que les amino acides naturels ont une configuration absolue *S* ou *L* en présentation de Fischer, à l'exception de la cystéine. Souvent, les amino acides sont présentés sous forme ionique à cause de l'échange acido-basique intramoléculaire entre le groupe carboxyle et le groupe amino. Par conséquent, ces composés sont en général plus acides que les acides carboxyliques ordinaires⁽⁴⁸⁾.

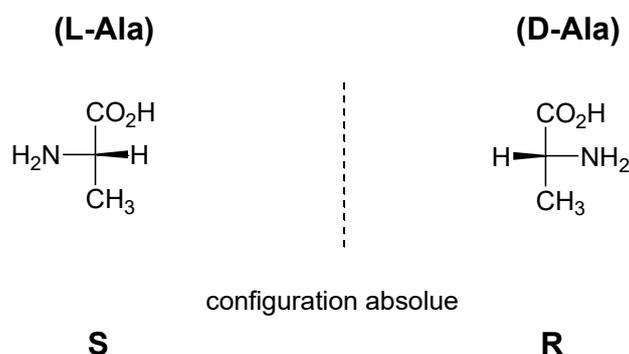


Figure 2: La représentation de Fischer des deux formes *L/D* (*S/R*) de l'alanine

Le nombre d'acides aminés contenus dans une molécule détermine sa catégorie. Une molécule est dite peptide lorsqu'elle contient cinquante acides aminés ou moins reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Une fois que la chaîne dépasse les cinquante résidus, elle est appelée polypeptide. Les protéines se forment lorsque plusieurs polypeptides sont reliés de manière biologiquement fonctionnelle. De légères modifications dans la séquence des acides aminés peuvent entraîner des changements dans la structure et la fonction des protéines.

La synthèse des peptides a fait son apparition en 1901, grâce au chercheur *Hermann Emil Fischer* qui a pu synthétiser le premier dipeptide glycine-glycine⁽⁴⁹⁾. Cependant, les scientifiques n'ont pas donné d'importance à la chimie des peptides jusqu'aux années 1940. A cette période, très peu de peptides présentant une activité biologique ont été connus. En effet, mis à part le glutathion (Glu-Cys-Gly) et la Carnosine (β -Ala-His), qui ont été synthétisés en 1935, seuls quelques autres composés avaient été découverts⁽²³⁾ (figure 3).

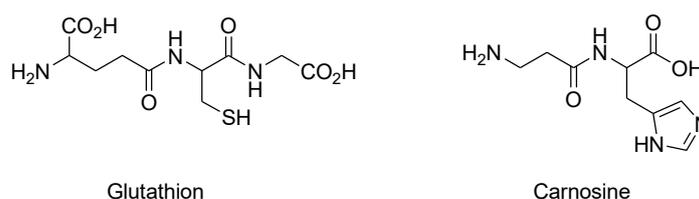


Figure 3: structures du glutathion et de la carnosine

L'une des découvertes les plus remarquables en synthèse peptidique a été la synthèse totale de l'ocytocine par *Du Vigneaud* en 1953⁽⁵⁰⁾ (figure 4). Cette invention de la première hormone polypeptidique lui a valu le Prix Nobel en 1955. *Du Vigneaud* a démontré que l'hormone synthétisée présentait une activité identique à celle de l'hormone naturelle isolée. Par la suite, il a déterminé la structure de la vasopressine et a démontré qu'elle était similaire à celle de l'ocytocine mais en diffère par deux acides aminés (figure 4). Cependant, les deux composés ont des activités physiologiques différentes: l'ocytocine stimule les contractions utérines et la lactation, tandis que la vasopressine régule la fonction des reins. Ces découvertes étaient très importantes puisqu'elles démontraient, pour la première fois, que le remplacement de certains acides aminés pouvait provoquer des changements importants dans l'activité biologique⁽⁵¹⁾.

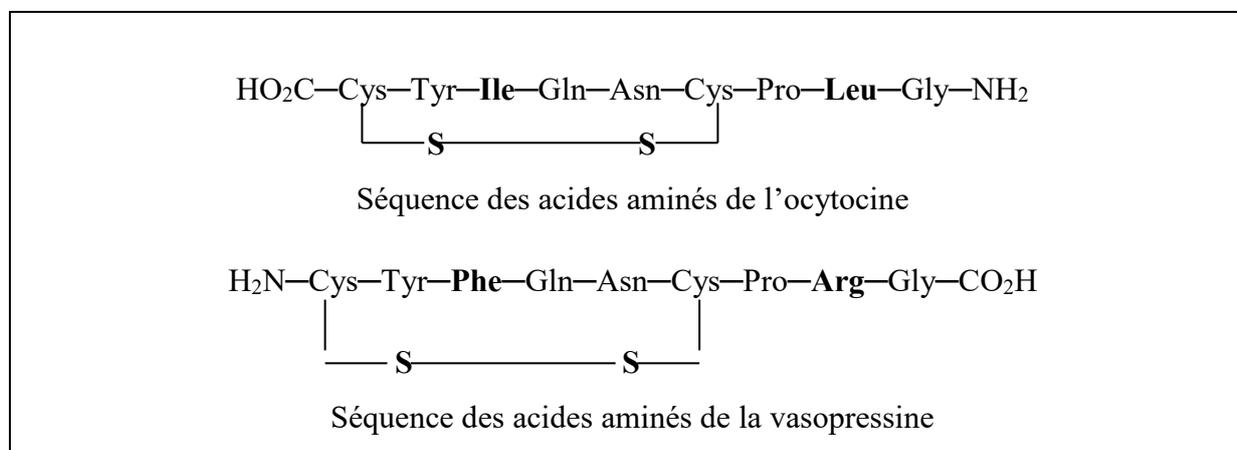


Figure 4: structures des hormones polypeptidiques identifiées par *Du Vigneaud*

Actuellement, ces composés bioactifs ont été introduits dans de nombreux domaines tels que l'industrie pharmaceutique (en raison de leur activité antibactérienne ou antitumorale), l'agriculture (comme les fongicides), le diagnostic et les vaccins⁽⁵²⁾. Une analyse approfondie dans la base de données complète de la chimie médicinale a révélé que la fonction amide figurait dans plus de 25% des médicaments mis sur le marché⁽⁵³⁾.

2) Les peptides en tant que médicaments

a) Avantages et inconvénients

Les chimistes et les biologistes ont utilisé de nombreuses fractions synthétiques ou biologiques des peptides comme cibles thérapeutiques pour le diagnostic et le traitement de différentes maladies. Les peptides constituent le choix préféré en chimie thérapeutique par rapport aux médicaments synthétiques en raison de leur efficacité, sélectivité, toxicité réduite

puisque leur produits de dégradation sont des acides aminés, moins d'effets secondaires et de leur métabolisme prévisible. Dans les bases de données des médicaments, plus de 100 médicaments approuvés sont à base de peptides: l'octréotide, la desmopressine, la cyclosporine, l'oxytocine, l'érythropoïétine et l'insuline glargine, en sont des exemples marquants⁽⁵⁴⁾ (figure 5).

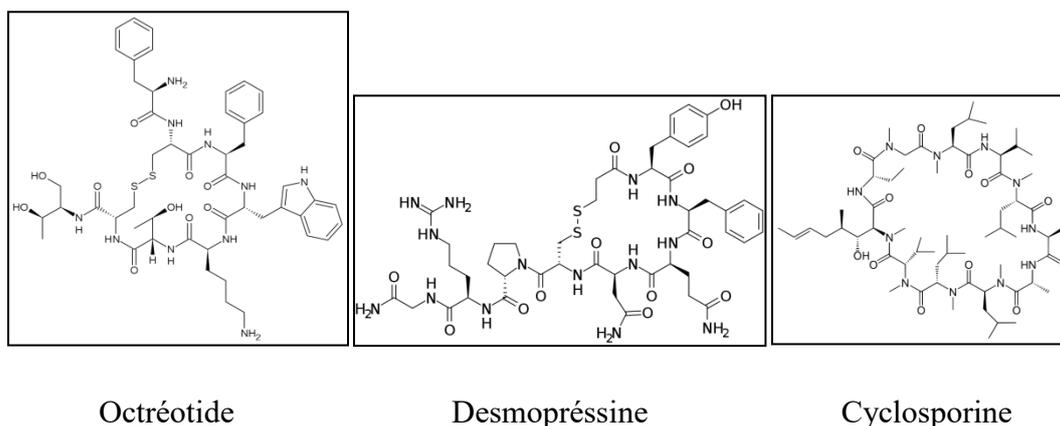


Figure 5: exemples de médicaments peptidiques

De même, les systèmes d'administration de médicaments peptidiques pour le traitement ciblé de cellules sont en demande parce qu'ils contournent les problèmes de bio-distribution, de biotransformation et de l'élimination en raison de la multi résistance aux médicaments. Cependant, leur usage thérapeutique reste encore limité en raison de leur faible biodisponibilité par voie orale et de leur faible stabilité métabolique au sein du corps suite à leur dégradation par les peptidases du système gastro-intestinal. Cela conduit donc à une faible durée de vie de l'ordre de quelques minutes. D'autre part, suite à leur élimination élevée, du fait de leur caractère fortement hydrophile et polaire, les peptides présentent une faible perméabilité membranaire. Ainsi, incapables de traverser les parois intestinales ou la barrière hémato-encéphalique, ils sont facilement éliminés par excrétion rénale.

Pour faire face à ces problèmes, des stratégies ont été envisagées telles que la complexation des métaux, la modification de chaînes terminales ou latérales, la cyclisation et la synthèse des peptidomimétiques. De telles initiatives contribuent à la renaissance actuelle de la découverte de solutions de traitement médicamenteuses basées sur les peptides⁽⁵⁵⁾.

3) Méthodes et stratégies de synthèse des peptides

Aujourd'hui, la synthèse peptidique comprend une large gamme de techniques et de processus permettant la préparation de matériaux allant de petits peptides aux protéines de taille plus

importante⁽⁵⁶⁾. Le chimiste devra passer au criblage des diverses conditions pour trouver la méthode la mieux adaptée à sa situation. Cependant, quelle que soit la stratégie de synthèse retenue, une extrémité de chaque fragment peptidique doit être protégée lors du couplage. Ainsi, l'extrémité C-terminale de l'un doit être activée pour permettre à l'extrémité N-terminale du deuxième d'effectuer une attaque nucléophile (schéma 1).

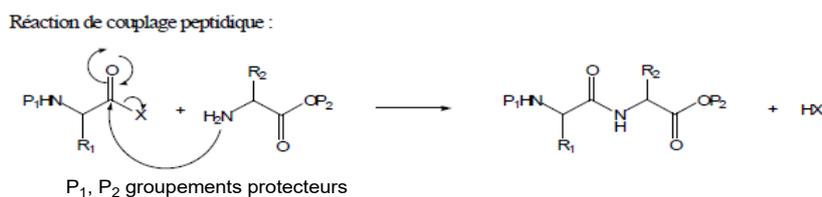


Schéma 1: stratégies de synthèse peptidique

a) Stratégies de protection/déprotection de la fonction amine

C'est l'une des étapes importantes et obligatoires en chimie des peptides pour empêcher la polymérisation de l'acide aminé une fois activé⁽⁵⁶⁾. Le premier groupement protecteur était le benzyloxycarbonyle (Cbz), découvert par Bergmann et Zervas⁽⁵⁷⁾. Actuellement, il existe une large gamme des groupements protecteurs. Les principales caractéristiques associées à un groupement protecteur sont:

- i. facilité de greffage sur le groupe fonctionnel
- ii. stabilité à une large gamme de conditions réactionnelles
- iii. clivage aisée à la fin du processus de synthèse⁽⁵⁶⁾.

❖ Protection par le benzyloxycarbonyle (Cbz)

C'est l'un des groupements protecteurs les plus utilisés lors de la synthèse peptidique en solution. Cela est dû à la préparation facile d'acides aminés protégés par le Cbz, la grande stabilité des acides aminés et des peptides protégés aux traitements basiques et aux acides faibles et la suppression de la racémisation au cours de la formation de liaisons peptidiques⁽⁵⁶⁾. Le mécanisme de protection par le Cbz est illustré dans le schéma 2.

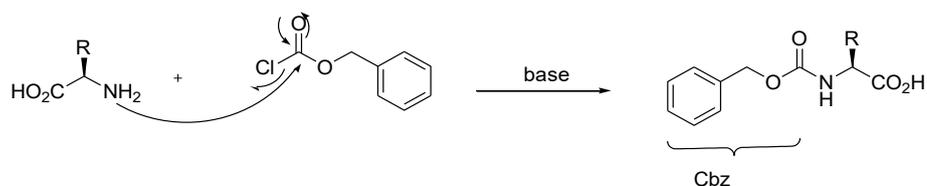


Schéma 2: mécanisme de protection par le Cbz

La déprotection du groupe Cbz se fait par hydrogénolyse catalytique ou par des acides forts comme le HBr dans l'acide acétique, CH₃CO₂H.

❖ Protection par le t-butoxycarbonyle (Boc)

Les acides aminés protégés par le Boc sont généralement des solides cristallins. Le schéma 3 montre le mécanisme de protection par le Boc. Le groupe Boc est stable vis-à-vis d'une hydrogénation catalytique, du sodium dans l'ammoniac liquide, des nucléophiles, des bases et de l'hydrazine. Cependant, son clivage s'effectue facilement dans des conditions acides douces.

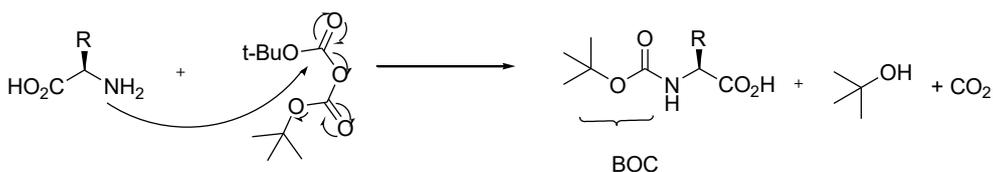


Schéma 3: mécanisme de protection par le BOC

Les conditions opératoires d'élimination les plus courantes pour le Boc impliquent l'utilisation de l'acide trifluoroacétique (TFA) à 25-50% dans le dichlorométhane.

❖ Protection par le 9-Fluorenylméthoxycarbonyl (Fmoc)

Ce groupement protecteur a été utilisé indépendamment pour la première fois en 1978 par deux laboratoires différents⁽⁵⁸⁾. Il est facilement clivé en quelques minutes par des bases, principalement des amines, telles que des solutions à 10% de NH₃, pipéridine, diéthylamine (DEA).

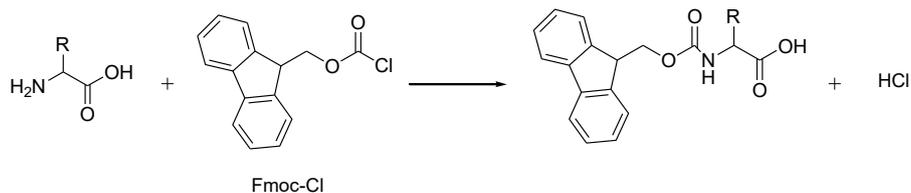


Schéma 4: protection des amino acides par le Fmoc

❖ Protection par l'anhydride phtalique et l'anhydride acétique

Dans notre laboratoire, le groupement protecteur souvent utilisé est l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial (schéma 5). Le choix de l'anhydride phtalique a été motivé par deux raisons. D'abord il est le plus disponible au laboratoire, vu qu'il est moins coûteux que les autres groupements protecteurs. Ensuite, il présente une bonne stabilité dans les conditions opératoires utilisées dans notre travail.

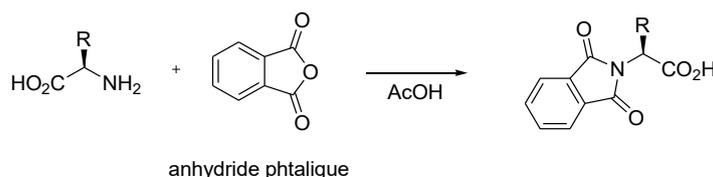


Schéma 5: protection des aminoacides par l'anhydride phtalique

b) Protection de la fonction acide

A cause de la présence simultanée des fonctions acide et amino sur les amino-acides, il est souvent nécessaire de protéger la fonction acide carboxylique lorsqu'on souhaite effectuer des transformations ou des synthèses à partir du groupe amino. Une des méthodes souvent utilisées est la transformation des acides carboxyliques en esters. Elle consiste à traiter ces derniers avec le chlorure de thionyle pour former un chlorure d'acyle intermédiaire, lequel est ensuite traité avec un alcool.

c) Méthodes de couplages peptidiques

❖ Méthode « one-pot » utilisant des agents activant

En 1970, les chercheurs König et Geiger ont développé une méthode efficace pour la synthèse peptidique ⁽⁵⁹⁾. Cette méthode est basée sur l'utilisation du couple HOBt/DCC, activant du groupement carboxyle. L'ajout de ces agents activant dans le milieu réactionnel minimise les réactions secondaires et ainsi augmente l'efficacité du couplage peptidique. Le carbodiimide réagit avec l'acide carboxylique pour former l'anhydride **(a)** et un sous-produit d'urée (schéma 6). Cet anhydride réagit avec l'hydroxybenzotriazole (HOBt) pour former un ester actif **(b)** *in situ* en tant qu'intermédiaire qui peut ensuite réagir avec l'amine et conduire à l'amide désiré. En 1993, une étude a révélé que le 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) est un additif plus efficace que HOBt, mais il est beaucoup plus cher ⁽⁶⁰⁾. Un autre agent a été découvert, il s'agit du 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4-one (HODhbt). Il a la même réactivité

que le précédent et le même avantage au niveau de la réaction mais son utilisation a été limitée à cause de la formation d'un sous-produit de réaction. De nos jours, de nombreux réactifs de couplage sont disponibles dans le commerce, mais la méthode utilisant le couple HOBt/DCC reste la plus répandue en synthèse des peptides en phase liquide.

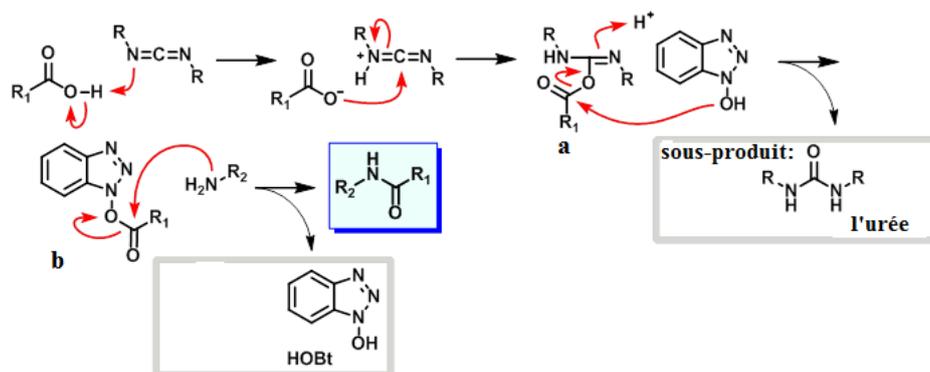


Schéma 6: couplage peptidique utilisant le HOBt/DCC

❖ Synthèse peptidique en phase solide (SPPS)

L'un des développements récents les plus intéressants en matière de synthèse des peptides est la synthèse en phase solide qui facilite l'obtention rapide de peptides en éliminant les fastidieuses étapes de purification. Actuellement, elle est la méthode la plus utilisée pour la synthèse de peptides. Cette méthode a été découverte la première fois par R. B. Merrifield et publiée dans le *Journal of American Chemical Society* en 1963⁽⁶¹⁾. La technique en phase solide de Merrifield pour la synthèse peptidique a ignoré certains des principes de base de la synthèse organique de l'époque.

Sa méthode n'isole pas et ne caractérise pas les intermédiaires à chaque étape, mais attend la fin de la synthèse pour cliver le peptide du support solide et le purifier au niveau souhaité. Les réactifs en excès sont éliminés par filtration, ce qui conduit à une méthode rapide, simple et efficace. Il a par la suite amélioré ses conditions initiales en utilisant des groupes protecteurs t-butoxycarbonyle *N*-terminaux et des dérivés benzylques pour la protection des chaînes latérales et des groupes carboxy-terminaux. Il a été capable de synthétiser et de purifier la séquence nanopeptidique de la bradykinine en seulement neuf jours, avec un rendement stupéfiant à l'époque de 68%⁽⁶²⁾.

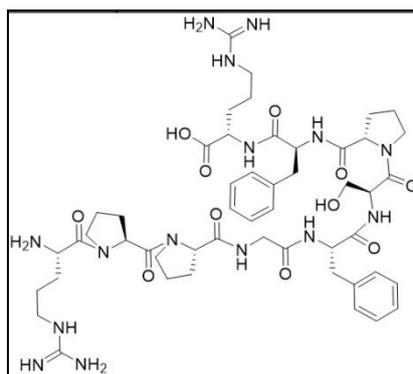


Figure 6: structure du nanopeptide bradykinine

❖ Couplage à partir des chlorures d'acyle

Cette technique est l'une des méthodes les plus simples pour activer un acide. Les chlorures d'acyle sont faciles à former et certains sont disponibles dans le commerce. La formation d'un peptide à partir d'un chlorure d'acyle est généralement un processus en deux étapes, impliquant d'abord la conversion de l'acide en halogénure d'acyle, suivie du couplage. Différents agents sont utilisés pour générer les chlorures d'acyle à partir d'acides correspondants tels que le chlorure de thionyle (SOCl_2), le chlorure d'oxalyle (COCl_2), le trichlorure de phosphore (PCl_3), l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le pentachlorure de phosphore (PCl_5). Le mécanisme de la formation du chlorure d'acyle utilisant le chlorure de thionyle est illustré dans le schéma 7.

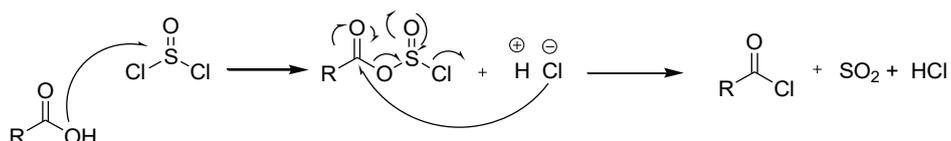


Schéma 7: formation d'un chlorure d'acyle par le chlorure de thionyle

La liaison amide est formée en faisant réagir le chlorure d'acyle avec l'amine désirée (schéma 8). Une base supplémentaire est généralement nécessaire pour piéger le HCl formé et éviter la conversion de l'amine en son chlorhydrate non réactif. Les couplages sont généralement effectués dans des solvants secs inertes, en présence d'une amine tertiaire non nucléophile. Cela étant dit, les chlorures d'acyle sont suffisamment robustes pour être couplés à des amines dans des conditions aqueuses, par exemple en présence d'une solution de NaOH 1M (conditions de Schotten – Baumann)⁽⁶³⁾. Cette réaction peut être accélérée par l'ajout d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP). L'utilisation du zinc peut

également accélérer le couplage à température ambiante. Cette méthode est applicable aux groupes alkyles, aryles, hétérocycliques, glucidiques et acides aminés et conduit à des rendements élevés⁽⁶⁴⁾.

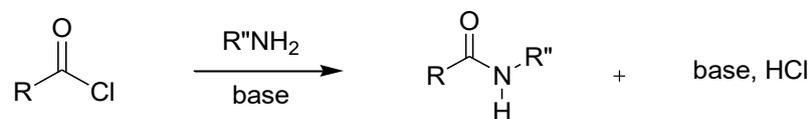


Schéma 8: formation d'un amide par aminolyse

II. Synthèse des analogues de glutathion

Dans la littérature, des études ont montré que la combinaison des antioxydants conduit à un pouvoir antioxydant supérieur à celui d'un antioxydant seul. En 2000, des travaux ont été publiés sur la synthèse des dérivés de la combinaison entre la vitamine C et l' α -tocophérol. Les dérivés synthétisés ont montré une activité antioxydante plus élevée que celle de la vitamine C seule ou de l' α -tocophérol synthétique ou naturel⁽⁶⁵⁾. En 2008, une autre étude a été publiée par l'équipe de P. Palozza sur l'évaluation des activités antioxydantes des analogues synthétiques de l' α -tocophérol. Toutes les molécules obtenues ont montré une activité supérieure à celle de l' α -tocophérol ou des autres antioxydants utilisés chacun seul⁽⁶⁶⁾.

Compte tenu de ces données bibliographiques, cette partie vise la synthèse des analogues de glutathion ou de fragments inspirés par la structure du glutathion dans le but d'améliorer son activité. Parmi les composés connus pour leur pouvoir antioxydant et souvent utilisés en synthèse organique, on trouve les dérivés phénoliques. Ces derniers sont des molécules contenant un cycle aromatique avec un ou plusieurs groupes hydroxyle (OH). Ils peuvent être synthétiques ou extraits à partir de plantes. La majorité de ces composés se trouvent dans l'alimentation. Les plus connus sont les acides phénoliques (benzoïque ou cinnamique), les flavonoïdes et les tanins.

Les acides phénoliques que nous allons utiliser dans notre travail sont divisés en deux catégories. D'abord, on peut citer les dérivés de l'acide benzoïque comme l'acide gallique ou vanillique. Ensuite, il y a aussi les dérivés de l'acide cinnamique comme l'acide caféique. D'après la littérature, ces derniers ont une bonne activité antioxydante. Un autre avantage des

acides cinnamiques utilisés est la présence de l'atome du fluor. Cette modification va nous permettre d'améliorer le profil antioxydant. Les acides fluorocinnamiques ont été synthétisés comme mentionné dans le premier chapitre.

L'association moléculaire pour la synthèse des fragments de glutathion va se faire par une réaction de couplage à partir de la cystéine. Les acides phénoliques sélectionnés vont être transformés en chlorures d'acyle et couplés comme cela avait été mentionné dans la partie bibliographique.

1) Rétro-synthèse des analogues ciblés

Pour faciliter la synthèse de la molécule cible, nous avons pensé à un schéma rétro-synthétique (figure 7). La molécule cible a été décomposée en deux unités. L'unité en bleu est une séquence de deux acides aminés qu'on peut facilement coupler. Ce dipeptide représente le fragment glutathion puisqu'il contient la cystéine qui est le responsable de ses propriétés biologiques. Cette unité va nous servir comme référence dans la section activités biologiques. Une deuxième unité contient les parties bioactives telles que les phénols et les composés fluorés.

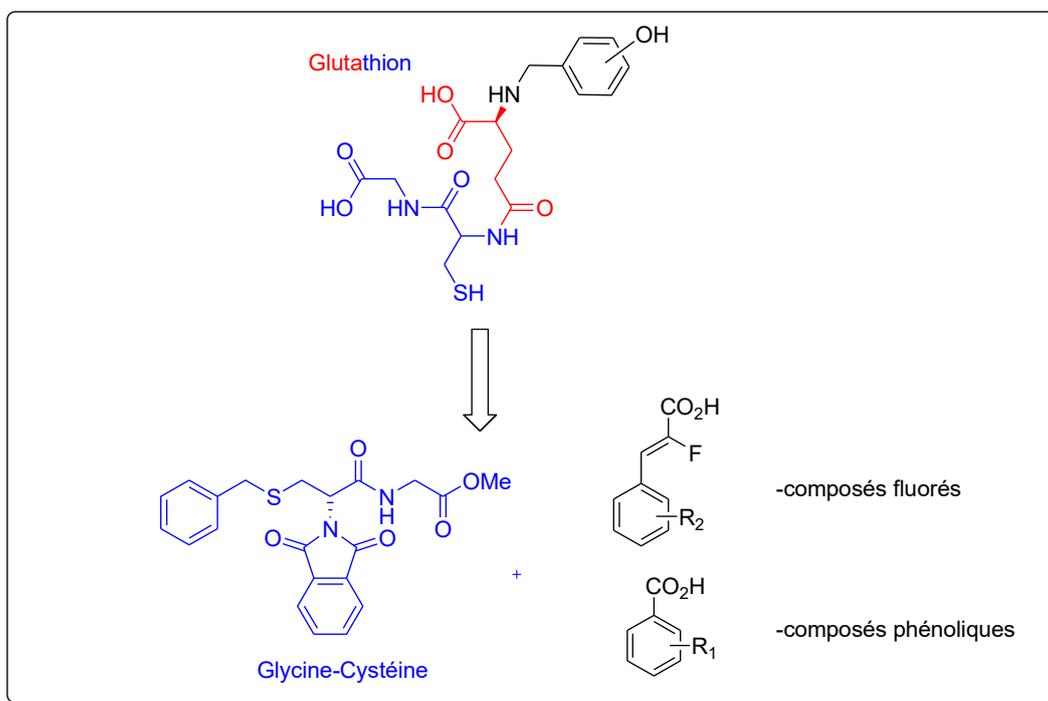
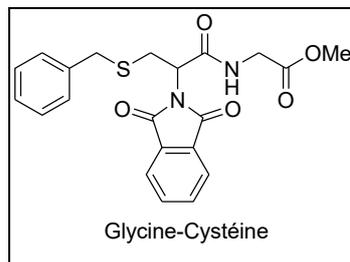


Figure 7 : schéma rétro-synthétique de la molécule cible

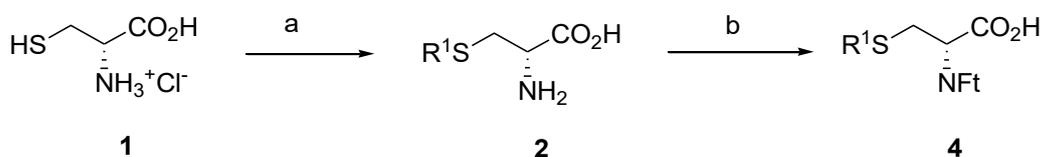
III. Résultats et discussion

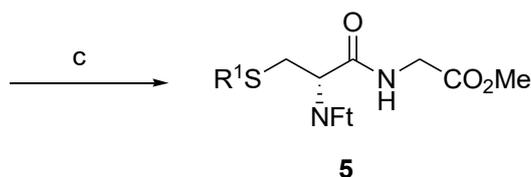
1) Synthèse du premier fragment du glutathion



Le premier dérivé synthétisé est le fragment cystéinyl-glycyle du glutathion. Ce dipeptide va nous servir comme référence pour la suite du travail. Alors, nous avons commencé notre synthèse par la protection de la fonction thiol de la cystéine (schéma9). Une conversion de la cystéine en *S*-benzylcystéine a été choisie suite à la simplicité de la procédure et la disponibilité des réactifs au laboratoire. De plus, les sulfures d'alkyle et aryle jouent un rôle important dans la synthèse de produits naturels et sont également des réactifs importants et complémentaires dans la synthèse de la plupart des antibiotiques et des composés actifs médicinaux⁽⁶⁷⁾. La protection du thiol a été faite avec le bromure de benzyle dans une solution aqueuse de NaOH comme décrit dans la littérature. Le produit protégé **2** a été obtenu avec un excellent rendement. Par la suite, nous sommes passés à une protection de la fonction amine.

Comme cela avait déjà été mentionné, dans notre laboratoire, la protection des amino acides se fait par l'anhydride phtalique. Ce dernier a été recristallisé dans l'anhydride acétique fraîchement distillé avant de commencer la réaction. Le produit *N*-protégé **4** a été obtenu avec un excellent rendement. Il a été engagé par la suite dans un couplage peptidique avec l'ester méthylique de la glycine **3** préparé au laboratoire. Nous avons pensé que l'incorporation de cette fraction dans la structure finale serait bénéfique pour la santé puisque la glycine elle-même est connue pour ses effets bénéfiques sur le diabète⁽⁶⁸⁾ et les troubles cérébraux⁽⁶⁹⁾. La réaction de couplage peptidique utilisant le DCC/HOBt a donné le dipeptide **5** désiré avec un bon rendement.





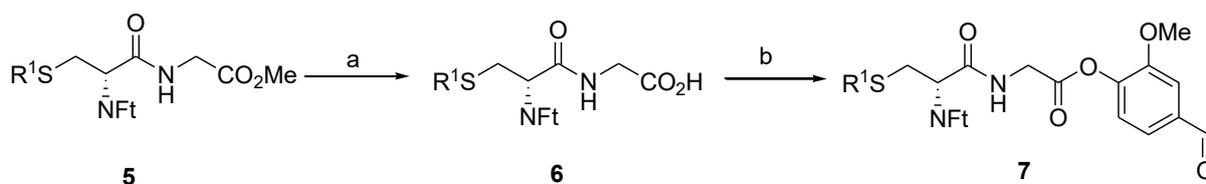
R¹: benzyle-

a: BrBn, NaOH, H₂O, 80%. b: anhydride phtalique, AcOH, 4h reflux, 85%. c: Cl⁻
H₃N⁺CH₂CO₂Me, DCC, DCM, 48h, t.a, 65%.

Schéma 9: synthèse du premier fragment de glutathion

Par la suite, nous avons ciblé un hybride peptido-phénolique à partir du composé **5**. Comme composé phénolique, nous avons choisi la vanilline puisqu'elle est disponible au laboratoire et aussi pour ses effets thérapeutiques. La vanilline joue un rôle protecteur contre l'oxydation des protéines et la peroxydation des lipides et elle est connue pour son potentiel à prévenir les dommages oxydatifs et les troubles qui en découlent⁽⁷⁰⁾. Elle est également capable de supprimer l'invasion et la migration des cellules cancéreuses et inhibe l'activité enzymatique de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) sécrétée par les cellules cancéreuses⁽⁷¹⁾.

Il a également été rapporté que la vanilline est responsable d'un effet antiépileptique⁽⁷²⁾. La synthèse de ce fragment a été réalisée comme indiqué sur le schéma 10. Le produit **7** a été synthétisé en deux étapes. D'abord, une hydrolyse de la fonction ester du dipeptide **5** en présence du KOH. Après un reflux de 18h, l'acide correspondant **6** a été obtenu avec un rendement de 79%. Ensuite, ce produit a été couplé avec la vanilline par une estérification suivant un protocole de littérature⁽⁷³⁾. Souvent, lors de la préparation des esters d'alkyle, des réactifs de couplage activant les groupes carboxyles sont utilisés. Les indications de la littérature incluent l'utilisation du DCC avec des quantités catalytiques de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), cette réaction est connue sous le nom d'estérification de *Steglich*⁽⁷⁴⁾. La synthèse de l'hybride phénolique **7** a été réalisée avec succès en utilisant le DCC comme agent de couplage, qui s'est avéré être un catalyseur efficace pour la conversion d'acides carboxyliques en esters et la DMAP. La réaction a été effectuée à température ambiante dans un mélange de DCM/DMF (10/1), donnant le produit de couplage **6** avec un rendement acceptable de 58%.

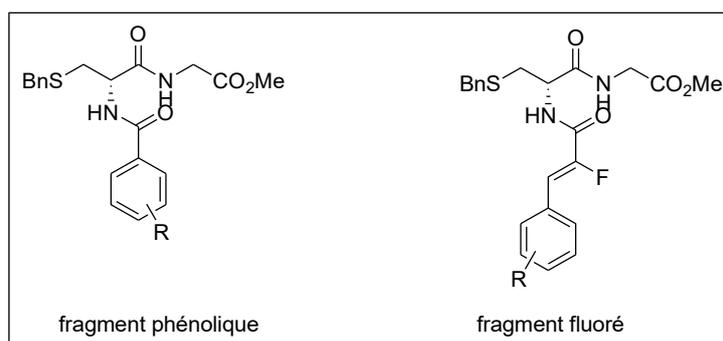


R¹: benzyl-

a: KOH-H₂O/ MeOH, 18h reflux, 79%, b: vanilline, DMAP, DCC, DCM/DMF (10/1), 24h, t.a, 58%.

Schéma 10: synthèse d'un hybride peptido-phénolique

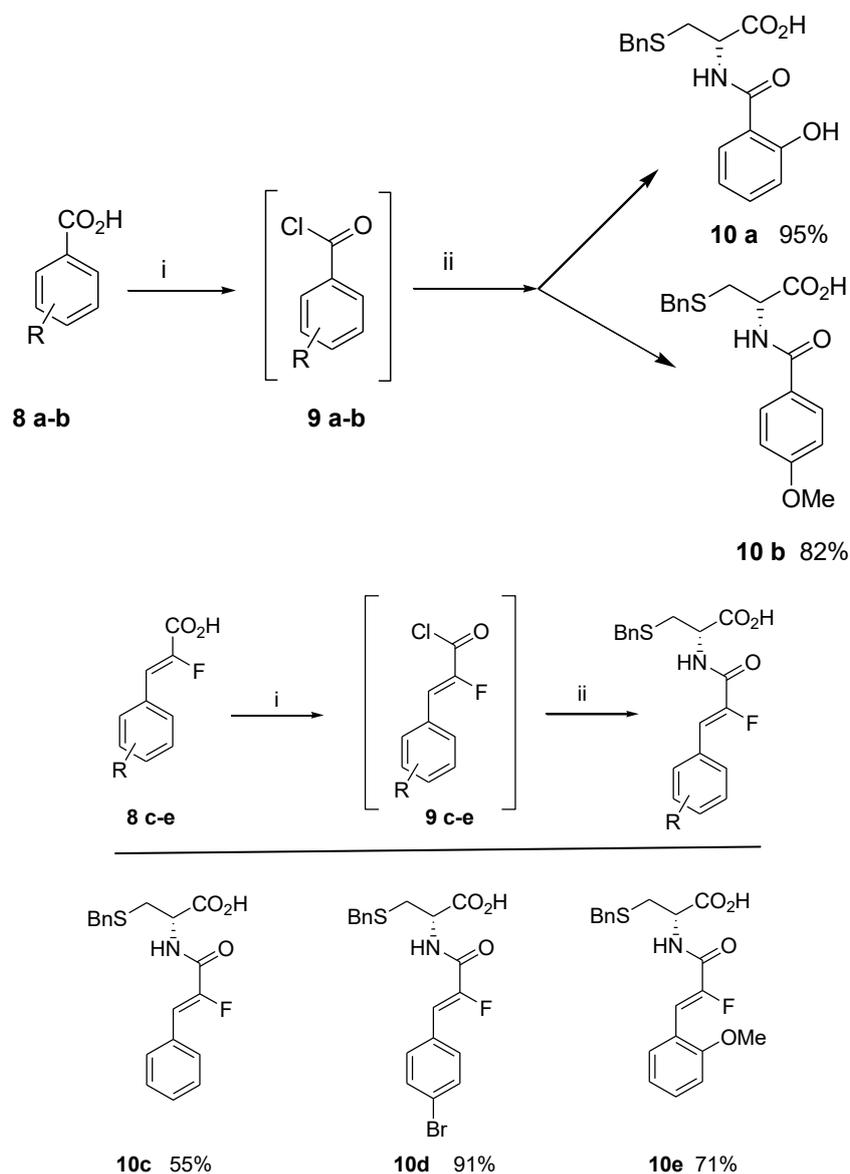
2) Synthèse de fragments phénoliques et fluorés



Dans cette partie, nous avons ciblé la synthèse de fragments phénoliques à partir de la *S*-benzylcystéine **2** (schéma 11). Deux séries de composés bioactifs ont été envisagées, la première, à partir des acides phénoliques (schéma 11) et l'autre avec des acides acryliques fluorés (schéma 11). Ces derniers ont été synthétisés à l'université de Rouen comme décrit dans le premier chapitre⁽⁷⁵⁾. Le couplage entre la cystéine et les acides sélectionnés nécessite une conversion des acides en chlorures d'acyle. Les acides ont été traités par le chlorure de thionyle avec un reflux sous atmosphère d'azote durant toute la nuit. La conversion a été réalisée avec succès, donnant les chlorures d'acyle correspondants avec des rendements entre 85% et 96%. Le produit **9** résultant a été engagé directement dans une réaction de couplage avec la *S*-benzylcystéine selon la réaction *Schotten-Baumann*⁽⁶³⁾.

La *S*-benzylcystéine est traitée avec une solution aqueuse basique 1 M à température ambiante, puis le chlorure d'acyle est ajouté lentement. La protection de la fonction acide de

la cystéine n'était pas nécessaire puisque le milieu réactionnel était basique. La combinaison de la *S*-benzylcystéine avec les différents acides est réalisée avec succès. Le solide résultant est filtré sur un tampon de gel de silice, puis recristallisé dans de l'eau pour donner les produits de couplage purs avec de rendements variant entre 63% et 64% pour les fragments phénoliques et entre 60% et 93% pour les fragments fluorés.

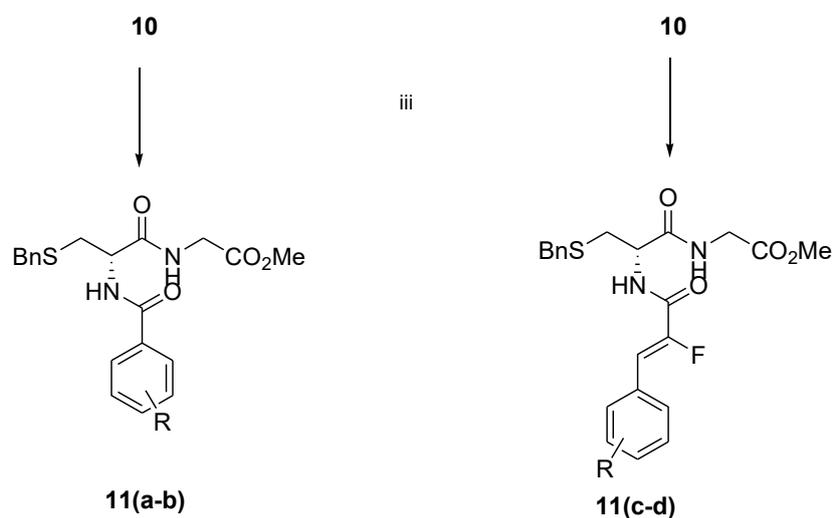


i: SOCl_2 , 12h reflux, $\geq 85\%$, ii: *S*-benzylcystéine **2**, NaOH 1M, 12h, t.a

Schéma 11: synthèse de fragments phénoliques et fluorés

La synthèse a été poursuivie pour avoir d'autres hybrides de glutathion. Pour cela, les produits **10 (a-d)** ont été convertis en leurs hybrides dipeptidiques respectifs par la stratégie classique

de couplage peptidique. Le couplage avec l'ester méthylique de la glycine **3** s'est déroulé pendant 48 h à température ambiante en utilisant du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et du *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt). Après traitement, les résidus obtenus ont été purifiés sur une colonne de gel de silice en utilisant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle donnant les composés correspondants **11 (a-d)** avec des rendements acceptables (schéma 12).



R: a = 2-OH, b = 4-OMe, c = H, d = 4-Br

iii: $\text{Cl}^-\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, DCC/ HOBt, DCM, 48h, t.a.

Schéma 12: synthèse d'analogues dipeptidiques de glutathion

3) Conclusion

En conclusion, nous avons réalisé une synthèse simple et abordable de quelques nouvelles molécules hybrides du glutathion qui sont susceptibles d'être engagées dans la lutte contre le stress oxydatif. Notre expérience était basée sur l'introduction d'une fraction bioactive tels que les acides phénoliques et les composés fluorés sur la cystéine. Ce dernier est le principal agent responsable des propriétés biologiques du glutathion. Dans ce but, plusieurs produits ont été synthétisés avec succès en couplant la cystéine *S*-protégée à des acides phénoliques selon leur disponibilité au laboratoire puis à la glycine. Les produits ciblés ont été obtenus avec de bons rendements.

Par la suite, nous allons procéder à l'évaluation de l'activité antioxydante des produits synthétisés obtenus par le test de DPPH ainsi que le test FRAP (voir chapitre 3).

Partie expérimentale

1) Généralités

Les amino acides et les autres réactifs utilisés ont été achetés chez Sigma–Aldrich, les acides fluoro-acryliques ont été préparés au laboratoire de l'Unité de Recherche (COBRA) à l'université de Rouen. Les solvants anhydres ont été préparés dans notre laboratoire selon les protocoles de la littérature.

Le suivi des réactions et la détection de produits ont été réalisés par chromatographie sur couche mince. Le support utilisé est le gel de silice sur support d'aluminium (MERCK DC-Autofolien Kiesel gel 60 F254) et l'élution est réalisée avec des mélanges en proportions variables selon le cas: AcOEt-éther de pétrole, AcOEt-cyclohexane, AcOEt-MeOH. La révélation a été réalisée par ultraviolet.

Chromatographie flash : les séparations ont été effectuées sur des colonnes en verre remplies de gel de silice P60 silica gel (40–60 μm) en utilisant des mélanges d'éther de pétrole, le cyclohexane et l'acétate d'éthyle. Les températures de fusion des solides obtenus ont été déterminées à l'aide d'un banc Kofler au laboratoire COSNA.

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été réalisés au laboratoire COSNA avec un spectrophotomètre Agilent Technologies - Cary 600 series FTIR Spectrometer. Les échantillons sont traités sous forme de pastilles de KBr. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Seules les bandes significatives sont décrites.

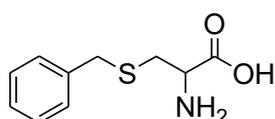
Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés avec un spectromètre BRUCKER AVANCE III 300 MHz avec CDCl_3 ou le DMSO comme solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7,26 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{O}$: δ 2,05 ppm). Les constantes de couplage (J) sont indiquées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations communes: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre de Laurent. Les solutions sont préparées par dissolution de 1 à 5 mg de produit dans 25 mL de chloroforme. Les concentrations (c) sont exprimées en grammes dans 100 mL de solvant.

2) Protocoles expérimentaux

S-Benzyl-L-cystéine 2

A une solution de L-cystéine **1** (11,5 g, 95 mmol) dans 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (NaOH) (50 mL, 0,25 mol) est ajouté goutte à goutte le bromure de benzyle (11,3 mL, 95,14 mmol). Après 2 h d'agitation, le mélange est acidifié à pH = 1 avec une solution concentré de HCl. La solution résultante est chauffée jusqu'à dissolution complète du produit. Après refroidissement, le solide **2** est filtré et recristallisé dans H₂O pour donner 18,9 g du produit pur **2**.



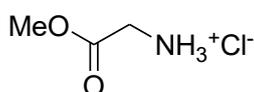
cristaux blancs
Mm: 211, 28 g/mol
C₁₀H₁₃NO₂S
Rdt: 94%
Pf: 214-216 °C

IR: 3151, 3028, 2922, 1617, 1586, 1493 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,91 (dd, *J* = 3,0, 9,6 Hz, 1H, -SCH₂-CH(NH₂)CO₂H), 3,33-3,36 (m, 3H, -S-CH₂-CH(NH₂)CO₂H, PhCH₂S), 3,77 (q, *J* = 9,6 Hz, 1H, S-CH₂CH(NH₂)CO₂H), 7,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, C₆H₅CH₂S), 7,32-7,37 (m, 4H, C₆H₅CH₂S), 7,64 (s, bosse, 2H, NH).

Chlorhydrate de l'ester méthylique de glycine 3

Dans un ballon sec, le méthanol anhydre (90 ml, 71,1 g, 2,22 mol) a été introduit et refroidi à 0°C. Ensuite le chlorure de thionyle fraîchement distillé est ajouté (9,66 mL, 133,2 mmol) goutte à goutte et la solution est agitée pendant 5 minutes. La L-glycine (5 g, 66,6 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. La solution est refroidie à température ambiante. L'excès du chlorure de thionyle et le solvant ont été chassé sous pression réduite. Le produit brut a été trituré avec du chloroforme anhydre et le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner 8,24 g du produit **3**. Il a été stocké dans un dessiccateur sur du chlorure de calcium anhydre.

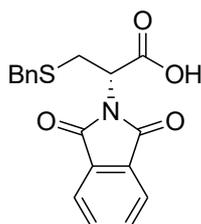


solide blanc
C₃H₈ClNO₂
Mm: 125,55
Rdt: 99%
Pf: 172-173°C

IR: 3300-2700, 1750, 1256 cm⁻¹.

N*-Phtalimido-*S*-benzyl-*L*-cystéine **4*

L'anhydride phtalique recristallisé (0,7g, 4,73mmol) est ajouté à une solution de *S*-benzyl-*L*-cystéine **2** (1g, 4,73mmol) dans l'acide acétique glacial (10 mL). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 h. La solution est refroidie dans un bain de glace et laissée pour cristalliser. Les cristaux obtenus sont récupérés par filtration sous vide, lavés abondamment avec l'éther et séchés pour donner 1,37 g du produit final **4**.



solide blanc
C₁₈H₁₅NO₄S
MM: 341,38 g/mol
Rdt: 84%
Pf: 194-196°C

IR : 3383, 3028, 1719, 1619, 1493, 1101 cm⁻¹.

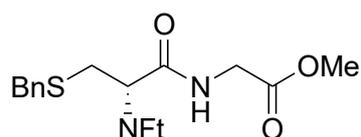
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,16 (dd, *J* = 3,6, 9,0 Hz, 1H, S-CH₂(CO₂H)-Nft), 3,22 (dd, *J* = 4,8, 9,0 Hz, 1H, S-CH₂(CO₂H)-Nft), 3,56 (s, 2H, PhCH₂S), 4,94 (dd, *J* = 3,6, 4,8 Hz, 1H, CH(Nft)CO₂H), 7,19-7,22 (m, 5H, C₆H₅CH₂), 7,68 (dd, *J* = 2,4, 4,2 Hz, 2H, Ft-H), 7,81 (dd, *J* = 2,4, 4,2 Hz, 2H, Ft-H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 30,0 (SCH₂CH-), 35,7 (PhCH₂S), 50,1 (CH₂CHCO₂H), 123,7 (2C-Ft), 127,3 (p-C-PhCH₂S), 128,6 (2 m-C-PhCH₂S), 128,9 (2 m-C-PhCH₂S), 131,7 (2C-Ft), 134,3 (1C-PhCH₂S), 137,2 (2C-Ft), 167,4 (2C-OCNHCO), 171,0 (CO₂H).

(*S*)-2-(3-(Benzylthio)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamido)acétate de méthyle **5**

Après dissolution de la *N*-phtalimido-*S*-benzyl-*L*-cystéine **4** (2 g, 5,86 mmol) et du chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine **3** (736 mg, 5,86 mmol) dans 15 mL du dichlorométhane (DCM), la triéthylamine (TEA) (4,08 mL, 29,43 mmol) et 863 mg (6,39 mmol) d'hydroxybenzotriazole (HOBt) sont additionnés à la solution. Après 10 min d'agitation à 0°C, 1,32 g (6,4 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé à cette température pendant 30 min, puis 48 h à température ambiante. Après filtration sous vide et évaporation du DCM, le résidu obtenu est solubilisé dans 10 mL d'acétate d'éthyle et de nouveau filtré. L'acétate d'éthyle est alors lavée successivement par 10 mL d'une solution aqueuse d'acide citrique (5%), 10 mL d'une

solution aqueuse de carbonate de potassium (5%), 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl, puis par 10 mL d'eau. La phase organique est séchée par MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane/ AcOEt (3/1) comme éluant. Le produit final est recristallisé dans l'éthanol pour donner 1,58 g du produit **5** pur.



solide beige
Mm: 412,45 g/mol
 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
Rdt: 65%
Pf: 164-166 °C

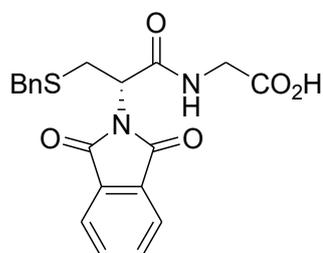
$[\alpha]_D = +40,77$ ($c = 0,4$, CHCl_3 , 18°C).

IR: 3476, 3065, 2954, 1775, 1719, 1611, 1467, 900 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,24$ - $3,29$ (m, 2H, -S- CH_2 -CH(NFt)CONH-), 3,74 (s, 3H, CO_2Me), 3,77 (s, 2H, PhCH_2S), 4,46 (s, 2H, -CONH- CH_2 - CO_2Me), 5,25 (dd, $J = 6,00$, 9,00 Hz, 1H, -CH(NFt)CONH-), 5,97 (s, bosse, 1H, CONH), 7,25-7,31 (m, 5H, PhCH_2), 7,73-7,76 (m, 2H, Ft-H), 7,85-7,88 (m, 2H, Ft-H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 30,9$ (SCH_2), 35,7 (PhCH_2S), 39,8 ($\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 50,8 (CO_2CH_3), 60,4 (SCH_2CHCO), 123,7 (2C-Ft), 127,2 (C- PhCH_2S), 128,5 (PhCH_2S), 128,9 (PhCH_2S), 131,8 (4C-Ft), 134,2 (2C-Ft), 137,3 (1C- PhCH_2S), 167,5 (2C-Ft), 169,2 (CO_2Me), 171,1 (CONH $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$).

(S)-2-(3-(Benzylthio)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamido)acide acétique **6**



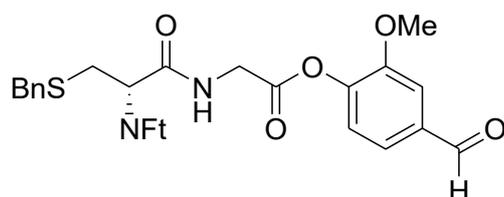
Mm: 398,43 g/mol
 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
Rdt: 79%

A une solution du composé précédent **5** (100 mg, 0,24 mmol) dans le méthanol (1,2 mL, 5 mL/mmol) est additionné le KOH (20 mg, 0,36 mmol) et de l'eau (0,24 mL, 1 mL/mmol). La réaction est portée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est

acidifié à pH = 1 avec une solution de HCl 3N et évaporé sous vide. La solution obtenue est extraite avec l'acétate d'éthyle (3 x 4 mL, 3x15 mL/mmol), la phase organique est séchée sur MgSO₄ filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un tampon de gel de silice (5-6 cm) pour donner 76 mg du produit désiré **6** avec un rendement de 79% et qui a été engagé directement dans l'étape suivante.

(S)-4-Formyl-2-méthoxyphenyl-2-(3-(benzylthio)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanamido) acétate 7

Après dissolution du produit précédent **5** (60 mg, 0,151 mmol) dans un mélange de dichlorométhane (DCM) (2 mL) et de diméthylformamide (DMF) (0,2 mL) 34,18 mg (0,17 mmol) de DCC sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante ensuite la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (20,2 mg, 0,17 mmol) et la vanilline (22,9 mg, 0,15 mmol) sont ajoutées et l'agitation est maintenue 24 h à température ambiante. Le mélange est filtré sous vide et le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans AcOEt (3 x 4 mL, 3x15 mL/mmol). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange éther de pétrole /AcOEt (4/6) comme éluant pour obtenir 46,7 mg du produit désiré.



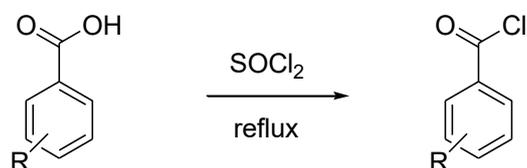
huile jaune
Mm: 532,56 g/mol
C₂₈H₂₄N₂O₇S
Rdt: 58%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,45 (t, J = 3,0 Hz, 1H, SCH₂-CH(NFt)CONH), 3,45 (t, J = 3,0 Hz, 1H, -SCH₂-CH(NFt)CONH), 3,77 (s, 2H, PhCH₂S), 3,90 (s, 3H, OMe), 3,96 (s, 2H, CONHCH₂CO₂Ar), 4,45 (s, 2H, -SCH₂-CH(NFt)CONH), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ph-CH₂S), 7,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H, Ph-CH₂S), 7,42 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H, Ph), 7,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H, Ar), 7,49-7,50 (m, 3H, Ph), 7,75 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 2H, Ft-H), 7,90 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 2H, Ft-H), 9,82 (s, 1H, CONH), 9,95 (s, 1H, CHO).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 29,4 (-SCH₂CH), 35,7 (PhCH₂S), 39,8 (NHCH₂CO₂Ar), 56,1 (OCH₃), 61,3 (SCH₂CHCO), 61,7 (SCH₂CH(NH)CO), 114,4 (C-Ar), 123,4 (2C-Ft),

124,8 (2C-indole, 2C-Ft), 127,5 (C-Ar), 128,5 (2C-Ph), 128,6 (2C-Ph), 132,0 (1C-Ph), 134,3 (2C-indole, 2C-Ft), 135,0 (C-ArCHO), 144,9 (C-Ar), 152,0 (MeOAr), 167,4 (2CO-Ft), 169,7 (CONH), 168,4 (CO₂Ar), 190,9 (CHO).

Procédure générale pour la synthèse des chlorures d'acyle (9)



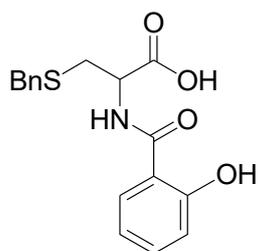
Dans un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant et sous courant d'azote, est additionné l'acide carboxylique anhydre **8** (5,0 mmol) ainsi que le chlorure de thionyle fraîchement distillé (12,5 mmol) goutte à goutte. Le mélange est porté à reflux durant toute la nuit dans un bain d'huile. Après refroidissement, l'excès de thionyle est évaporé sous pression réduite pour obtenir le chlorure d'acyle désiré **9(a-d)** avec un rendement entre 80-90%. Le produit obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

Procédure générale pour la réaction de couplage de la cystéine-S-protégée avec les chlorures d'acyle 10

Après dissolution de *S*-benzyl-L-cystéine **2** (228,2 mg, 1,08 mmol) dans 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium (1M), le chlorure d'acyle **9** (1,08 mol) est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 5 à 12 h jusqu'à disparition totale du produit de départ. Ensuite, le mélange est acidifié à pH = 1 avec une solution concentrée de HCl. Enfin, le résidu obtenu est filtré sur un tampon de gel de silice (5-6 cm) et est recristallisé avec de H₂O pour donner le produit désiré **10**.

Acide (*S*)-2-(2-hydroxybenzamido)-3-(benzylthio) propanoïque 10a

En utilisant la méthode générale de couplage des chlorures d'acyle **9** avec la cystéine-*S*-protégée, 2,2 g du produit **10a** ont été obtenus à partir de *S*-benzyl-L-cystéine **2** (2,3 g, 10,85 mmol) et le chlorure de 2-hydroxybenzoyle **9a** (1,7 g, 10,85 mmol).



solide blanc
Mm: 331,38 g/mol
C₁₇H₁₇NO₄S
Rdt: 64%
Pf: 153-155 °C

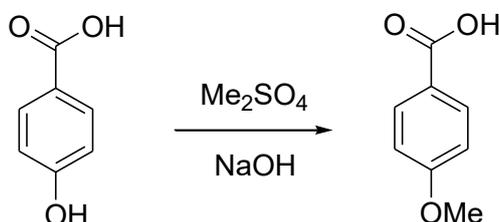
$[\alpha]_D = +35$, ($c = 0,4$, CHCl₃, 18°C).

IR: 3230, 2999, 2593, 1652, 1609, 1489, 1440, 1153, 1030 cm⁻¹.

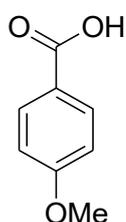
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,90$ (dd, $J = 6, 8$ Hz, 1H, BnSCH₂), $3,13$ (dd, $J = 6,0, 8,0$ Hz, 1H, BnSCH₂), $3,63$ (s, 2H, PhCH₂S), $4,81$ (dd, apparait q, $J = 6,0$ Hz, 1H, CONH-CH-CO₂H), $6,35$ (s, 1H, Ar-OH), $6,94-7,80$ (m, 4H, Ar-OH), $8,40$ (s, bosse, 1H, NH), $7,26-7,43$ (m, 5H, Bn), $11,0$ (s, 1H, CO₂H).

Acide (S)-2-(4-méthoxybenzamido)-3-(benzylthio) propanoïque 10b

1/ synthèse de l'acide 4-méthoxybenzoïque



A une solution de NaOH (7 g, 0,175 mol) dans (50 ml) de H₂O est ajouté l'acide 4-hydroxybenzoïque (5 g, 36,2 mmol), le mélange est agité jusqu'à dissolution complète du solide. Ensuite, le sulfate de diméthyle (3,74 ml, 39,4 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 20 minutes dans un bain d'eau froide afin que la température ne dépasse pas 35°C. Le mélange est porté à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, la solution est acidifiée avec du HCl concentré. Le solide obtenu est filtré sous vide, lavé avec du l'eau et recristallisé avec un mélange EtOH/H₂O pour donner 5,25g d'acide 4-méthoxybenzoïque.

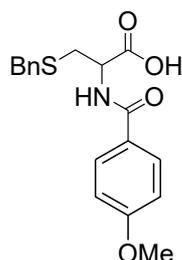


cristaux blancs
C₈H₈O₃
Mm: 152,14
Rdt: 95%
Pf: 183-185 °C

^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 3,83 (s, 3H, OMe), 6,96 (d, J = 6,0 Hz, 2H, Ph), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H, Ph), 12,53 (s, 1H, COOH).

2/ synthèse du produit 10b

En utilisant la méthode générale de couplage des chlorures d'acyle **9** avec la cystéine-*S*-protégée, 500 mg du produit **10b** ont été obtenus à partir de *S*-benzyl-L-cystéine **2** (482 mg, 2,28 mmol) et le chlorure de 4-méthoxybenzoyle **9b** (390 mg, 2,28 mmol).



solide blanc
Mm: 345,41 g/mol
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$
Rdt: 63%
Pf: 99-101°C

$[\alpha]_{\text{D}} = +21,2$ (c = 0,7, CHCl_3 , 18°C).

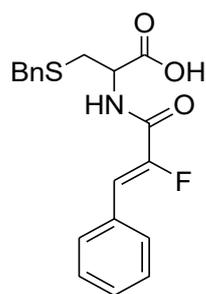
IR: 3373, 2938, 1730, 1687, 1605, 1501, 1260, 1179 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,73 (s, 2H, PhCH_2S), 3,83 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 3,87 (s, 2H, $-\text{SCH}_2\text{CH}$), 4,91 (dd, apparait q, J = 6,0 Hz, 1H, $\text{CONH-CH-CO}_2\text{H}$), 6,12 (s, bosse, 1H, NH), 6,89- 6,95 (m, 3H, PhCH_2S), 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H, $\text{MeO-C}_6\text{H}_4-$), 7,26-7,28 (m, 2H, PhCH_2S), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H, $\text{MeO-C}_6\text{H}_4-$), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 33,0 (SCH_2CH), 36,7 (PhCH_2S), 55,9 (OCH_3), 60,1 (CHNHCO), 114,5 ($2\text{C-MeOC}_6\text{H}_4$), 126,6 ($1\text{C-MeOC}_6\text{H}_4$), 127,0 ($p\text{-C-PhCH}_2\text{S}$), 128,5 ($2\text{ m-C- PhCH}_2\text{S}$), 128,8 ($2\text{C- PhCH}_2\text{S}$), 133,0 ($2\text{C-MeOC}_6\text{H}_4$), 139,0 ($1\text{C-PhCH}_2\text{S}$), 163,9 ($1\text{C- MeOC}_6\text{H}_4$), 167,3 (NHCO), 178,8 (CO_2H).

Acide (*S,Z*)-3-(benzylthio)-2-(2-fluoro-3-phénylacrylamido) propanoïque 10c

En utilisant la méthode générale de couplage des chlorures d'acyle **9** avec la cystéine-*S*-protégée, 230 mg du produit **10c** ont été obtenus à partir de *S*-benzyl-L-cystéine **2** (228 mg, 1,08 mmol) et le chlorure de (*Z*)-2-fluoro-3-phénylacryloyle **9c** (200 mg, 1,08 mmol).



solide beige
 $C_{19}H_{18}FNO_3S$
 Mm: 359,41 g/mol
 Rdt: 55%
 Pf: 149-151°C

$[\alpha]_D = +44,16$, ($c = 0,24$, $CHCl_3$, 18°C).

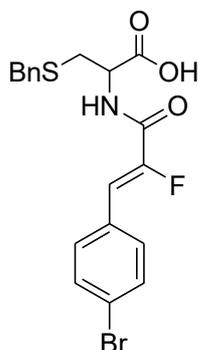
IR: 3298, 2923, 1720, 1621, 1347, 1223, 1156, 805 cm^{-1} .

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,83$ (dd, $J = 3,0, 6,0$ Hz, 2H, $SCH_2CH(CO_2H)$), 3,01 (dd, $J = 3,0, 6,0$ Hz, 2H, $SCH_2CH(CO_2H)$), 3,76 (s, 2H, $PhCH_2S$), 4,91 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, $CH(NH)CO_2H$), 6,54 (s, bosse, 1H, NH), 6,96 (d, $J_{H-F} = 39,0$ Hz, 1H, $CH=CF$), 7,12 (dd, $J = 3,0, 9,0$ Hz, 1H, $PhCH_2S$), 7,24 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, $PhCH_2S$), 7,31 (d, $J = 3,0$ Hz, 4H, $Ph-CH=$), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, $PhCH_2S$), 7,63 (dd, $J = 3,0, 9,0$ Hz, 2H, $PhCH_2S$).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 32,8$ ($BnSCH_2$), 36,7 ($PhCH_2S$), 57,7 ($CHNHCO$), 116,9 ($CH=$), 127,4 (BnS), 128,7 ($PhCH=$), 128,8 (BnS), 128,9 ($BnS, Ph-CH=$), 129,6 (BnS), 130,3 ($Ph-CH=$), 131,0 ($Ph-CH=$), 137,3 (BnS), 149,7 (d, $J = 257,2$ Hz, $CH=CF$), 161,0 ($CONH$), 174,1 (CO_2H).

Acide (*S,Z*)-3-(benzylthio)-2-(3-(4-bromophényl)-2-fluoroacrylamido) propanoïque 10d

En utilisant la méthode générale de couplage des chlorures d'acyle **9** avec la cystéine-*S*-protégée, 446 mg du produit **10d** ont été obtenus à partir de *S*-benzyl-L-cystéine **2** (236,6 mg, 1,12 mmol) et le chlorure de 4-bromophénylacryloyle **9d** (295 mg, 1,12 mmol).



solide beige
 Mm: 438,31 g/mol
 $C_{19}H_{17}FNO_3SBr$
 Rdt: 91%
 Pf: 111-113°C

$[\alpha]_D = +40,22$, ($c = 0,4$, $CHCl_3$, 18°C).

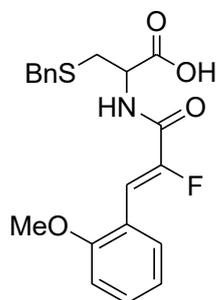
IR: 3340, 2914, 1716, 1640, 1548, 1260, 1121, 1074 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,00$ (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, BnSCH_2), 3,74 (s, 2H, PhCH_2S), 4,65 (s, bosse, 1H, **NH**), 4,84 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, $\text{CONHCH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{S}$), 6,87 (d, $J_{\text{H-F}} = 39,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CF}$), 7,15 (dd, $J = 3,0, 6,0$ Hz, 1H, PhCH_2S), 7,26-7,30 (m, 4H, PhCH_2S), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, $\text{Br-C}_6\text{H}_4$ -), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, $\text{Br-C}_6\text{H}_4$ -).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 32,8$ (BnCH_2S), 36,7 (PhCH_2S), 51,8 (CHNHCO), 113,7 ($\text{CH}=\text{}$), 123,9 (**Ar-Br**), 127,4 (**BnS**), 128,7 (**BnS**), 128,9 (**Ar-Br**), 129,9 (**Ar-Br**), 131,6 (**BnS**), 132,1 (**Ar-Br**), 137,4 (**BnS**), 149,54 (d, $J = 273,8$ Hz, $=\text{CF}$), 160,5 (d, $J = 30,0$ Hz, **CONH**), 173,6 (CO_2H).

Acide (S,Z)-3-(benzylthio)-2-(2-fluoro-3-(2-méthoxyphényl)acrylamido)propanoïque **10e**

En utilisant la méthode générale de couplage des chlorures d'acyle **9** avec la cystéine-S-protégée, 315 mg du produit **10e** ont été obtenus à partir de S-benzyl-L-cystéine **2** (245 mg, 1,14 mmol) et le chlorure de 2-méthoxyphénylacryloyle **9e** (241 mg, 1,14 mmol).



solide beige
Mm: 389,44 g/mol
 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_4\text{S}$
Rdt: 71%
Pf: 60-62°C

$[\alpha]_{\text{D}} = +51,37^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl_3 , 18°C).

IR: 3403, 3326, 2926, 2851, 1731, 1627, 1254, 1190, 914 cm^{-1} .

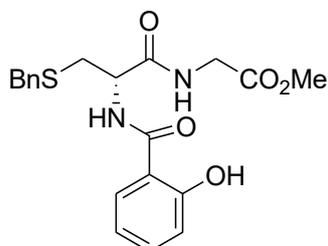
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,75$ (s, 2H, PhCH_2S), 3,83 (s, 3H, **OMe**), 3,84 (s, 2H, SCH_2CH), 4,88 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{NH})\text{CO}_2\text{H}$), 6,51 (s, bosse, 1H, **NH**), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H, $\text{Ph-CH}=\text{}$), 7,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, $\text{Ph-CH}=\text{}$), 7,34 (d, $J_{\text{H-F}} = 39,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CF}$), 7,26-7,31 (m, 5H, PhCH_2S), 7,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, $\text{Ph-CH}=\text{}$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 32,7$ (SCH_2CH), 36,0 (PhCH_2S), 51,0 (CHNHCO), 55,1 (OCH_3), 106,8 (**1C-BnS**), 111,7 ($\text{CH}=\text{}$), 120,5 (**1C-MeOPh**), 124,8 (**1C-MeOPh**), 126,6 (**1C-BnS**), 127,9 (**2C-BnS**), 128,2 (**2C-BnS**), 129,3 (**1C-MeOPh**), 129,6 (**1C-MeOPh**), 136,6 (**1C-**

MeOPh), 148,6 (=CF, d, $J = 273,0$ Hz), 157,4 (1C-MeOPh), 159,6 (CONH, $J = 30,0$ Hz), 173,0 (CO₂H).

(S)-2-(3-(Benzylthio)-2-(2-hydroxybenzamido)propanamido) acétate de méthyle **11a**

Après dissolution du produit **10a** (1,97 g, 5,94 mmol) et de chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine **3** (746 mg, 5,94 mmol) dans le dichlorométhane (DCM) (8 mL), la triéthylamine (TEA) (1,24 mL, 8,95 mmol) et 884 mg (6,54 mmol) d'hydroxybenzotriazole (HOBT) sont additionnés à la solution. Après 10 min d'agitation à 0°C, 1,35 g (6,54 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé à cette température pendant 30 min, puis 48 h à température ambiante. Après filtration sous vide et évaporation, le résidu obtenu est repris par 20 mL d'acétate d'éthyle et de nouveau filtré. La phase organique est alors lavée successivement par 20 mL d'une solution aqueuse d'acide citrique (5%), 20 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (5%), 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl, puis par 20 mL d'eau. La phase organique est séchée par MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Finalement, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane / AcOEt (9/1) pour donner 1,2 g du produit désiré **11a**.



huile jaune
Mm: 402.46 g/mol
C₂₀H₂₂N₂O₅S
Rdt: 50 %

$[\alpha]_D = +42,2^\circ$ (c = 0,37, CHCl₃, 18°C).

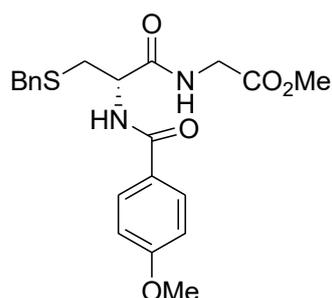
IR: 3321, 2926, 2849, 2360, 1742, 1623, 1575, 1086 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,79$ (dd, $J = 6,0, 9,0$ Hz, 1H, CH₂CH(NH)CO), 3,10 (dd, $J = 6,0, 9,0$ Hz, 1H, CH₂CH(NH)CO), 3,50 (s, 2H, BnSCH₂-), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, NHCH₂CO₂Me), 4,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H, CONHCHCONH), 6,85 (m, 1H, PhOH), 6,96 (m, 1H, PhOH), 7,23 (m, 1H, PhCH₂S), 7,30 (m, 2H, PhCH₂S), 7,44 (m, 2H, PhCH₂S), 7,50 (m, 1H, PhOH), 7,60 (m, 1H, PhOH), 7,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, PhOH), 8,08 (s, bosse, 1H, NH), 8,36 (s, bosse, 1H, NH), 12,00 (s, bosse, 1H, OH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 25,6$ ($\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}$), $33,9$ (BnSCH_2), $41,4$ ($\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), $52,0$ (CO_2Me), $55,6$ ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CO}$), $113,9$ (ArOH), $117,4$ (ArOH), $118,9$ (ArOH), $120,4$ (PhCH_2S), $125,4$ (PhCH_2S), $126,1$ (PhCH_2S), $128,0$ ($\text{Ph-CH}_2\text{S}$), $128,4$ ($\text{Ph-CH}_2\text{S}$), $129,1$ (1C-ArOH), $134,6$ (ArOH), $135,7$ (PhCH_2S), $143,6$ (ArOH), $161,5$ (CO_2Me), $168,2$ (NHCONHAr), $170,1$ ($\text{CHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$).

(S)-2-(3-(Benzylthio)-2-(4-méthoxybenzamido)propanamido) acétate de méthyle 11b

On fait réagir, le produit **10b** (198,6 mg, 0,57 mmol), le chlorhydrate de l'ester méthylique de glycine **3** (71,6 mg, 0,57 mmol), TEA (0,44mL, 2,85mmol), HOBT (85,46 mg, 0,63 mmol), et le DCC (130,5 mg, 0,63 mmol), selon le protocole précédent de la synthèse de **11a**. Après purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane /AcOEt (8/2), 163 mg du produit **11b** ont été obtenus.



huile jaune
Mm: 416,14 g/mol
 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
Rdt: 68 %

$[\alpha]_D = +46,25^\circ$ (c = 0,4, CHCl_3 , 18°C).

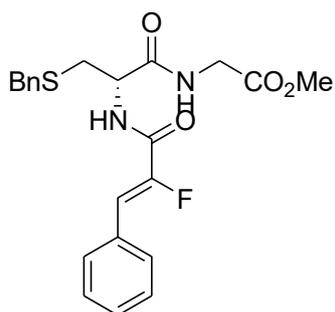
IR: 3062, 2924, 2851, 2359, 1784, 1698, 1436, 974 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,88$ (dd, $J = 6,0, 9,0$ Hz, 1H, SCH_2), $3,09$ (dd, $J = 6,0, 9,0$ Hz, 1H, SCH_2), $3,72$ (s, 3H, CO_2CH_3), $3,79$ (s, 2H, SCH_2Ph), $3,84$ (s, 3H, OCH_3), $4,03$ (s, 2H, $\text{HNCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $4,69$ (s, 1H, CH_2CHNHCO), $4,80$ (dd, $J = 6,0, 9,0$ Hz, 1H, $\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CO}$), $6,90$ (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, CH_3OPh), $7,23$ (m, 1H, SCH_2Ph), $7,30$ (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, SCH_2Ph), $7,34$ (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, SCH_2Ph), $7,76$ (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, CH_3OPh), $7,81$ (s, 1H, $\text{CO-NH-CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28,0$ ($\text{PhCH}_2\text{SCH}_2$ -), $33,9$ (PhCH_2S), $40,3$ ($\text{HN-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$), $52,5$ (CO_2CH_3), $55,5$ ($\text{SCH}_2\text{CHCONH}$), $55,7$ (OCH_3), $113,9$ (Ar-OMe), $125,4$ (PhOMe), $126,1$ (SCH_2Ph), $128,3$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$), $129,1$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S-}$), $132,6$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), $137,7$ (PhCH_2S), $163,8$ (MeOC_6H_4), $167,1$ (ArCONH), $169,9$ (CO_2Me), $171,5$ ($\text{CH}_2\text{-CONH}$).

**(S,Z)-2-(3-(Benzylthio)-2-(2-fluoro-3-phénylacrylamido)propanamido)acétate de méthyle
11c**

En fait réagir, le produit **10c** (100 mg, 0,278 mmol), le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine **3** (35 mg, 0,279 mmol), TEA (0,20 mL, 1,44 mmol), HOBt (41,21 mg, 0,305 mmol), et le DCC (63 mg, 0,305mmol), selon le protocole de la synthèse de **11a**. Après purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane /AcOEt (9/1), 78 mg du produit **11c** ont été obtenus.



huile jaune
Mm: 430,49 g/mol
C₂₂H₂₃FN₂O₄S
Rdt: 64%

$[\alpha]_D = +41,7^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl₃, 18°C).

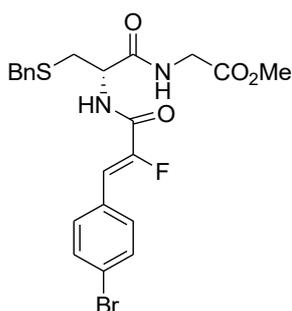
IR: 3050, 2924, 2851, 1701, 1652, 1438, 1085, 968 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,86$ (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, CH₂SCH₂Ph), 3,00 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, CH₂SCH₂Ph), 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,71 (s, 2H, SCH₂Ph), 4,00 (s, 2H, HNCH₂CO₂Me), 4,80 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, SCH₂CH(NH)CO), 6,86 (d, $J_{H-F} = 39,0$ Hz, 1H, H-C=CF), 7,14 - 7,19 (m, 1H, Ph), 7,27 (m, 3H, SCH₂Ph, PhCH=), 7,51 (m, $J = 6,0$ Hz, 4H, SCH₂Ph, PhCH=), 7,67 (s, 2H, PhCH=), 8,0 (s, bosse, 2H, NH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 27,5$ (CH₂SBn), 36,5 (S-CH₂-Ph), 41,3 (HN-CH₂-CO₂Me), 49,8 (CO₂CH₃), 52,45 (HN-CHCH₂SPh), 125,2 (HC=CF), 127,3 (SCH₂Ph), 128,6 (PhCH=), 128,8 (2PhCH₂-, 2PhCH=), 129,1 (PhCH=), 129,5 (PhSCH₂, PhCH=), 130,2 (PhCH=), 131,1 (PhCH=), 137,8 (PhCH₂S-), 143,2 (O=C-NH-CH), 149,2 (d, $J = 273$ Hz, =CF), 169,6 (CO₂Me), 170,1 (CH₂-CO-NH).

(S,Z)-2-(3-(Benzylthio)-2-(3-(4-bromophényl)-fluoroacrylamido) propanamido) acétate de méthyle 11d

On fait réagir, le produit **10d** (217 mg, 0,495 mmol), le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine **3** (62,15 mg, 0,495 mmol), TEA (0,34 mL, 2,47 mmol), HOBT (72,69 mg, 0,538 mmol), et le DCC (111 mg, 0,538 mmol), selon le protocole de la synthèse de **11a**. Après purification par chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane /AcOEt (8/2), 182 mg du produit **11d** ont été obtenus.



huile jaune
Mm: 509,38 g/mol
C₂₂H₂₂BrFN₂O₄S
Rdt: 72%

$[\alpha]_D = +32,4^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃, 18°C).

IR: 3062, 2924, 2360, 1704, 1437, 1090, 974 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,85$ (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, CH₂SBn), 3,00 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, BnSCH₂), 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,69 (s, 2H, PhSCH₂), 4,01 (s, 2H, CH₂CO₂Me), 4,71 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 1H, HN-CH(CH₂S)-CONH), 6,82 (d, $J_{HF} = 39,0$ Hz, 1H, H-C=CF), 7,19 (m, 1H, PhSCH₂S), 7,23 (m, 2H, PhSCH₂S), 7,36 (m, 2H, PhSCH₂), 7,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Ph-Br-), 7,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Ph-Br-), 7,67 (s, 1H, NH), 7,70 (s, 1H, NH).

¹³CRMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 33,8$ (CH₂S), 36,5 (S-CH₂Ph), 41,3 (HN-CH₂CO₂Me), 49,9 (CO₂CH₃), 52,4 (HN-CH(CH₂S)CO), 110,8 (HC=CF), 118,1 (Br-Ph), 124,6 (Br-Ph), 125,4 (SCH₂Ph), 127,2 (2PhSCH₂), 128,6 (2Ph-Br, 2PhCH₂S), 128,9 (Br-Ph), 131,5 (2PhBr-), 131,9 (PhCH₂S), 137,8 (PhCH₂S), 149,5 (d, $J_{CF} = 268,5$ Hz, =CF), 162,5 (CO₂Me), 170,1 (CH-CO-NH).

Chapitre III
Activités biologiques

I. Le stress oxydant

L'oxygène est un élément indispensable à la vie mais aussi dans certaines situations, il peut provoquer des effets néfastes sur le corps humain. Il est à l'origine des effets comme la toxicité, l'acidité, l'altération et la dégénérescence. De plus, toute surconsommation de cette molécule peut conduire à un état de stress oxydant ⁽²⁾.

La définition de la notion de stress oxydant a été donnée la première fois en 1991 par *Sies*. C'est l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées réactives (EOR), suite à un déséquilibre dû, soit à un excès de production des EOR, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante⁽⁷⁶⁾.

Le contrôle de la production et de l'équilibre des EOR est donc très important. Divers systèmes enzymatiques ont été développés chez les êtres vivants en aérobie pour prévenir ces déséquilibres. Une famille d'enzyme, les glutathion peroxydases, joue un rôle déterminant dans ce contrôle. Elle possède des propriétés anti-oxydantes vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et de différents hydroperoxydes toxiques pour la cellule.

II. Les radicaux libres

La chimie des radicaux libres attire l'attention des chercheurs à cause de leur rôle central dans diverses conditions physiologiques ainsi que leur implication dans un large éventail de pathologies humaines⁽⁷⁷⁾. En effet, les radicaux libres sont des espèces chimiques, molécules ou simples atomes qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires non appariés sur leur couche externe. Cet état leur confère une instabilité énergétique et cinétique. Ils apparaissent soit au cours de la rupture symétrique d'une liaison covalente pendant laquelle chaque atome conserve son électron, soit au cours d'une réaction redox avec perte ou gain d'électrons à partir d'un composé non radical ⁽⁷⁸⁾.

Du fait de leur instabilité énergétique, les radicaux libres ont tendance à revenir rapidement à un état stable en donnant ou en prenant un électron à une autre molécule: ils peuvent donc être réducteurs ou oxydants. En jouant le rôle d'accepteur ou donneur d'électrons, les radicaux libres ont ainsi la propriété d'être extrêmement réactifs vis-à-vis des autres molécules, possédant un temps de demi-vie extrêmement court (de la nano- à la milli seconde)⁽²⁾.

III. Production des radicaux libres

1) Radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$

L'anion superoxyde est le radical le plus répandu des EOR. Il est formé par une réaction d'auto-oxydation par un procédé enzymatique et par des réactions de transfert d'électrons non enzymatiques dans lesquelles un électron est transféré à l'oxygène moléculaire. Il est principalement produit dans les mitochondries et sa réactivité avec les biomolécules est faible⁽⁷⁷⁾.

2) Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le peroxyde d'hydrogène peut être formé à partir de l'anion superoxyde ou bien lors d'une réaction catalysée par l'enzyme superoxyde dismutase (SOD). Ce peroxyde n'est pas un radical libre, mais il peut endommager la cellule à une concentration très faible de 10 μ M en produisant des composés radicalaires très réactifs et très toxiques. Le H_2O_2 peut facilement pénétrer les membranes biologiques mais il n'a pas d'effet direct sur l'ADN. Les principales enzymes antioxydantes qui peuvent éliminer le H_2O_2 sont la catalase et le glutathion peroxydase⁽⁷⁷⁾.

3) Radical peroxyde ROO°

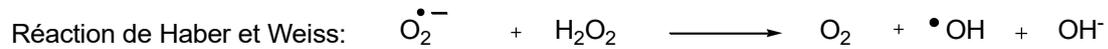
Le radical peroxyde est un radical secondaire issu de l'oxydation de substrats organiques dans les systèmes vivants. Sa forme la plus simple est le radical hydroperoxyde (HOO°) qui est formé par la protonation de l'anion superoxyde. Les radicaux peroxydes sont à l'origine de la peroxydation des acides gras et peuvent favoriser le développement des tumeurs⁽⁷⁷⁾.

4) Radical hydroxyle $^\circ OH$

Le radical hydroxyle est la forme neutre de l'ion hydroxyde et constitue un radical libre très réactif. Il peut réagir fortement avec les molécules organiques et inorganiques, y compris l'ADN, les protéines, les lipides et les glucides. Il est formé par une réaction de *Fenton*, dans laquelle le H_2O_2 réagit avec des ions métalliques (Fe^{+2} ou Cu^+), liés souvent à différentes protéines telles que la ferritine (une protéine intracellulaire qui stocke le fer) et la céruléoplasmine (protéine transporteuse de cuivre dans le plasma).

Dans des conditions de stress, un excès d' O_2^{\cdot} libère du fer libre à partir de la ferritine et le fer libre libéré participe à la réaction de *Fenton* pour former le $\bullet OH$ qui est un groupe très

toxique⁽⁷⁷⁾. Il se forme également par une réaction entre le radical superoxyde et H₂O₂ appelée réaction de Haber-Weiss⁽⁷⁹⁾.



IV. Conséquences des radicaux libres et du stress oxydant

Dans une situation de déséquilibre entre la production des radicaux libres et les défenses antioxydantes, les premiers radicaux sont produits à des concentrations très élevées, ce qui conduit à un état de stress oxydatif. Puisque ces radicaux libres sont très réactifs, ils peuvent endommager des classes importantes des molécules biologiques, y compris les acides nucléiques, les protéines et les lipides⁽⁸⁰⁾.

L'attaque de radicaux libres sur les protéines peut être la cause de certaines maladies telles que la cataracte. Leur effet sur le cholestérol LDL est très probablement responsable des maladies cardiaques. Au niveau de l'ADN, ils induisent de nombreuses lésions de ce dernier provoquant le déclenchement des mutations et d'autres effets génétiques létaux corrélés avec le cancer. Les radicaux libres entraînent de nombreuses maladies dégénératives chez l'homme, affectant une grande variété de fonctions physiologiques telles que l'athérosclérose, le diabète, les lésions ischémiques, les maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde), maladies neurologiques, l'hypertension et ils sont également responsables des maladies du vieillissement⁽⁸¹⁾.

V. Défense contre les radicaux libres

Les radicaux libres sont soigneusement régulés dans le corps humain à l'aide des interventions suivantes :

1) Enzymes destructeurs des radicaux libres

**Superoxyde dismutase (S.O.D.)*: localisée dans les mitochondries des cellules humaines ou dans les centrales productrices d'énergie, elle transforme les radicaux superoxydes en peroxydes d'hydrogène beaucoup moins réactifs⁽⁸²⁾.

**La Catalase*: c'est une enzyme intracellulaire, située principalement dans les peroxysomes. Elle décompose les peroxydes d'hydrogène en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles. Elle est surtout présente au niveau des globules rouges et du foie⁽⁸³⁾.

**Glutathion peroxydase*: La GPx, protéine contenant 4 atomes de sélénium dans son site actif, elle est présente dans le cytosol, les mitochondries et la circulation sanguine. Cette enzyme augmente la capacité du glutathion réduit (GSH) à libérer l'hydrogène vers un radical hydroxyle ou un peroxyde d'hydrogène pour former de l'eau⁽⁸²⁾.

2) Molécules antioxydantes non enzymatiques

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à piéger les radicaux libres, en particulier, les radicaux oxygénés. On peut aussi définir un antioxydant comme une substance qui est capable de piéger des radicaux libres pour engendrer un radical stable. Les molécules antioxydantes les plus puissantes et les plus connues sont :

**Le glutathion* : le GSH est le thiol le plus abondant dans l'organisme humain et les systèmes vivants. Il est l'antioxydant le plus puissant à cause de son caractère nucléophile et radicalaire. Il joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation. Le glutathion peut chélater les ions métalliques, ce qui limite leur participation à la génération de radicaux libres par des réactions de type Fenton. De plus, le GSH est capable de réagir directement avec les radicaux hydroxyles, et peroxydes. Le glutathion est aussi un cofacteur indispensable au bon fonctionnement de la glutathion peroxydase⁽⁸⁴⁾.

**La carnosine (β -alanyl-L-histidine)*: un dipeptide naturel et non enzymatique, la carnosine est présente dans de nombreux tissus et principalement dans les muscles et le cerveau avec des concentrations élevées. Elle a été découverte en 1994, comme étant un antioxydant naturel et un piègeur de radicaux libres⁽⁸⁵⁾. Il a été prouvé que la carnosine peut agir en tant que tampon neutralisant de l'acide lactique produit dans le muscle squelettique au cours de la glycolyse anaérobie. Elle s'est révélée aussi un agent chélateur efficace du cuivre. Des auteurs rapportent que la carnosine est un piègeur efficace d'oxygène singulet : elle le désactive efficacement, et protège l'ADN contre les dommages oxydatifs⁽⁸⁶⁾.

*L'acide ascorbique (vitamine C): l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présents dans les fluides intra- et extra-cellulaires, la vitamine C agit en permettant la régénération de la vitamine E *in vivo*, mais peu *in vitro*. *In vivo*, elle est maintenue sous forme réduite par l'action de la déshydroascorbate réductase qui utilise le glutathion comme cofacteur. Elle assure la réduction de la vitamine E oxydée⁽⁷⁸⁾ en la régénérant.

*Le tocophérol (vitamine E): elle agit *in vivo* et *in vitro* en neutralisant les radicaux libres, devenant elle-même un radical non toxique. La vitamine E est l'antioxydant liposoluble qui a la plus grande concentration molaire cellulaire. La vitamine E permet de diminuer la peroxydation lipidique dans la membrane cellulaire et au sein des LDL. Elle est très active dans la résistance à l'oxydation des LDL. L'oxydation des LDL est précédée par une disparition séquentielle des antioxydants endogènes, en particulier celle de la vitamine E et des caroténoïdes, ce qui semble confirmer le rôle protecteur de ces composés. Dans le plasma, la vitamine E est transportée par les LDL. Elle est distribuée aux cellules par le récepteur du cholestérol⁽⁷⁸⁾. Les deux vitamines E et C sont nécessaires pour la protection contre la peroxydation lipidique.

Il existe d'autres antioxydants tels que la β -carotène (provitamine A) et les composés phénoliques. Les études ont prouvé que ces antioxydants empêchent l'oxydation causée par les radicaux libres *in vitro* et *in vivo*. En effet, la plupart des antioxydants possèdent des groupes hydroxy-phénoliques dans leurs structures. Les propriétés antioxydantes sont attribuées en partie à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles (OH•) et superoxyde (O₂•)⁽⁸⁷⁾.

VI. Evaluation de l'activité antioxydante :

Dans la littérature, plusieurs méthodes et techniques ont été trouvées pour suivre l'état d'oxydation des molécules et évaluer leur activité antioxydante⁽⁸⁸⁾. Les méthodes les plus connues et souvent utilisées sont la méthode du piégeage du radical libre DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) et le test de la réduction du fer (FRAP). Ce sont les deux tests que nous avons appliqués dans notre étude.

1) Méthode de piégeage du radical libre DPPH

Le radical DPPH• est l'un des substrats les plus utilisés généralement pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité sous forme radicalaire et à la

simplicité de l'analyse⁽⁸⁹⁾. Ce composé chimique, 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle fut l'un des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques⁽⁹⁰⁾. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Du fait de cette délocalisation, les groupes du radical ne forment pas des dimères, le DPPH• reste sous sa forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation est aussi à l'origine de la couleur violette bien caractéristique de la solution de DPPH•.

La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette, due à une recombinaison des radicaux DPPH•, mesurable par spectrophotométrie UV-visible à 515-518 nm.

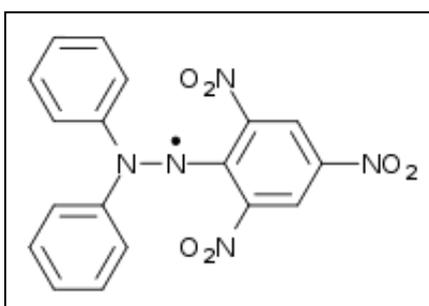


Figure 1: Structure chimique du radical libre DPPH•

Le piégeage des radicaux libres par des antioxydants est tributaire de deux types de mécanismes:

- libération de l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle (cinétique rapide de certains acides et dérivés phénoliques).
- libération d'un électron (cinétique lente des dérivés de sucres et des anthocyanes)⁽⁹¹⁾.

2) Méthode de réduction du fer FRAP

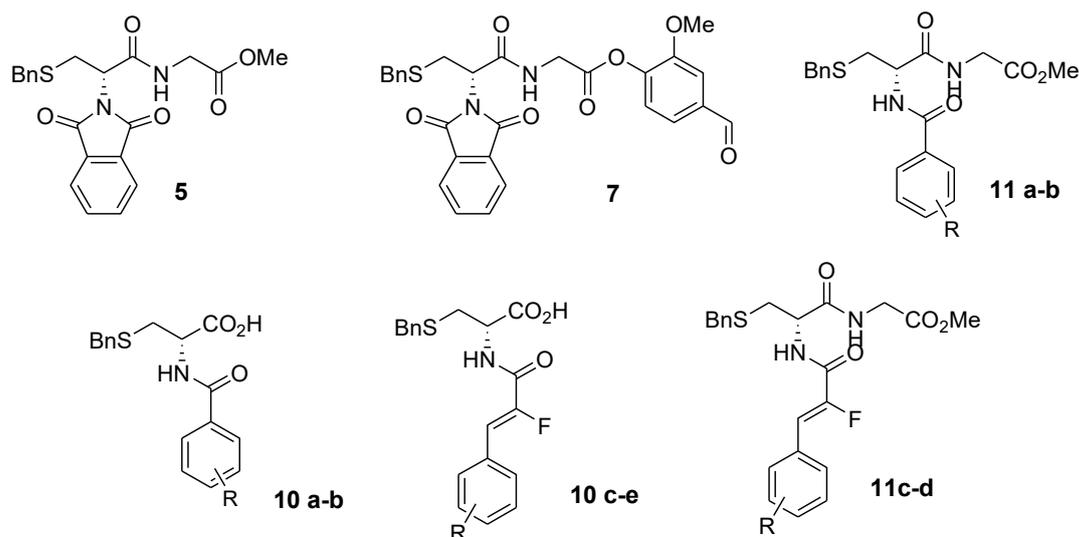
Cette technique est un essai simple, rapide et reproductible. Son évaluation est basée sur la réaction de réduction du (Fe^{+3}) présent dans le complexe ferrocyanure de potassium en (Fe^{+2}). La réaction est révélée par le virage de la couleur jaune du fer ferrique (Fe^{+3}) à la couleur bleu-vert du fer ferreux (Fe^{+2}). L'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie UV-visible à 700 nm. Le protocole expérimental que nous avons utilisé est celui décrit par Oyaizu⁽⁹²⁾.

VII. Résultats et discussions

L'évaluation de l'activité biologique des fragments synthétisés a été réalisée au sein de notre laboratoire en suivant les deux méthodes déjà mentionnées :

1) Méthode de piégeage du radical libre DPPH

Les produits nouvellement synthétisés ont été testés en appliquant le test DPPH pour déterminer leur activité antioxydante selon une procédure décrite dans la littérature⁽⁹³⁾ (figure 2). Ce test est l'une des méthodes les plus simples et les plus rapides pour évaluer le pouvoir antioxydant des extraits ou des composés purs. Il est basé sur la mesure de la capacité réductrice des antioxydants vis-à-vis de la DPPH, caractérisée par une couleur pourpre foncée qui s'estompe en présence d'un agent antioxydant. Cette capacité peut être évaluée en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm de la solution après la réaction radicalaire avec le produit à tester⁽⁹⁴⁾.



R: a = H, b = 2-OMe, c = H, d = 4-Br, e = 2-OMe

Figure 2: structures chimiques des composés testés

a) Interprétation des résultats

Afin de comprendre les résultats expérimentaux obtenus, d'abord il est nécessaire de calculer les pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH• selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition (DPPH}\cdot\text{)} = [(AC - AT) / AC] \times 100$$

- **AC** : Absorbance du contrôle.
- **AT** : Absorbance du test effectué.

Ainsi, la IC_{50} ou la concentration inhibitrice de 50 % est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH•. L' IC_{50} est calculée graphiquement à partir des courbes traçant les pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des solutions d'échantillons utilisés⁽⁹⁴⁾.

Le pourcentage de DPPH était proportionnel à la concentration en antioxydant. Plus la valeur de l' IC_{50} est faible, plus l'activité antioxydante est meilleure. Chaque essai a été réalisé trois fois. Tous nos composés ont montré une bonne activité antioxydante. Les graphes ci-dessous présentent les pourcentages d'inhibition obtenus en fonction des concentrations utilisées pour chaque produit testé :

Commençant par le premier fragment synthétisé, le dipeptide cystéinyl-glycyle du glutathion **5** a montré la plus faible valeur de l' IC_{50} observée dans l'ensemble des résultats obtenus. Nous pensons que l'acide carboxylique devrait rester libre pour un meilleur pouvoir antioxydant. Ce composé **5** nous a servi comme référence pour l'évaluation du pouvoir antioxydant de tous nos composés en ce qui concerne l'amélioration ou la diminution de l'activité antioxydante (figure 3). Par la suite l'hybride peptido-phénolique **7** a montré une bonne activité antioxydante par rapport au composé précédent avec une valeur de $IC_{50} = 2,46 \pm 0,05$ mg/mL. Cela pourrait être attribué à la présence de la vanilline sur la structure. Ce composé peut être comparé à la série phénolique **11a** et **11b** (figure 3).

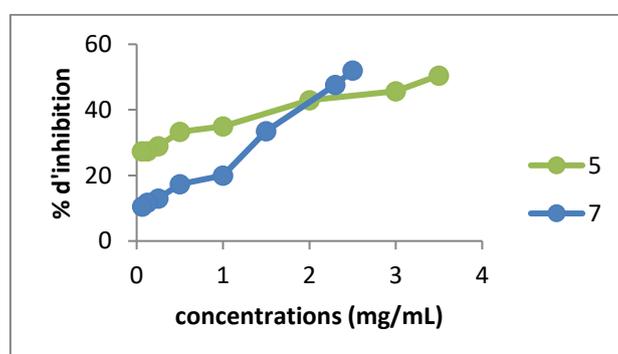


Figure 3: % d'inhibition du DPPH en fonction de concentrations pour **5** et **7**

IC_{50} : $3,40 \pm 0,03$ mg/mL (**5**); IC_{50} : $2,46 \pm 0,05$ mg/mL (**7**)

En ce qui concerne la série des dérivés phénoliques, tous les produits testés **10 (a-b)** et **11 (a-b)** ont montré une bonne activité antioxydante (figure 4 et 5). Le produit **11a** a montré le meilleur pouvoir antioxydant de la série avec une valeur de l'IC₅₀ = 1,65 mg/mL.

Il est important de noter que les meilleures activités antioxydantes ont été observées sur les composés avec une fraction carboxylique libre alors que leurs esters correspondants montraient des activités moindres que celles de leurs précurseurs. D'après les résultats obtenus, nous pouvons déduire qu'un groupe hydroxyle non protégé peut mieux contribuer à l'activité antioxydante qu'un groupe hydroxyle masqué.

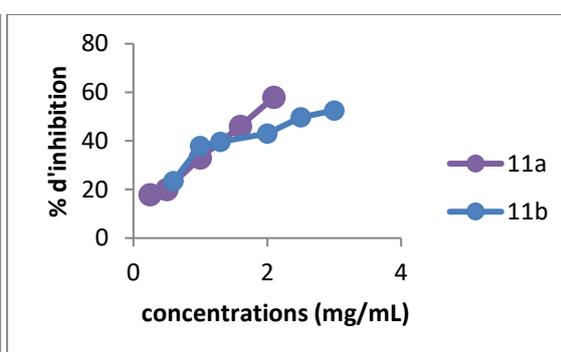
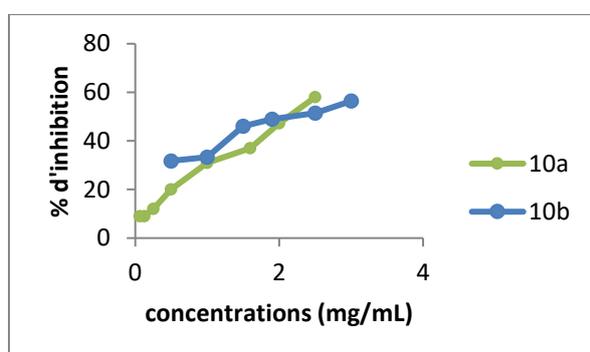


Figure 4 : courbes DPPH pour **10a** et **10b**. **Figure 5:** courbes DPPH pour **11a** et **11b**.

IC₅₀: 2,14 ± 0,05 mg/mL (**10a**); IC₅₀: 2,20 ± 0,04 mg/mL (**10b**); IC₅₀: 1,65 ± 0,12 mg/mL (**11a**); IC₅₀: 2,59 ± 0,05 mg/mL (**11b**)

Passant à la série des dérivés fluorés, le composé **10e** a montré la meilleure activité antioxydante (IC₅₀ = 1,35 mg/mL), suivi du **10d** (IC₅₀ = 1,64 mg/mL) et enfin du **10c** (IC₅₀ = 1,91 mg/mL) (figure 6). Les dérivés fluorés **10 (c-e)**, ont montré de bonnes et meilleures activités antioxydantes par rapport à la précédente série de dérivés phénoliques, parmi lesquelles le **10e** ayant affiché la meilleure activité antioxydante de toutes celles observées. Ceci est probablement dû à la présence du groupe méthoxy sur le phényle en plus de la fraction cinnamoyl et de l'atome du fluor.

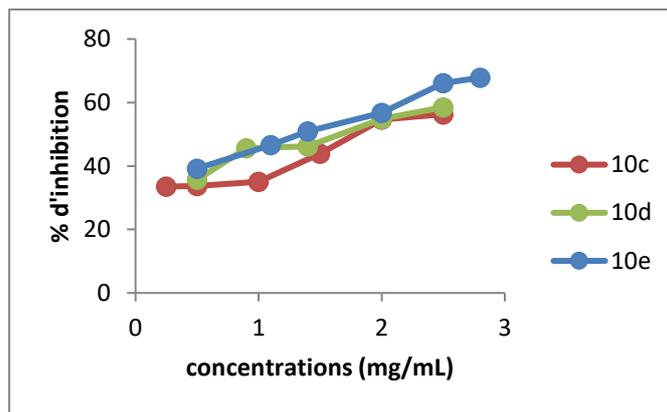


Figure 6: % d'inhibition du DPPH en fonction de concentrations pour les dérivés **10(c-e)**
 IC_{50} : $1,91 \pm 0,04$ mg/mL (**10c**); IC_{50} : $1,64 \pm 0,05$ mg/mL (**10d**); IC_{50} : $1,35 \pm 0,05$ mg/mL
(10e)

Dans cette série de dérivés, seule la présence de la fraction cinnamoyle et de l'atome du fluor pourrait expliquer le meilleur pouvoir antioxydant observé. Il a été démontré que l'acide férulique pourrait aider à prévenir et à contrôler les infections de virus à ARN en potentialisant la production d'interféron de type 1⁽⁹⁵⁾. L'introduction de la fraction férulyle dans la structure pourrait être une approche intéressante lors de la recherche de l'amélioration de l'activité antioxydante d'une molécule cible. D'autre part, les tests réalisés sur les dérivés **11c** et **11d** (figure 7), ont montré une diminution de leur activité antioxydante par rapport à leurs précurseurs **10(c-d)** (figure 6). Les valeurs affichées de l' IC_{50} sont respectivement $2,20 \pm 0,02$ mg/mL et $2,6 \pm 0,04$ mg/mL.

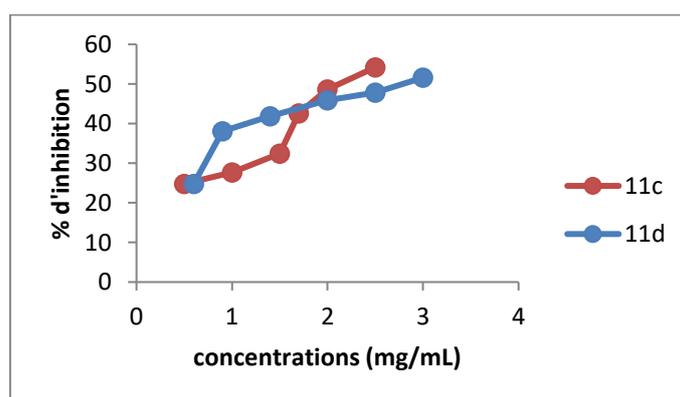


Figure 7: % d'inhibition du DPPH en fonction de concentrations pour les dérivés **11(c-d)**
 IC_{50} : $2,20 \pm 0,02$ mg/mL (**11c**); IC_{50} : $2,6 \pm 0,04$ mg/mL (**11d**)

2) Méthode de réduction du fer FRAP

Pour confirmer l'activité antioxydante des produits synthétisés, nous avons procédé à une autre évaluation selon la méthode FRAP puisque c'est un test simple, rapide et reproductible. Le pouvoir réducteur du fer (Fe^{3+}) dans les échantillons est déterminé selon la méthode décrite par Oyaizu⁽⁹²⁾. La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700 nm contre un blanc préalablement préparé, en remplaçant l'échantillon par de l'eau distillée qui permet de calibrer l'appareil (UV-VIS spectrophotomètre).

a) Interprétation des résultats

Neufs composés ont été évalués en utilisant la méthode de FRAP. Chaque test a été répété trois fois. Les graphes ci-dessous montrent les valeurs de l'absorbance obtenues en fonction de différentes concentrations utilisées pour chaque produit testé. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des échantillons testés⁽⁹⁶⁾. Toutes les valeurs FRAP des échantillons testés étaient proportionnelles aux concentrations, ce qui met en évidence le pouvoir réducteur des composés synthétisés. De plus, il convient de mentionner que les produits **10 (a-b)** et **11b** ont montré un pouvoir réducteur meilleur et plus important que notre référence qui est le composé **5** (figure 8).

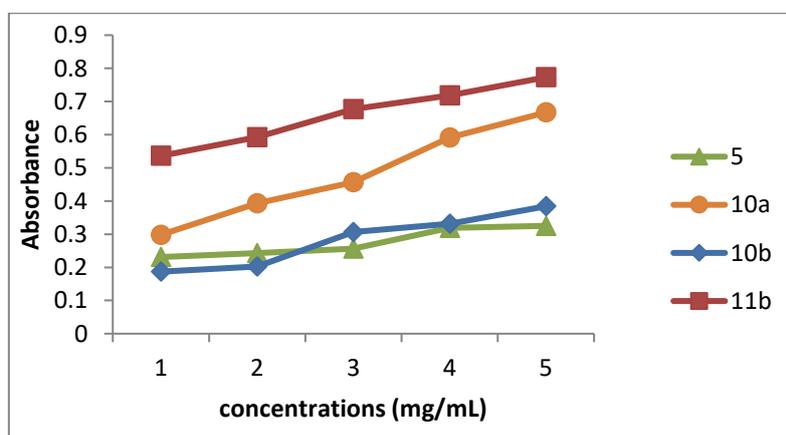


Figure 8: courbes FRAP des dérivés phénoliques.

En ce qui concerne la série cinnamoyl, les dérivés fluorés ont donné de meilleures valeurs pour les tests FRAP par rapport à la série des dérivés phénoliques comme indiqué ci-dessous par les figures 9 et 10. Cela a confirmé que la série cinnamoyl pourrait servir à l'avenir pour

l'extension des travaux en termes de recherche d'activités antioxydantes et anti-inflammatoires améliorées.

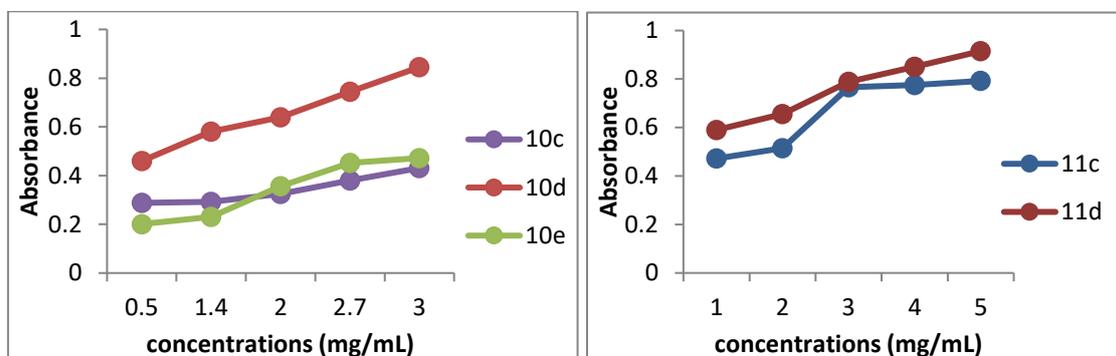


Figure 9: courbes FRAP pour les dérivés 10 **Figure 10:** courbes FRAP pour les dérivés 11

3) Conclusion

Dans cette partie réservée à l'évaluation de l'activité antioxydante des composés synthétisés, nous avons rapporté les résultats des tests de piégeage du radical libre DPPH ainsi que le test de réduction du fer (FRAP). Tous nos produits ont montré une bonne activité antioxydante. Les résultats obtenus nous ont amené à déduire qu'une fraction carboxylique libre peut mieux contribuer à l'activité antioxydante que celle d'une fonction protégée. Il est important de mentionner que les meilleures activités antioxydantes ont été observées sur les dérivés cinnamoyles fluorés, ce qui prouve l'importance de ce motif dans l'amélioration de l'activité antioxydante.

Afin de confirmer notre hypothèse de départ, nous avons procédé à une comparaison des résultats obtenus avec celles de la littérature. Toutes les valeurs obtenues pour les dérivés de la cystéine sont meilleures que celles obtenues par M. Smietana et son équipe pour la cystéine $IC_{50} = 3,025 \text{ mg/mL}$ ⁽⁹⁷⁾ ainsi que F. Esra Önen Bayram et son équipe qui ont trouvé $IC_{50} = 2,32 \text{ mg/mL}$ ⁽⁹⁸⁾. Ces résultats montrent une avancée dans l'amélioration de l'activité antioxydante des dérivés de la cystéine, et donc de ceux du glutathion.

Partie expérimentale:

1) Test de piégeage du radical libre DPPH des solutions d'échantillons

La méthode du DPPH consiste à utiliser le radical stable, 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH[·]) dans le méthanol. La réduction du DPPH[·] est suivie par la mesure de l'absorbance de la solution à une longueur d'onde caractéristique (517 nm). A cette longueur d'onde, le radical absorbe, mais après sa réduction par l'antioxydant ou un autre radical, l'absorption diminue.

Les dosages sont effectués dans des micro-cuvettes en verre, où on mélange 1,5 ml d'une solution de DPPH dans le méthanol avec 0,750 ml de la solution d'échantillon à différentes concentrations (3, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,125 et 0,0625 mg/ml). L'absorbance est ensuite mesurée après 30 minutes avec un spectrophotomètre UV à 517 nm. Les valeurs de l'IC₅₀ sont exprimées en mg/mL et sont déterminées à partir des graphes traçant les pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des solutions d'échantillons.

2) Test de la réduction du fer FRAP (FRAP)

Un millilitre de chaque composé dans le méthanol à différentes concentrations (de 0,5 à 3 mg/ml) est mélangé avec 2,5 ml d'une solution tampon phosphate 0,2 M (pH 6,6) et 2,5 ml d'une solution de ferricyanure de potassium K₃Fe(CN)₆ à 1%. L'ensemble est incubé au bain-marie à 50°C pendant 20 min. Ensuite 2,5 ml d'acide trichloroacétique à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction et les tubes sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 min. Un aliquote (2,5 ml) de surnageant est combinée avec 2,5 ml d'eau distillée et 0,5 ml d'une solution aqueuse de FeCl₃ à 0,1 %. La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700 nm contre un blanc préalablement préparé, en remplaçant l'échantillon par de l'eau distillée qui permet de calibrer le spectrophotomètre UV-VIS.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Cette thèse s'intègre dans un cadre de continuité et de développement d'axes de recherche développés dans notre laboratoire, relatif à la mise au point de méthodologies adéquates et appropriées dans la synthèse de peptides à visée thérapeutique et à l'évaluation de leur activité biologique.

Notre objectif principal à travers ce travail était la synthèse de nouvelles molécules dérivées du glutathion métaboliquement stables et susceptibles d'être engagées dans la lutte contre le stress oxydatif. Le travail effectué au cours de cette thèse est subdivisé en deux parties. La première partie a été réalisée à l'université de Rouen au sein de l'unité de recherche COBRA.

Dans la première partie, nous avons développé une nouvelle voie d'accès, alternative et efficace aux α -fluoroacrylates tri-substitués par une réaction de Heck décarboxylante catalysée par le palladium (schéma 1). Cette méthodologie donne des rendements allant de bons à quantitatifs et permet d'obtenir des α -fluoroacrylates tri-substitués avec une excellente sélectivité. Le seul inconvénient de cette réaction est qu'elle est limitée aux acides benzoïques substitués en ortho, ortho-ortho' et ortho-para. Bien que l'illustration de la réaction soit limitée, cette méthodologie a permis d'accéder avec succès à 16 α -fluoroacrylates tri-substitués originaux non décrits auparavant.

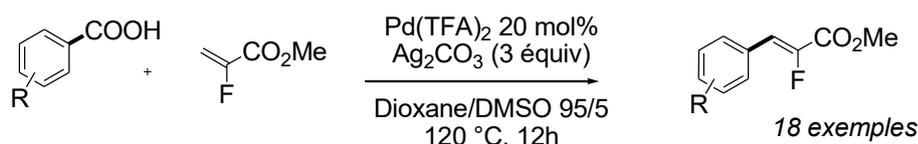


Schéma 1: réaction de Heck décarboxylante pour la synthèse d' α -fluoroacrylates tri-substitués

Afin de montrer l'utilité des fluoroacrylates synthétisés, nous les avons engagés dans des réactions de post-fonctionnalisation. Parmi les fluoroacrylates obtenus, leur hydrolyse a donné les acides fluoroacryliques avec des rendements excellents (schéma 2). Les acides carboxyliques obtenus étaient de très bons candidats en tant que produits de départ pour la synthèse de quelques-uns de nos hybrides de glutathion.

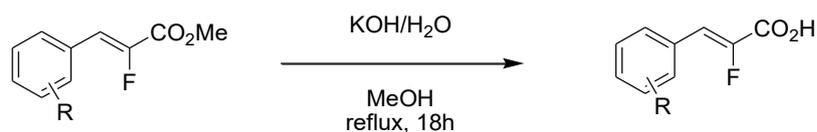


Schéma 2: réaction d'hydrolyse d'α-fluoroacrylates

Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'extension de cette méthodologie aux α-trifluorométhylacrylates trisubstitués vu que très peu de travaux ont été rapportés dans la littérature pour accéder à ces composés intéressants (schéma 3). Nous avons réussi à synthétiser une série des α-trifluorométhylacrylates tri-substitués avec des rendements allant de modérés à excellents. Malheureusement cette réaction ne fonctionne qu'avec des acides carboxyliques riches en électrons.

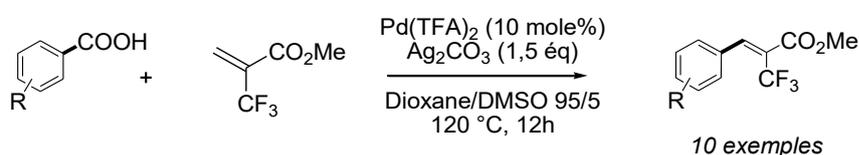
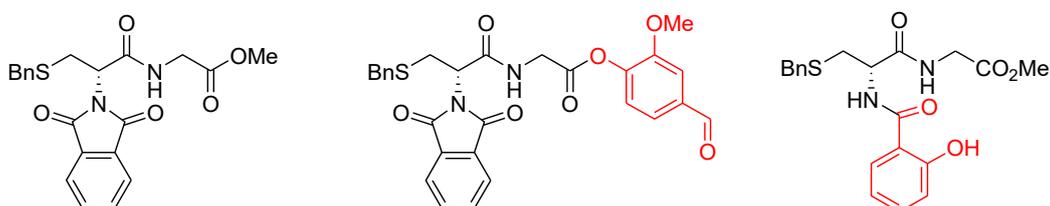


Schéma 3: réaction de Heck décarboxylante pour la synthèse d'α-trifluorométhylacrylates

Ensuite, dans la seconde partie de ce travail, nous nous sommes orientés vers la synthèse des molécules hybrides dérivées du glutathion ainsi que l'évaluation de leur activité antioxydante. Nous avons réalisé une synthèse simple et abordable de quelques peptidomimétiques du glutathion qui peuvent être impliqués dans la lutte contre le stress oxydatif. Cette synthèse a été basée sur l'incorporation à la cystéine d'un motif bioactif, sachant que la cystéine qui est le principal agent responsable des propriétés biologiques du glutathion. Comme fraction bioactive intéressante, nous avons ciblé des phénols ainsi que les α-fluoroacrylates synthétisés précédemment. Les produits visés ont été synthétisés avec succès et les rendements étaient bons (Schéma 4).



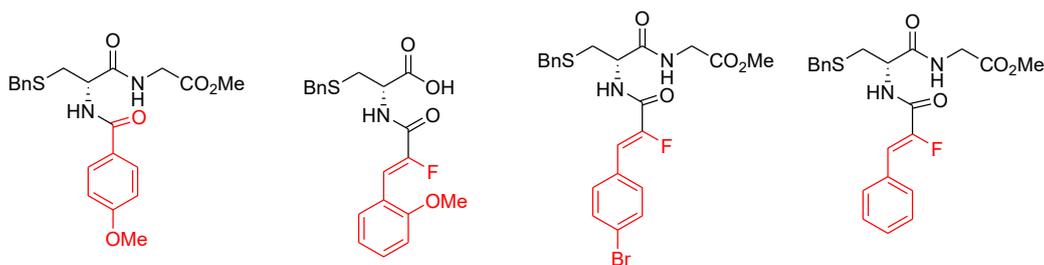


Schéma 4: structures chimiques des molécules synthétisées

Par la suite, la dernière partie de cette thèse a été consacrée à l'évaluation de l'activité biologique des molécules résultantes. Ainsi, nous avons procédé à l'étude du pouvoir antioxydant en utilisant le test de DPPH ainsi que le test FRAP. Tous nos produits ont montré une bonne activité antioxydante. La variété des structures évaluées nous a permis d'établir une relation structure-activité. Une fraction carboxylique libre peut mieux contribuer à l'activité antioxydante que celle d'une fonction protégée. Les meilleures activités antioxydantes ont été observées sur les dérivés portant le fluor, ce qui prouve l'importance d'une fraction fluorée dans l'amélioration de l'activité antioxydante. Une comparaison entre les nouvelles molécules synthétisées et le produit de référence le fragment cystéinyl-glycyle confirme l'influence de la fraction bioactive introduite à la structure.

Enfin, il serait aussi intéressant d'engager les différentes molécules synthétisées dans des tests d'activité anti-inflammatoire vu que celle-ci est toujours corrélée à l'activité antioxydante.

Références:

- (1) C. Kerksick, D. Willoughby, The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J. Intern. Soc. Sports Nutr.* **2005**, 2(2), 38-44.
- (2) C. Koechlin-Ramonatxo, Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or another way for nutrition in respiratory diseases. *Nutr. Clin. Metab.* **2006**, 20, 165–177.
- (3) Étude théorique des mécanismes d'oxydation de thiols en milieu d'intérêt biologique, B. Cardey, thèse de doctorat, **2007**, Université de Franche-Comté, France.
- (4) P.N. Dekhuijzen, Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* **2004**, 23, 629–636.
- (5) D. R. Pailhade, Sur un corps d'origine organique hydrogérant le soufre à froid. *J. Compt. Rend. Acad. Sci.* **1888**, 106, 1683-1694.
- (6) F.G. Hopkins, On an Autoxidisable Constituent of the Cell. *Biochem. J.* **1921**, 15, 286-305.
- (7) F.G. Hopkins; M. Dixon, On Glutathione: II. A Thermostable Oxidation-Reduction System. *J. Biol. Chem.* **1922**, 54, 527-563.
- (8) G. Hunter, B.A. Eagles, Glutathione. A critical study. *J. Biol. Chem.* **1927**, 72, 147-166.
- (9) F.G. Hopkins, The isolation of glutathione. *J. Biol. Chem.*, **1927**, 72, 185-187.
- (10) F.G. Hopkins, On glutathione: A reinvestigation. *J. Biol. Chem.* **1929**, 84, 269-320.
- (11) C.S. Lu, Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta.* **2013**, 183, 3143–3153.
- (12) Développement de nouvelles sondes photoactivables pour la caractérisation des cibles cellulaires du GSH, E. D. CHENOT, thèse de doctorat, **2008**, Université Paul Verlaine de Metz, France.
- (13) G.E. Arteel, H. Sies, The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2001**, 10, 153–158.
- (14) S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységou, Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 586 – 621.
- (15) A. M. Thayer, Fabulous fluorine. *Chem. Eng. News.* **2006**, 84, 15-24.
- (16) J. P. Bégue, D. Bonnet-Delphon, Recent advances in fluorinated pharmaceuticals based on natural products, *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 992-1012.

- (17) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- (18) G. Landelle, N. Bergeron, M. -O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, Synthetic approaches to monofluoroalkenes. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867- 2908.
- (19) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, EDP sciences et CNRS éditions, **2005**.
- (20) K. Uneyama, Wiley-Blackwell, **2006**.
- (21) T. Nakajima, B. Zemva, A. Tressaud, Elsevier, **2000**.
- (22) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- (23) Pseudopeptides a motif fluoro-oléfine: conception, synthèse, distérosélective et évaluation biologique et structurale, C. Pierry, thèse de doctorat, **2010**, INSA de Rouen, France.
- (24) Utilisation d'alcènes fluorés pour la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés (hétéro) aromatiques et de composés phosphorés, K. Rousée, thèse de doctorat, **2007**, université de Normandie, France.
- (25) G. Dutheil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecocke, Diastereomeric Fluoroolefins as Peptide Bond Mimics Prepared by Asymmetric Reductive Amination of α -Fluoroenones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290-1292.
- (26) Synthèse d'alcènes fluorés et étude de leur réactivité dans la réaction de Heck, J. Marterer, thèse de doctorat, **2009**, Université Laval, Québec.
- (27) G. Wittig, U. Schöllkopf, Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien. I. Mitteil. *Chem. Ber.* **1954**, *9*, 1318-1330.
- (28) a) M. Schlosser, M. Zimmermann. Fluor-olefine durch Fluormethylenierung von Carbonylverbindungen. *Synth.* **1969**, *2*, 75-76; b) M. Schlosser, K. F. Christmann, Carbonyl olefination with α -substitution. *Synth.* **1969**, *1*, 38-39.
- (29) N. Asakura, Y. Usuki, H. Iio, A new synthesis of α -fluorovinylsulfones utilizing the Peterson olefination methodology. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *124*, 81-88.
- (30) G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, Efficient Nucleophilic Fluoromethylation and Subsequent Transformation of Alkyl and Benzyl Halides Using Fluorobis(phenylsulfonyl)methane. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127-1130.
- (31) M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, An Efficient Stereoselective Synthesis of (*E*)- β -Fluoroalkenyliodonium Salts. *Synth.* **2004**, *17*, 2821-2824.

- (32) S. Maity, A. M. Szpilman, 2-Fluoroenones via an Umpolung Morita-Baylis-Hillman Reaction of Enones . *Org. Lett.* **2023**, *25*, 1218–1222.
- (33) L. Zoute, G. Dutheil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, Efficient Synthesis of Fluoroalkenes via Diethylzinc-Promoted Wittig Reaction. *Synth.* **2006**, *20*, 3409-3418.
- (34) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- (35) S. Sano, Y. Kuroda, K. Saito, Y. Ose, Y. Nagao, Tandem reduction–olefination of triethyl 2-acyl-2-fluoro-2-phosphonoacetates and a synthetic approach to Cbz-Gly-Ψ[(Z)-CF=C]-Gly dipeptide isostères. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11881-11890.
- (36) J. Lin, J. T. Welch, The stereoselective construction of fluoroalkenoates via the Peterson olefination reaction using *tert*-butyl α -fluoro- α -(trialkylsilyl)acetates. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9613-9616.
- (37) J. K. Augustine, A. Bombrun, S. Venkatachaliah, A. Jothi, Titanium mediated olefination of aldehydes with α -haloacetates: an exceptionally stereoselective and general approach to (Z)- α -haloacrylates. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 8065-8072.
- (38) K. Rousée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, Stereospecific synthesis of tri- and tetrasubstituted α -fluoroacrylates by Mizoroki–Heck reaction. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 540-543.
- (39) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, Development of a decarboxylative palladation reaction and its use in a Heck-type olefination of arene carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250-11251.
- (40) L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, Copper-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241-2246.
- (41) A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, The simple halogen derivatives of furan. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083-2090.
- (42) Synthèse de molécules bio-actives par couplage décarboxylant, N. Rameau, thèse de doctorat, **2015**, université Claude Bernard de Lyon, France.
- (43) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, On the Mechanism of the Palladium(II)-Catalyzed Decarboxylative Olefination of Arene Carboxylic Acids. Crystallographic Characterization of Non-Phosphine Palladium (II) Intermediates and Observation of Their Stepwise Transformation in Heck-like Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323-10333.

- (44) la réaction réalisée avec l'acide benzoïque sans ortho-substituant, c'est-à-dire l'acide benzoïque ou les acides méta ou para-méthoxybenzoïques comme substrats, conduit uniquement à des traces de produit.
- (45) a) D. R. Coulson, Ready cleavage of triphenylphosphine. *Chem. Commun.* **1968**, 23, 1530-1531; b) C. W. Bradford, R. S. Nyhohn, G. J. Gainsford, J. M. Cuss, P. R. Ireland, R. Mason, Oxidative addition reactions of triphenylphosphine with dodecacarbonyltriosmium (0): benzyne-, phenyl-, and related complexes of osmium. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 2, 87-89; c) A. B. Goel, E.C. Ashby, Formation of diaryl(allyl)phosphine in π -allyl palladium(II) induced cleavage of triarylphosphines. *Tetrahedron. Lett.* **1984**, 25, 4599-4600; d) P. E. Garrou, Transition-metal-mediated phosphorus-carbon bond cleavage and its relevance to homogeneous catalyst deactivation. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 171-185; e) D. K. Morita, J. K. Stille, J. R. Norton, Methyl/Phenyl Exchange between Palladium and a Phosphine Ligand. Consequences for Catalytic Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 8576-8581.
- (46) a) M.-T. Ma, J.-M. Lu, Pd(II)-catalyzed oxidative Heck-type reaction of triarylphosphines with alkenes via carbon-phosphorus bond cleavage. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 2102-2106; b) D. Lu, Y. Xu, W. Liu, L. Guo, X. Sun, *Helv. Palladium-Catalyzed Arylation of Olefins by Triarylphosphines via C-P Bond Cleavage. Chim. Acta.*, **2015**, 98, 116-122; c) Y. Zhou, Z. Gan, B. Su, J. Li, Z. Duan, F. Mathey, Intramolecular, Pd/Cu-Co-catalyzed P-C Bond Cleavage and Addition onto an Alkyne: A Route to Benzophospholes. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 5722-5724; d) H. Zhou, J. Li, H. Yang, C. Xia, G. Jiang, Triarylphosphines as aryl donors for Pd (II)-catalyzed aromatic coupling of oxabenzonorbornadienes. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4628-4631.
- (47) S.-L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q.-X. Guo, L. Liu, Theoretical Analysis of Factors Controlling Pd-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Carboxylic Acids with Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 132, 638-646.
- (48) R. Milcent. EDP sciences, **2007**, Chimie organique : Stéréochimie, Entités réactives Et réactions, 821.
- (49) E. Fischer, E. Fourneau, Uebereinigerivate des glykocolls. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2868-2877.
- (50) V. Du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsoyannis, S. Gordon, The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4879-4880.

- (51) A. Light, V. Du Vigneaud. On the Nature of Oxytocin and Vasopressin from Human Pituitary. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1958**, *98(4)*, 692-696.
- (52) S. Koutsopoulos. Wood head Publishing, **2017**, Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering, 656.
- (53) C. A. Montalbetti, V. Falque. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 10827–10852.
- (54) D. Berillo, A. Yeskendir, Z. Zharkinbekov, K. Raziyeva, A. Saparov. Peptide-Based Drug Delivery Systems. *Medicina (Kaunas)*. **2021**, *57(11)*, 1209.
- (55) John Howl. Peptide synthesis and applications. Humana Press, **2005**, 282.
- (56) A. Isidro-Llobet, M. Alvarez, F. Albericio. Amino Acid-Protecting Groups. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455–2504.
- (57) M. Bergmann, L. Zervas. Übereinallgemeines Verfahren der Peptid-synthese. *Ber. Deut. Chem.* **1932**, *65*, 1192-1201.
- (58) (a) E. Atherton, H. Fox, D. Harkiss, C. J. Logan, R. C. Sheppard, B. J. Williams, A mild procedure for solid phase peptide synthesis: use of fluorenylmethoxycarbonylamino acids. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *13*, 537-539. (b) C. -D. Chang, J. Meienhofer, Solid-phase peptide synthesis using mild base cleavage of N alpha-fluorenylmethyloxycarbonylamino acids, exemplified by a synthesis of dihydrosomatostatin. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1978**, *11*, 246-249.
- (59) W. König, R. Geiger, A new method for synthesis of peptides: activation of the carboxyl group with dicyclohexylcarbodiimide using 1-hydroxybenzotriazoles as additives. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- (60) L. A. Carpino, 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.
- (61) R. B. Merrifield, Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- (62) R. B. Merrifield, Solid Phase Peptide Synthesis. II. The Synthesis of Bradykinin. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 304-305.
- (63) (a) C. Schotten, Ueber die Oxydation des Piperidins, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544-2547. (b) E. Baumann, Uebereineinfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218-3222. (c) J. F. King, M.S Gill, D. F. Klassen, Mechanisms of reactions of sulfonyl compounds with nucleophiles in protic media. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 825-830.

- (64) U. Ragnarsson, L. Grehn, Novel Amine Chemistry Based on DMAP-Catalyzed Acylation. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494–501.
- (65) S. Manfredini, S. Vertuani, B. Manfredi, G. Rossoni, G. Calviello, P. Palozza. Novel antioxidant agents deriving from molecular combinations of vitamins C and E analogues: 3, 4-dihydroxy-5 (R)-[2 (R, S)-(6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-chroman-2 (R, S)-yl-methyl)-[1, 3] dioxolan-4 (S)-yl]-5H-furan-2-one and 3-O-octadecyl derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8(12)*, 2791-2801.
- (66) P. Palozza, R. Simone, N. Picci, L. Buzzoni, N. Ciliberti, A. Natangelo, S. Manfredini, S. Vertuani, RETRACTED: Design, synthesis, and antioxidant potency of novel α -tocopherol analogues in isolated membranes and intact cells. *Free Radic. Biol. Med. Chem.* **2008**, *44(7)*, 1452-1464.
- (67) M. Kazemi, H. Kohzadi, O. Abdi, Alkylation of Thiols in Green Medium. *J. Mater. Environ. Sci.* **2015**, *6 (5)*, 1451-1456.
- (68) S. J. Tsai, C. P. Chiu, H. T. Yang, M. C. Yin, S-allylcysteine, S-ethylcysteine, and S-propylcysteine alleviate β -amyloid, glycation, and oxidative injury in brain of mice treated by D-galactose. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59(11)*, 6319-6326.
- (69) M. C. Mong, M. C. Yin, Nuclear Factor κ B-Dependent Anti-inflammatory Effects of S-Allyl Cysteine and S-Propyl Cysteine in Kidney of Diabetic Mice. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60(12)*, 3158–3165.
- (70) J. P. Kamat, A. Ghosh, T. P. A. Devasagayam, Vanillin as an antioxidant in rat liver mitochondria: Inhibition of protein oxidation and lipid peroxidation induced by photosensitization. *Mol. Cell. Biochem.* **2000**, *209*, 47-53.
- (71) K. Lirdprapamongkol, H. Sakurai, N. Kawasaki, M. K. Choo, Y. Saitoh, Y. Aozuka, P. Singhirunnusorn, S. Ruchirawat, J. Svasti, I. Saiki, Vanillin suppresses in vitro invasion and in vivo metastasis of mouse breast cancer cells. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *25*, 57-65.
- (72) L. M. Ojemann, W. L. Nelson, D. S. Shin, A. O. Rowe, R. A. Buchanan, Tien ma, an ancient Chinese herb, offers new options for the treatment of epilepsy and other conditions. *Epilepsy Behav.* **2006**, *8*, 376-383.
- (73) I. Cacciatore, M. Di Giulio, E. Fornasari, A. Di Stefano, L.S. Cerasa, L. Marinelli, et al., Carvacrol Codrugs: A New Approach in the Antimicrobial Plan. *J Plos One*, **2015**, *10(4)*, e0120937.
- (74) S. D. Abbott, L. Gagnon, M. Lagraoui, S. Kadhim, G. Attardo, B. Zacharie, C. L. Penney. Synthesis and Activity of Dipeptides, Linked to Targeting Ligands, as Specific NK Cell Enhancers. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1909-1926.

- (75) O. Bouazzaoui, K. Rousee, J. Kajima Mulengi, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, Synthesis of α -fluorinated acrylates by a palladium-catalyzed decarboxylative olefination reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, (27-28), 3705–3715.
- (76) H. Sies, Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med.* **1991**, *91*, 31-38.
- (77) A. Phaniendra, D. B. Jestadi, L. Periyasamy, Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J. Clin. Biochem.* **2015**, *30(1)*, 11–26.
- (78) J. Goudable ; A. Favier, Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr. Clin. Metab.* **1997**, *11*, 115-120.
- (79) F. Haber, J. Weiss, The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc. R. Soc. Lond.* **1934**, *147*, 332–351.
- (80) W. Droge, Review Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **2002**, *82(1)*, 47–95.
- (81) S. Kumar, Free radicals and antioxidants: human and food system. *Adv. Appl. Sci. Res.* **2011**, *2 (1)*, 129-135.
- (82) Caractérisation fonctionnelle de la glutathion peroxydase 5 murine, E. CHABORY, thèse de doctorat, **2009**, Université Blaise Pascal, France, 20.
- (83) Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et études de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose), B. Bouguerne, thèse de doctorat, **2012**, Université de Toulouse, France, 15.
- (84) Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande, K. Oueslati, thèse de doctorat, **2017**, Université Clermont Auvergne, France.
- (85) M. A. Babizhayev, M. C. Seguin, J. Gueyne, R. P. Evstigneeva, E. A. Ageyeva, G. A. Zheltukhina, L-carnosine (beta-alanyl-L-histidine) and carcinine (beta-alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities. *Biochem. J.* **1994**, *304*, 509–516.
- (86) R. Kohen, Y. Yamamoto, K. C. Cundy, B. N. Ames, Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1988**, *85*, 3175-3179.
- (87) a) C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, P.G. Bolwell, P. M. Bramley, J. B. Pridham, The relative antioxidant activities of plant derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic. Res.* **1995**, *22*, 375-383. b) G. Bartosz, Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comm. Toxicol.* **2003**, *9*, 5-21.

- (88) a) E. R. Shervin. Methods for stability and antioxidant measurement. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, *45*, 632-634. b) E. N. Frankel, Antioxidants in lipid foods and their impact on food quality. *Food Chem.* **1996**, *57*, 51-55.
- (89) Etude de l'activité antioxydante des flavonoïdes de: *Ecballium elaterium* (L.), *Capparisspinosa* (L.) et *Limoniastrum feei* (L.), I. A. El Haci, thèse de doctorat, **2009**, Université de Tlemcen, Algérie.
- (90) M. S. Blois, Antioxidant determinations by the use of stable free radical. *Nature.* **1958**, *181*, 1199-1200.
- (91) J. M. Ricardo da Silva, N. Darmon, Y. Fernandez, S. Mitjavila. Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 549-1552.
- (92) M. Oyaizu, Studies on Products of Browning Reactions: Antioxidative Activities of Product of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. *Jpn. J. Nutr.* **1986**, *44*, 307-315.
- (93) M. Wang, J. Li, M. Rangarajan, Y. Shao, E. J. La Voie, T. -C. Huang, C. -T. Ho, Antioxidative phenolic compound from sage (*Salvia officinalis*), *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 4868-4873.
- (94) V. Silvia, A. Baldisserotto, E. Scalambra, G. Malisardi, E. Durini, S. Manfredini, Novel molecular combination deriving from natural aminoacids and polyphenols: Design, synthesis and free-radical scavenging activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 383-392.
- (95) M.F. McCarty, JJ. Di Nicolantonio, Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2020**, *63(3)*, 383-385.
- (96) N. Bougandoura, N. Bendimerad, Evaluation De L'activité Antioxydante Des Extraits Aqueux Et Méthanolique De Satureja Calamintha Ssp. nepeta (l.) Briq. *Rev. Nat. Technol.* **2013**, *05*, 14-19.
- (97) M. Smietana, P. Clayette, P. Mialocq, JJ. Vasseur, J. Oiry. Synthesis of new N-isobutyryl-L-cysteine/MEA conjugates: Evaluation of their free radical-scavenging activities and anti-HIV properties in human macrophages. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36(1-3)*, 133-140.
- (98) FE. Önen Bayram, H. Sipahi, ET. Acar, RK. Ulugöl, K. Nuram, H. Akgün. The cysteine releasing pattern of some antioxidant thiazolidine-4-carboxylic acids. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 337-344.

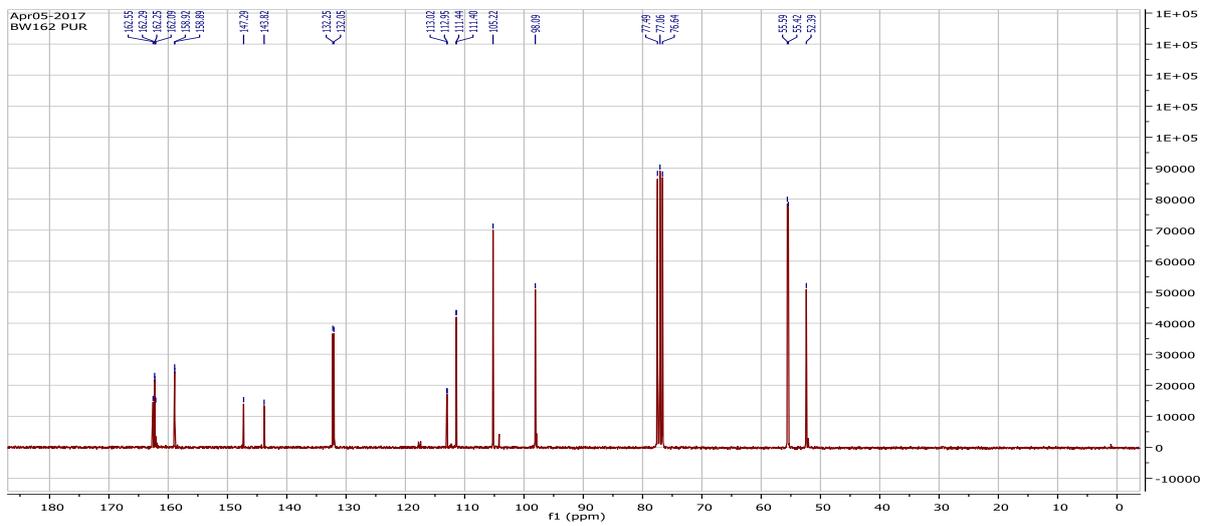
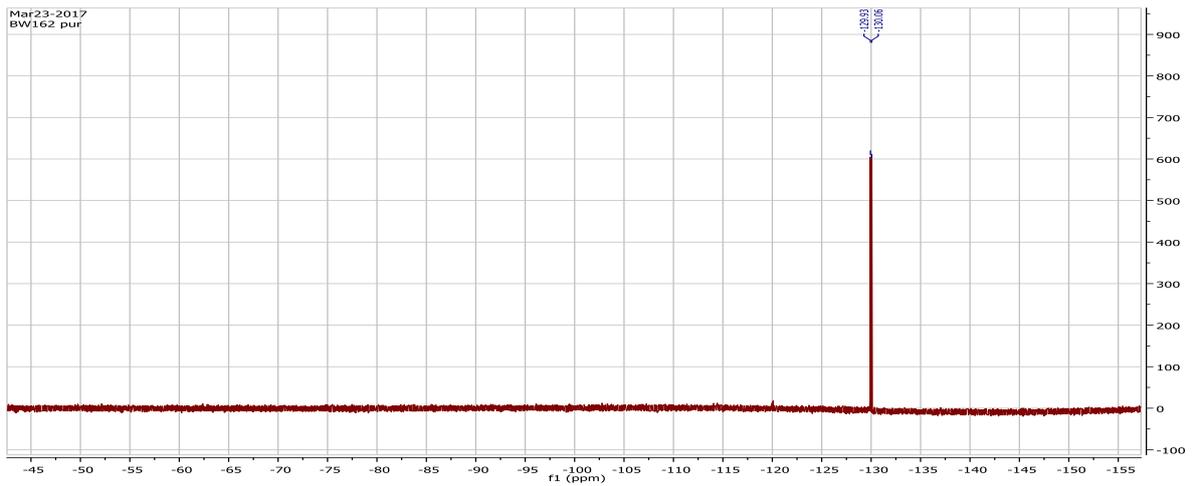
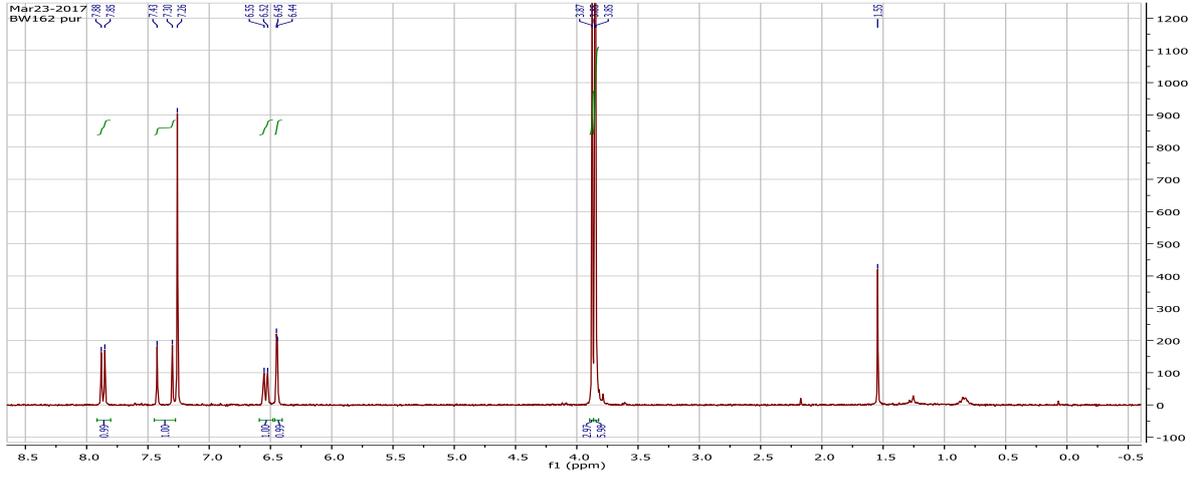
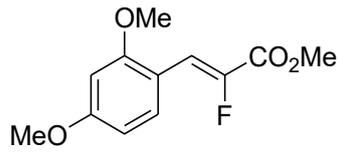
Production scientifique :

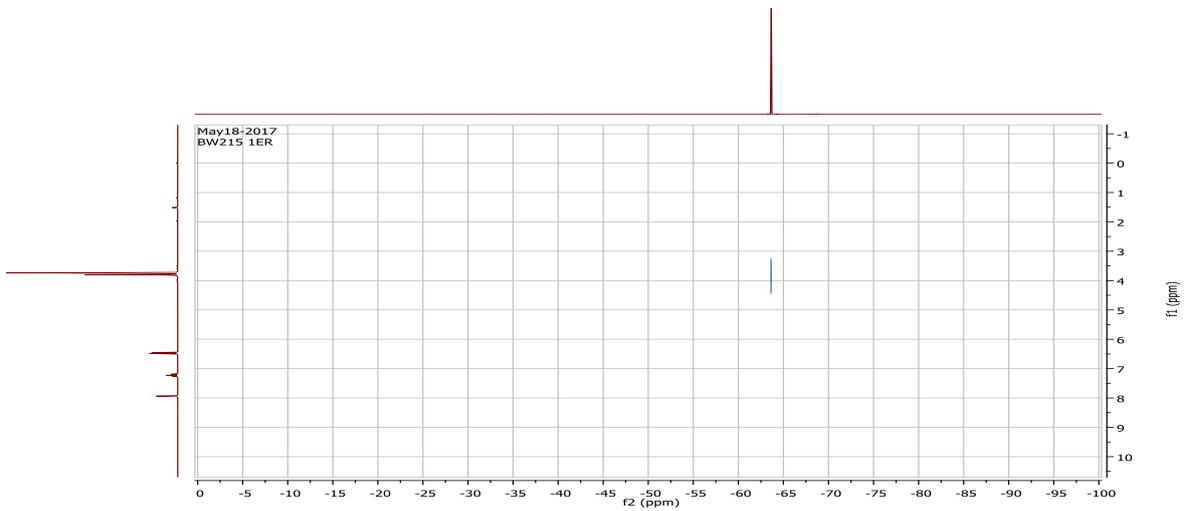
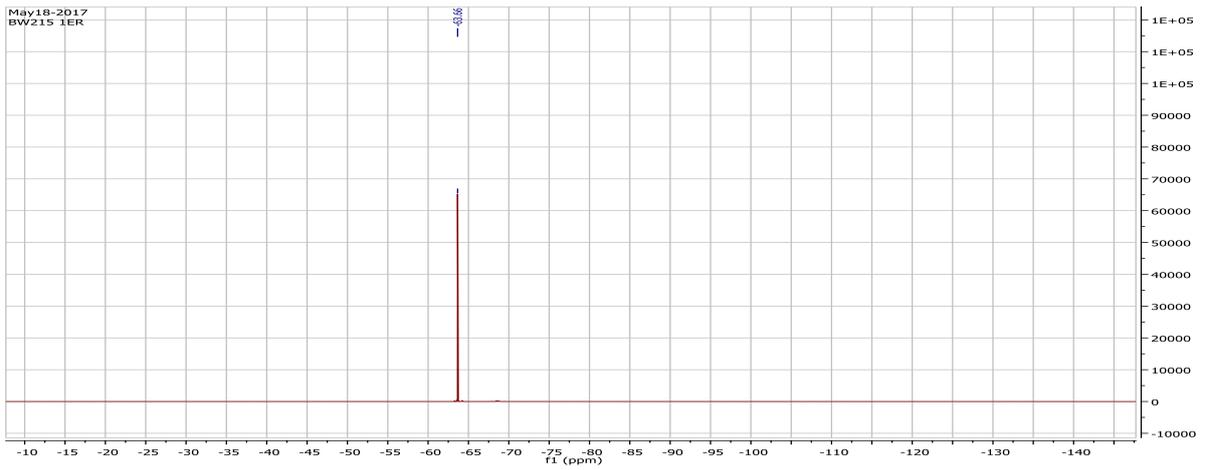
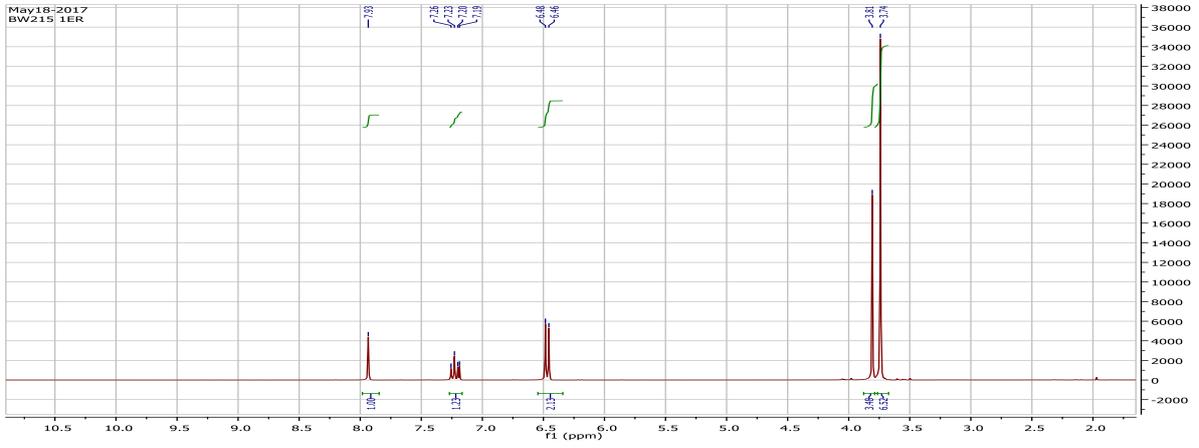
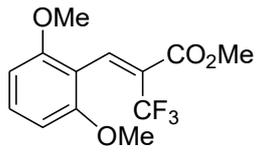
Communications scientifiques :

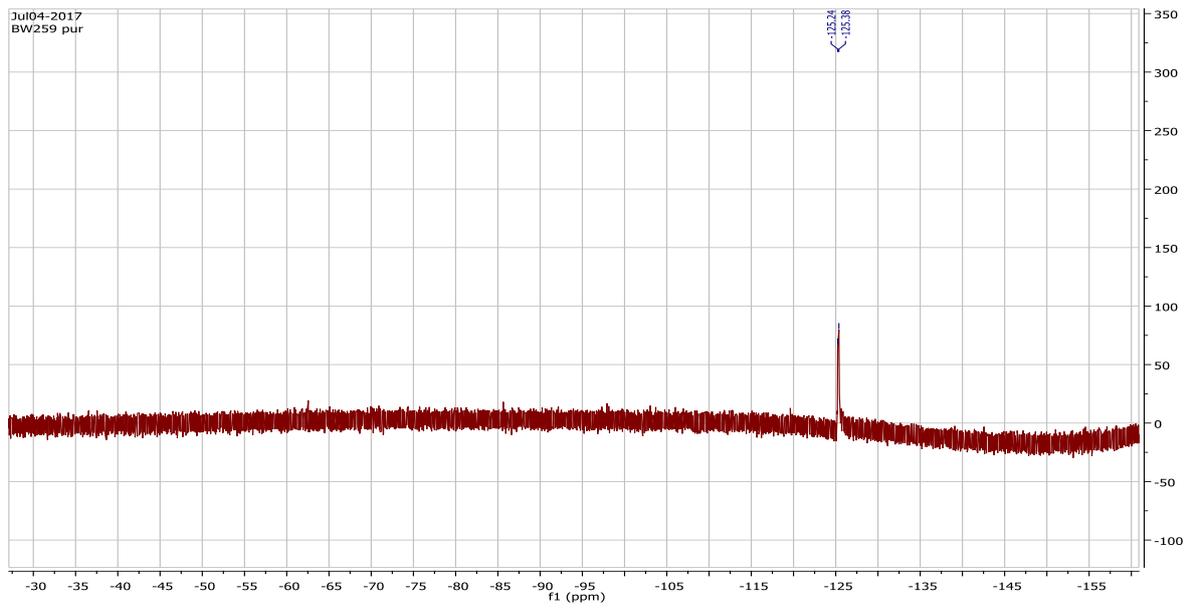
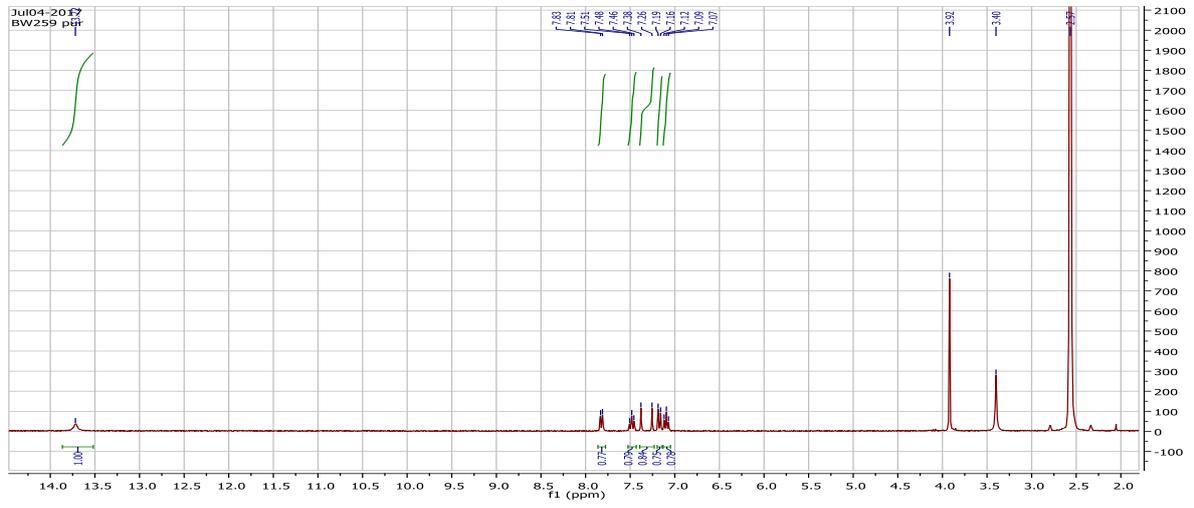
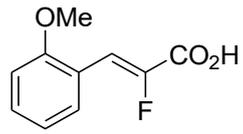
1. Les Troisièmes Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba 5, 6, 7 décembre 2015 : « **Synthèse D'un Dérivé Glutamique Du Glutathion** ». W. Bouazzaoui, J. Kajima Mulengi.
2. Normandy Doctoral School of Chemistry Day à Rouen, 19 Juin 2017, « **Decarboxylative Heck reaction starting from methyl 2-fluoroacrylate and substituted aromatic carboxylic acids**» O. Bouazzaoui, K. Rousée, X. Pannecoucke, J-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire.
3. Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs et du Groupe Français des Polymères Grand Ouest à Caen, 8 et 9 juin 2017: «**Fluoroalcénylation de dérivés d'acides benzoïques par réaction de Heck décarboxylante à partir de 2-fluoroacrylate de méthyle**» O. Bouazzaoui, K. Rousée, X. Pannecoucke, J-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire.

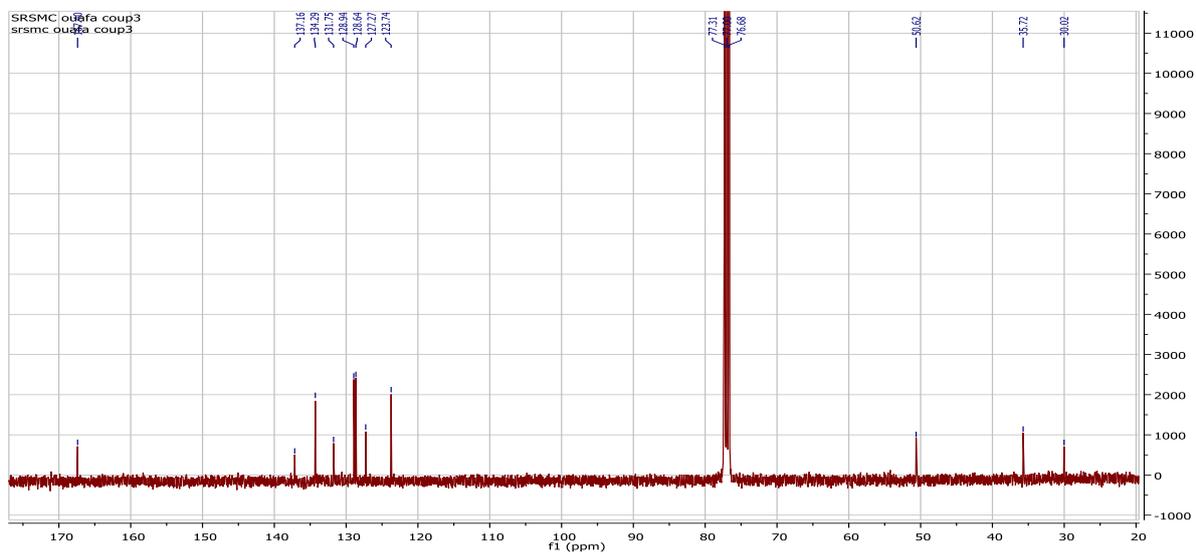
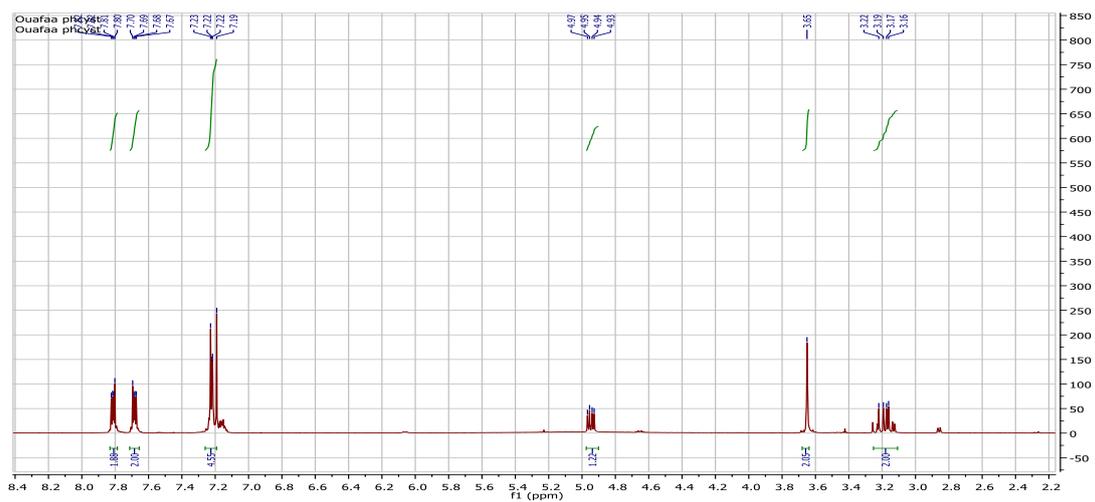
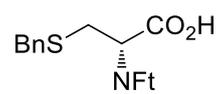
Articles scientifiques :

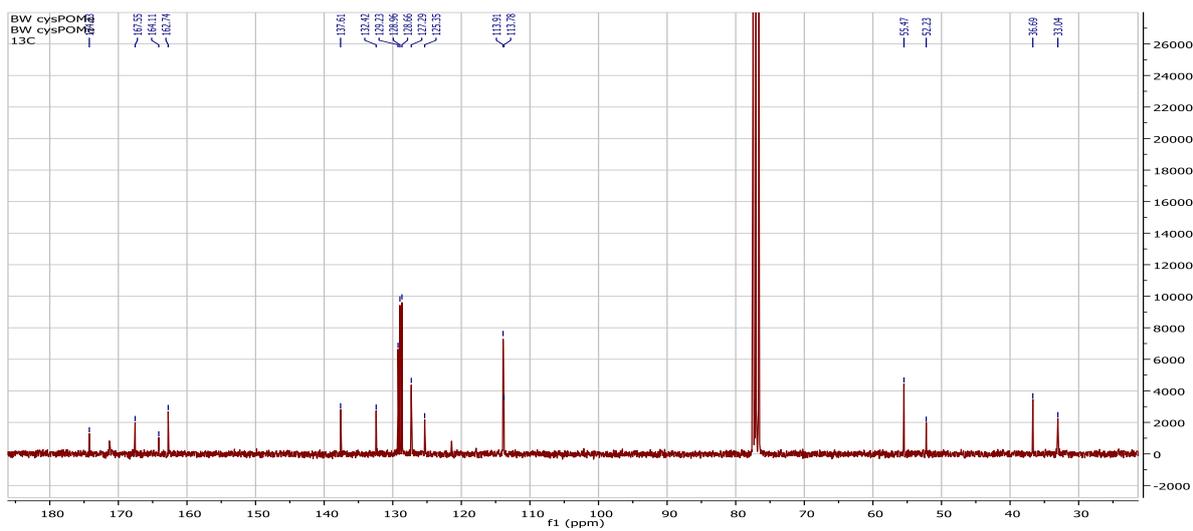
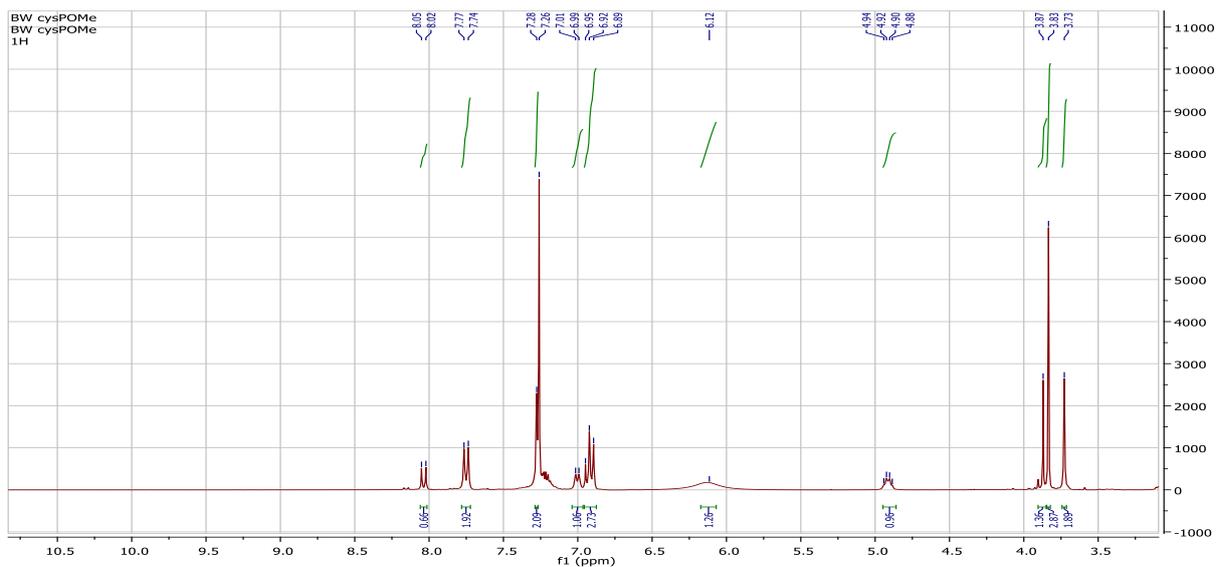
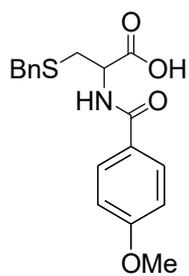
1. O. Bouazzaoui, K. Rousée, J. Kajima Mulengi, X. Pannecoucke, J-P. Bouillon*, S. Couve-Bonnaire. Synthesis of α -Fluorinated Acrylates by a Palladium-Catalyzed Decarboxylative Olefination Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3705-3715.
2. W. Bouazzaoui, P. Xiao, S. Couve-Bonnaire, J-P. Bouillon, J. Kajima Mulengi*. Chronic Inflammation and Chronic Diseases: Potential Healing with Glutathione-Inspired Fragments. *Chem Select*, **2022**, 7, e20220305.

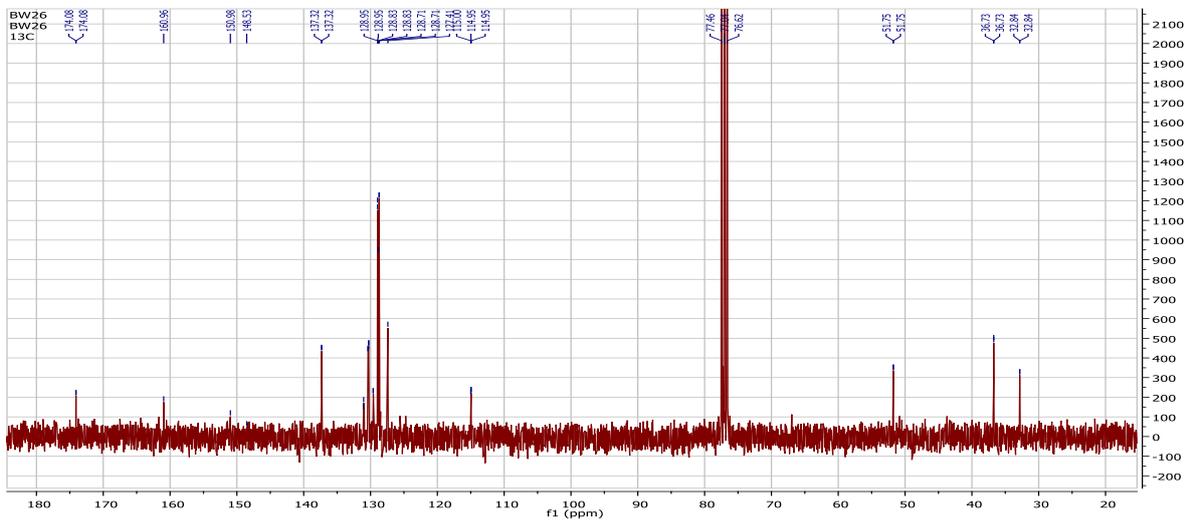
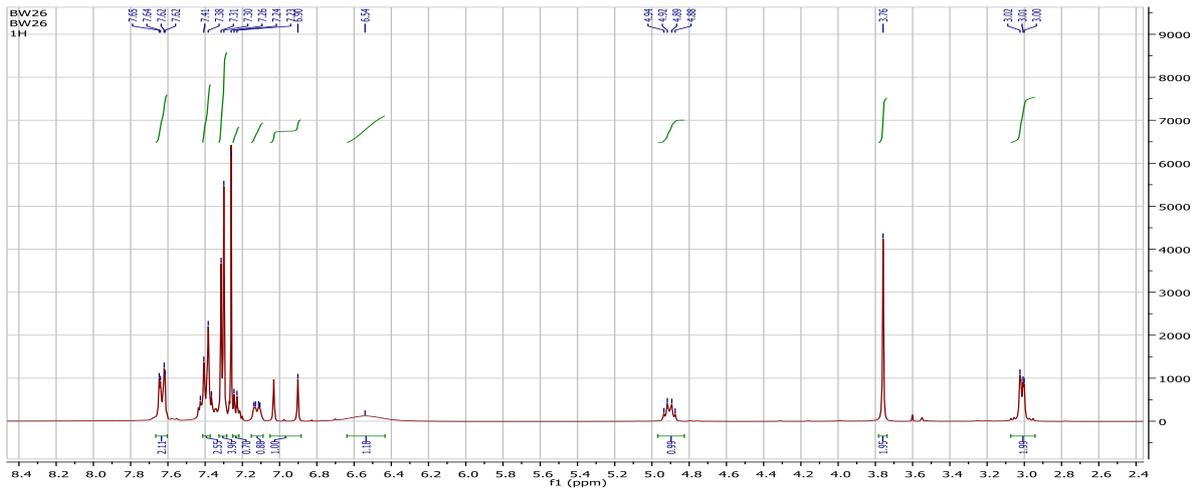
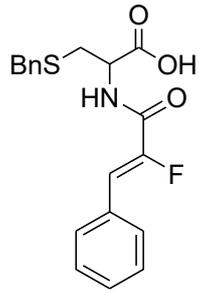


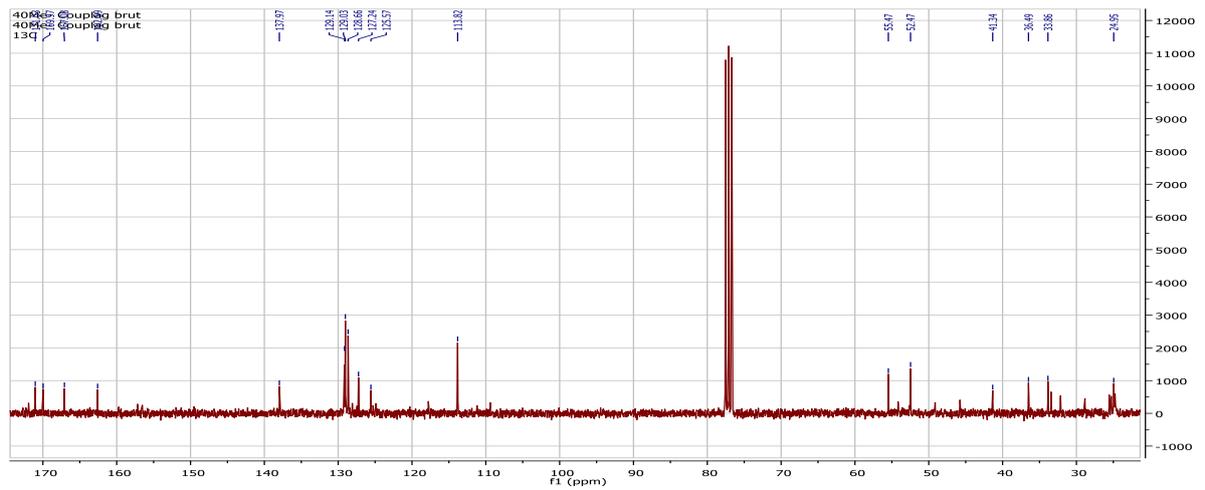
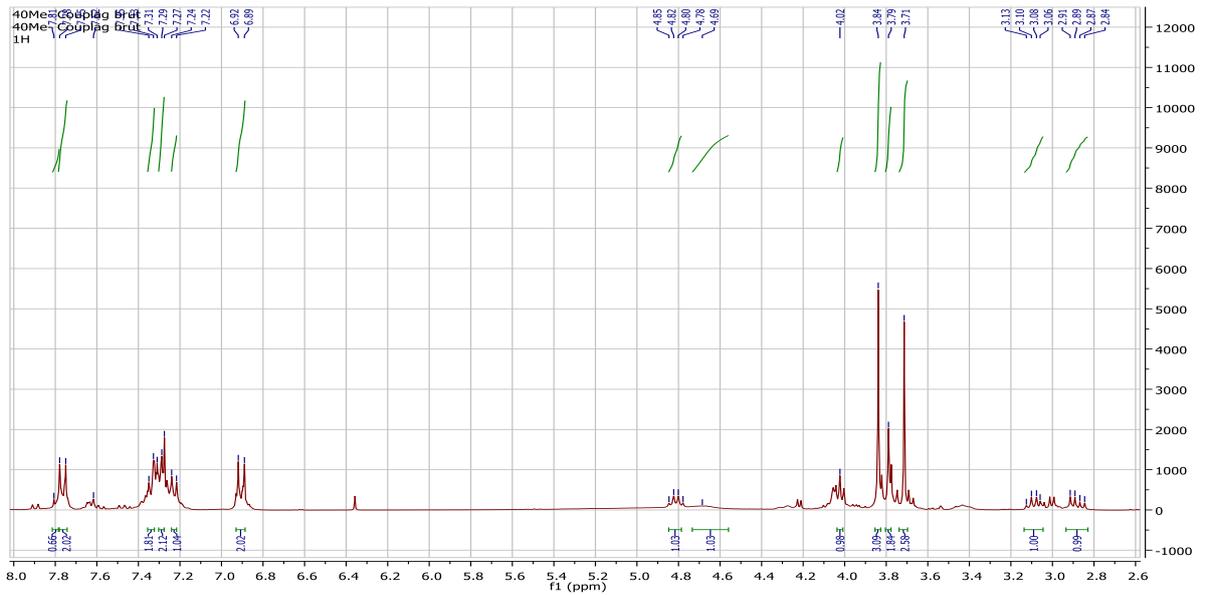
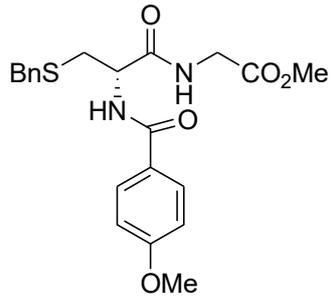


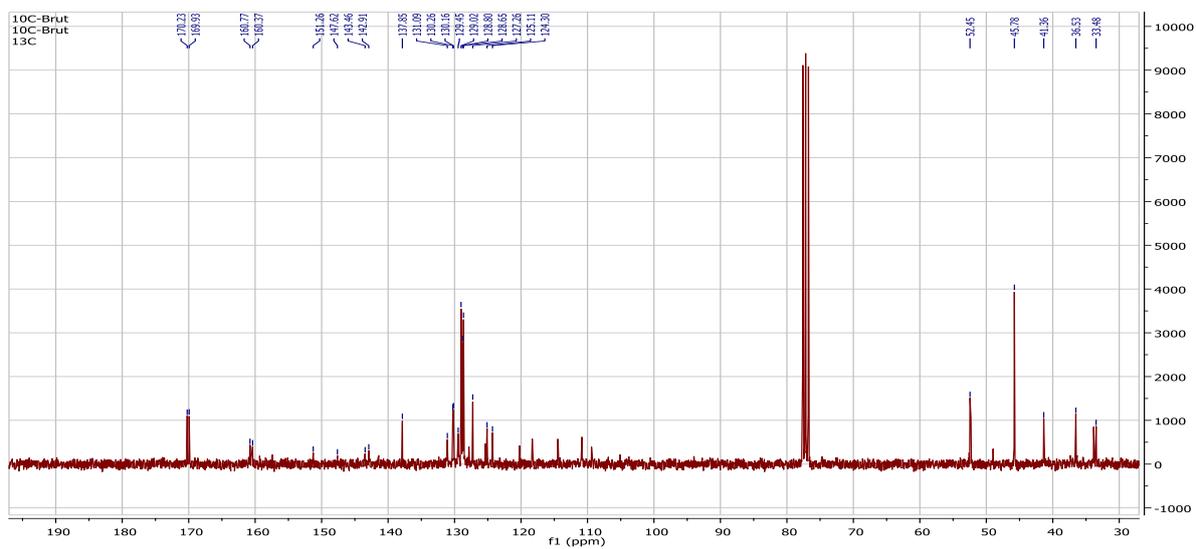
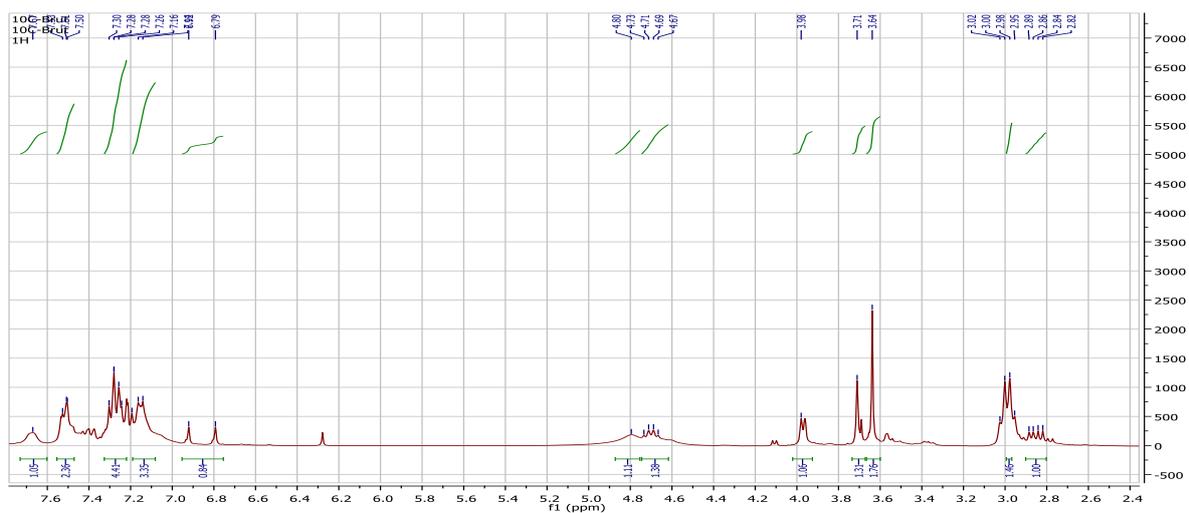
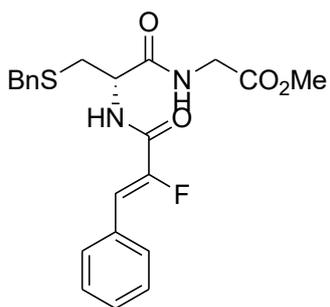












ملخص: الجلوتاثيون هو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية في جسم الإنسان والذي يسمح له بالتعامل مع الإجهاد التأكسدي. يتناقص مستواه في الجسم مع تقدم العمر، الأمراض مثل السرطان والسكري وكذلك الالتهابات الفيروسية. و لذلك، من المهم استعادة مستوياته من أجل صحة جيدة. نظرًا لأن التوافر البيولوجي عن طريق الفم ضعيف جدًا، فمن المهم تطوير مشتقات مستقرة. الهدف من هذا العمل هو المضي قدمًا في تصنيع بعض الأجزاء المستوحاة من الجلوتاثيون والتي قد تشارك في مكافحة الإجهاد التأكسدي وتقييم قوتها المضادة للأكسدة.

في الفصل الأول من هذه الأطروحة، قمنا بتطوير طريق وصول جديد وبديل وفعال إلى α -fluoroacrylates عن طريق تفاعل Heck منزوع الكربوكسيل المحفز بالبلاديوم. تم توسيع هذه المنهجية لتشمل α -trifluoroacrylates لتوفر عدد قليل جدًا من الأعمال في الحصول على هذه المركبات المثيرة للاهتمام.

في الفصل الثاني كنا مهتمين بتركيب الجزيئات الهجينة المشتقة من الجلوتاثيون. لقد حققنا تركيبًا بسيطًا وبأسعار معقولة لعدد قليل من المحاكيات الببتيدية للجلوتاثيون بناءً على دمج عنصر نشط بيولوجيًا في السيستين.

تم تخصيص الفصل الثالث لتقييم النشاط المضاد للأكسدة للشظايا المركبة بطريقتين DPPH و FRAP.

الكلمات المفتاحية: الجلوتاثيون، السيستين، مضادات الأكسدة، الفلورايد

Résumé: Le glutathion est l'un des principaux antioxydants du corps humain qui lui permet de faire face au stress oxydatif. Son taux dans l'organisme diminue avec l'âge ; cette diminution favorise le déclenchement de maladies telles que le cancer, le diabète ainsi que les infections virales. Il est important de restaurer ses niveaux pour une bonne santé. Sa biodisponibilité orale étant très faible, il est intéressant de développer des dérivés stables. Le but de ce travail est de procéder à la synthèse de quelques fragments inspirés du glutathion susceptibles d'être impliqués dans la lutte contre le stress oxydatif et d'évaluer leurs pouvoirs antioxydant.

Dans le premier chapitre de ce travail, nous avons développé une nouvelle voie d'accès, alternative et efficace aux α -fluoroacrylates par une réaction de Heck décarboxylante catalysée par le palladium. Cette méthodologie a été élargie aux α -trifluoroacrylates trisubstitués vu que très peu de travaux ont été rapportés dans la littérature pour accéder à ces composés.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules hybrides, dérivées du glutathion. Nous avons réalisé une synthèse simple et abordable de quelques peptidomimétiques du glutathion basée sur l'incorporation d'un motif bioactif à la cystéine.

Le troisième chapitre a été dédié à l'évaluation de l'activité antioxydante des fragments synthétisés par deux méthodes DPPH et FRAP.

Mots-clés: Glutathion, Cystéine, Antioxydant, Fluor, Heck.

Abstract: Glutathione is one of the foremost human body antioxidant that enables it to cope with the oxidative stress. Its level in the body decreases with age leading to diseases such as cancer, diabetes as well as viral infections. Therefore restoring its levels is crucial to good health. Since its oral bioavailability is very poor, it is important to develop stable derivatives. This work aims to the synthesis of some glutathione-inspired fragments which may be involved in the fight against oxidative stress and assess their antioxidant activities.

In the first chapter of this thesis, we describe a new alternative and effective access to α -fluoroacrylates by decarboxylative Heck reaction catalyzed by palladium. We extended the reaction to the synthesis of highly valuable trisubstituted α -trifluoromethylacrylates taking into account that few reactions reported in the literature to get these compounds.

In the second chapter, we got interested in the synthesis of glutathione-inspired fragments. We have achieved a simple and affordable synthesis of some glutathione peptidomimetics based on the incorporation of a bioactive moiety to the cysteine.

The third chapter deals with the assessment of the antioxidant activity of the new fragments by DPPH and FRAP assays.

Keywords: Glutathione, Cysteine, Antioxidant, Fluorine, Heck.