

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REpubLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة
Année 2020

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat L.M.D

Option : Chimie Organique Fine

Synthèse éco-compatible de dérivés des phosphonates d'intérêt pharmacologique par voie catalytique

Presentée par: M^{elle}. AISSA Rim

Devant le jury :

M ^{me} MERABET-KHELASSI Mounia	Présidente	Prof	U. B.M. Annaba
M ^{me} GUEZANE LAAKOUD Samia	Directrice de thèse	MCA	U. B.M. Annaba
M ^{er} LEGSEIR Belkacem	Examineur	Prof	U. B.M. Annaba
M ^{me} ALI RACHEDI Fahima	Examinatrice	M.C.A	U. Souk-Ahras
M ^{me} MOUAS TOMA Nardjes	Examinatrice	M.C.A	U. Constantine-1
M ^{me} BOUGHELOUM Chafika	Examinatrice	M.C.A	U. B.M. Annaba

ملخص

يتكون عملنا المقدم في هذه الرسالة من أربعة مشاريع:

بداية ، تم تخصيص مشروعين لتصنيع ثنائي الفا امينوفسفونات على شكل ايزوميرات اللامراوية وفقاً لمسارات تحفيزية انتقائية باستخدام تكاثف *Kabachnik-Fields* المزدوج. الأول يتمثل في التحفيز المختلط الليبازي في وجود ليباز *CAL-B* ، بينما يتبع مسار الثنائي التحفيز عن طريق المركبات العضوية وذلك باستخدام "حمض *Fiaud*".

المشروع الثالث يتعلق بتحضير مركبات فوسفات الفا امينوفسفونات مبتكرة بواسطة التفاعلين المتعددي المكونات لـ *Atherton-Todd* و *Kabachnik-Fields*.

يُظهر التقييم البيولوجي لمركبات ثنائي الفا-أمينوفوسفونات ، هيدروكسي ألفا-أمينوفوسفونيت والفوسفات ألفا-أمينوفوسفونات أن لها جميعاً نشاط مضاد للفطريات النباتية ، وقدرة مضادة للأكسدة مرضية ، ونشاط مثبط منخفض لانزيمات الاستيل و بيوتيريل كولين استراز. مما يرجح قابلية استخدامها كمبيدات حشرية ذات مخاطر سمية عصبية منخفضة. من ناحية أخرى ، أظهرت بعض المركبات المختبرة قوة مثبطة لانزيم التيروزيناز تفوق العقار المرجعي.

في المشروع الأخير ، اثبتنا الفعالية العالية للاكسيد 1 -اوكسي- 1- هيدروكسي ثنائي فوسفين الكيرالي ، عن طريق إدراجه كنيوكليوفيل في تفاعل انتقائي لـ *Kabachnik-Fields*. مما مكننا من الحصول على أكاسيد الفوسفين الثلاثية بدون اللجوء الى استعمال محفز وفي وقت قصير جداً. توصلنا ايضا لتحديد البنية الفراغية للايزوميرات اللامراوية بواسطة الأشعة السينية.

تحصلنا على جميع المركبات المُصنَّعة بعوائد مُرضية تتراوح بين 60 و 98% ، وقد تم تأكيدها بالطرق الطيفية المعتادة (الرنين المغناطيسي للهيدروجين ^1H ، الكربون ^{13}C ، الفسفور ^{31}P ، والتحليل الطيفي العالي الرنين الكتلي).

الكلمات الدالة :

المركبات الفسفورية العضوية ، التحفيز ، التحفيز المختلط، ثنائي الفا امينوفسفونات ، الفوسفات الفا امينوفسفونات، مضاد للفطريات ، مضادات الأكسدة ، تثبيط الإنزيمات ، الاستيل كولين استراز ، بيوتيريل كولين استراز ، التيروزيناز.

Abstract

Our study in this research resulted in four projects:

Initially, two projects are devoted to the synthesis of novel diastereoselective bis α -aminophosphonates by double condensation of *Kabachnik-Fields reaction*. First, the lipase catalytic promiscuity is introduced using *CAL-B*. The second one follows an organocatalytic pathway in the presence of "*Fiaud's acid*".

The third project present the preparation of new phosphates α -aminophosphonates by double phosphorylation strategy realized in two steps using multi-components condensation of *Kabachnik-Fields* and *Atherton Todd*. Reactions.

The Biological evaluation of bis α -aminophosphonates, hydroxy α -aminophosphonates and phosphates α -aminophosphonates, shows that all compounds have surprising antifungal activity, satisfactory antioxidant capacity, and low AChE and BChE inhibitory activities. This allowed their possible uses as pesticides with low neurotoxic risk. Otherwise, some of the tested compounds exhibit an excellent inhibitory activity of tyrosinase, superior to the Kojic acid.

In the last fourth project, we approved the high reactivity of (*R,R*) 1-oxo-1-H-2-c,5-t-diphenylphospholane as a nucleophile for the first time in a diastereoselective reaction of *Kabachnik-Fields*. This allowed obtaining chiral tertiary phosphine oxides (OPTs) without a catalyst, in a very short time. The configuration of the major diastereomer is determined by X-rays.

All synthesized molecules are obtained with satisfactory yields ranging from 60 to 98%, and confirmed by the usual spectroscopic methods (NMR ^1H , ^{13}C , ^{31}P , and HRMS)

Keywords:

Organophosphorus, catalysis, catalytic promiscuity, bis α -aminophosphonates, phosphates, tertiary chiral phosphine oxide, antifungal, antioxidant, enzymes inhibition, AChE, BChE, Tyrosinase.

Résumé

Notre travail présenté dans cette thèse est constitué de quatre projets :

En premier temps, deux projets sont consacrés à la synthèse des nouveaux bis α -aminophosphonates diastéréosélectives à travers deux voies catalytiques selon la double condensation de *Kabachnik-Fields*. La première incorpore la promiscuité catalytique lipasique en présence de la lipase *CAL-B*, et la deuxième suit une voie organocatalytique en utilisant « l'acide de Fiaud ».

Le troisième projet vise la préparation de phosphates α -aminophosphonates comme une nouvelle catégorie dans les organophosphorés. Ces composés sont réalisés par deux réactions multi-composants; la réaction de *Kabachnik-Fields* et la réaction d'*Atherton Todd*.

L'évaluation biologique des bis α -aminophosphonates, des hydroxy α -aminophosphonates et des phosphates montre que tous les composés ont une surprenante activité antifongique, une capacité antioxydant satisfaisante et une faible activité inhibitrice de l'AChE et la BChE. Ce qui permet leurs éventuels emplois comme pesticides présentant un faible risque neurotoxique. D'autre part, certains des composés testés exhibent une excellente activité inhibitrice de la tyrosinase, supérieure à l'effet de la drogue de référence.

Dans le quatrième projet, nous avons approuvé la haute réactivité du 1-oxo-1-H-2-c, 5-t-diphénylphospholane, un oxyde de phosphine secondaire cyclique énantiopur, en l'introduisant comme nucléophile dans une réaction diastéréosélective de *Kabachnik-Fields*. Ceci a permis l'obtention des oxydes de phosphines tertiaires chiraux sans catalyseur et dans un temps court. La configuration du composé diastéréoisomère majoritaire est déterminée par les rayons X.

Toutes les molécules synthétisées sont obtenues avec des rendements satisfaisants allant de 60 jusqu'à 98%, elles sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , et HRMS)

Mots-clés : Organophosphorés, catalyse, promiscuité catalytique, bis α -aminophosphonates, phosphates, oxyde de phosphine tertiaire, antifongique, antioxydant, inhibition de enzymes, l'AChE, la BChE, Tyrosinase.

Remerciements

*Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Catalyse Asymétrique Eco-Compatibile « L.C.A.E », a l'université de Badji Mokhtar d'Annaba (Algérie) sous la direction de Madame **Guezane Laakoud Samia**.*

*J'exprime d'abord mes profonds remerciements et mes reconnaissances à Madame la **Docteure Guezane Laakoud Samia**, ma directrice de thèse, de m'avoir encadré pendant ces quatre années, pour ses conseils scientifiques, sa grande pédagogie, sa disponibilité, ses efforts, et son aide apporté au long de ce parcours jusqu'à la rédaction du manuscrit.*

*Je dois remercier Madame **ARIBI-ZOUIOUACHÉ Louisa**, directrice de laboratoire «L.C.A.E» et la responsable de la formation doctorale, de m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour son aide, ces conseils qui ont enrichis ces travaux.*

*Je remercie **Martial TOFFANO**, Chargé de Recherche à l'Université d'Orsay, Paris-sud, pour son aide et ses conseils scientifiques, sans oublier **Emilie KOLODZIEJ**, je la remercie pour les analyses spectrales (RMN et HEMS) et pour sa gentillesse.*

*Je tiens également à remercier Monsieur **DEBBI Ali** chef du laboratoire de la mycologie, et Monsieur **BEN SOUICI Chawki** chef du laboratoire de biochimie et Madame **GHALI Lynda** chargé de recherches au même laboratoire de m'avoir accompagné dans les différents tests d'évaluations biologiques effectués au niveau du Centre de Recherche en Biotechnologie à Constantine.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Madame **MERABET-KHELASSI Mounia**, **Professeure** à l'Université de Annaba, pour avoir accepté d'évaluer mon travail et de présider ce jury, pour son aide au laboratoire et ces discussions judicieuses.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux membres du jury; Monsieur **LEGSEIR Belkacem**, Professeur à l'université Badji Mokhtar Annaba, Madame **MOUAS TOMA Nardjes M.C.A** à l'Université des Frère Mentouri Constantine -1-, Madame **ALI RACHEDI Fahima**, M.C.A à l'Université de Souk-Ahras et Madame **BOUGHELOUM Chafika**, M.C.A à*

l'Université de Badji Mokhtar Annaba, d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse en qualité d'examineurs. Que leurs remarques et leurs critiques soient les bienvenues.

*Je tiens également à révéler ma reconnaissance au Professeur **LEWKOWSKI Jarosław** paix à son âme, qui m'a invité à son laboratoire à l'université de Lodz. Ainsi à Madame **Rudolf Bogna** chef du département de chimie organique, et à Monsieur **KARPOWICZ Rafał** qui ont accepté de superviser mon stage. Je tiens également à remercier Monsieur **PAWAL Tokarz** qui m'a aidé d'apprendre et effectuer des analyses spectroscopiques. Merci à vous tous pour l'accueil chaleureux, et l'aide, particulier lors de mon séjour au sein et en dehors du laboratoire.*

Un grand merci aussi à tous les membres de l'équipe du laboratoire L.C.A.E. et à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement, pour réaliser ce travail.

Dédicace

Je Dédie Mon travail

À mes précieux Papa et Mama qui enluminent ma vision et ma destination.

À Mimi notre source de force et tendresse.

À mes sœurs Mouna, Meriem et mon frère Zaki qui créent ma joie.

À mon agréable TOTO...

À ma grande famille...surtouts Ahmed.

À ma deuxième famille, heureuse de vous avoir.

A Houria, Nada, Ibtissam, Majid, Amine et les 4 monstres.

À tous mes amis Nabila, Amira, Mouh... et leurs familles.

À ceux qui nous ont quittés...

À ceux qui auront l'intention à lire ces années traduites en lignes.

Table des matières

ملخص.....	ii
Abstract.....	iii
Résumé.....	iv
Remerciements.....	v
Dédicace.....	vii
Table des matières.....	viii
Liste des abréviations.....	xvi
Liste des schémas.....	xix
Liste des tableaux.....	xxii
Liste des figures.....	xxiv
Introduction générale.....	1

Première partie : Etude bibliographique

Chapitre I

Chimie d'organophosphorés ; phosphates, aminophosphonates, bis-aminophosphonates

Introduction.....	7
I-1 Généralités sur les Organophosphorés.....	7
I-2 Applications des organophosphorés.....	9
I-2-1 Les organophosphates.....	9
I-2-1-1 Utilité des organophosphates.....	11
I-2-1-2 Méthodes d'accès aux organophosphates.....	13
I-2-1-2-1 Réaction d'estérification d'acide phosphorique.....	13
I-2-1-2-2 A partir d'oxychlorure de phosphore.....	13
I-2-1-2-3 Réaction d'Atherton –Todd.....	14
❖ Mécanisme de la réaction d'Atherton-Todd.....	15
I-2-2 Les organophosphonates.....	16
I-2-2-1 Utilités des phosphonates.....	17

I-2-2-2 Réactivité des organophosphonates.....	19
I-2-2-3 Méthodes d'accès aux organophosphonates.....	20
I-2-2-3-1 Réaction de Michaelis-Becker	20
I-2-2-3-2 Réaction de Michaelis-Arbuzov.....	20
I-2-2-3-3 Réaction d'Abramov	21
I-2-2-3-4 Réaction de Pudovik	21
I-2-2-3-5 Réaction de Kabachnik-Fields	21
I-2-2-4 Dégradation des phosphonates	22
I-2-2-5 Les α -aminophosphonates	22
I-2-2-5-1 Utilité des α -aminophosphonates	23
I-2-2-5-2 Méthode d'accès aux α -aminophosphonates par réaction de Kabachnik-Fields..	23
a. En présence d'acide acétique	23
b. En présence d'un acide de Lewis	24
c. En présence d'une lipase.....	24
d. Sous Micro-ondes	24
I-2-2-6 Les bis α -aminophosphonates	25
I-2-2-6-1 Utilités des bis α -aminophosphonates.....	25
I-2-2-6-2 Méthodes d'accès aux bis α -aminophosphonates par la réaction double de Kabachnik-Fields	26
a. A partir d'une amine primaire.....	27
b. A partir d'un composé di-carbonylé	27
c. A partir de diamine.....	28
I-3 Rappel sur les activités biologiques étudiées	29
I-3-1 Activité antifongique	30
I-3-2 Activité antioxydant.....	32
I-3-2-1 L'évaluation du pouvoir antioxydant	32
I-3-2-2 Mode d'action des antioxydants.....	32
I-3-2-3 Principe du dosage antioxydant in vitro	33
I-3-3 Activité inhibition enzymatique.....	34
I-3-3-1 Inhibition des cholinestérases.....	34
I-3-3-2 Les symptômes d'empoisonnement par les organophosphorés.....	35
❖ Mécanisme d'inhibition de l'AChE par les organophosphorés	36
I-3-3-3 Inhibition de la tyrosinase	36

Conclusion	38
------------------	----

Chapitre II

Chimie verte: Réactions multi-composants, Promiscuité enzymatique, Organocatalyse

Introduction.....	39
II-1 Réactions multi-composants (RMC)	40
II-1-1 Evolutions des réactions multi-composants	40
II-1-2 Avantages de la réaction multi-composants	41
a. Economie d'atome	42
b. Minimiser l'énergie.....	42
c. Diversité moléculaire	42
d. Prévention des déchets	42
e. Convergence et efficacité du processus	43
f. Utilisation des catalyseurs et solvants respectueux de l'environnement	44
g. La productivité	44
h. La sélectivité	45
II-1-2 Utilisation de la catalyse dans les réactions multi-composants.....	46
II-2 La catalyse	47
II-2-1 La catalyse enzymatique.....	47
II- 2-1-1 Fonction secondaire d'enzyme; promiscuité enzymatique	48
➤ C'est quoi la promiscuité enzymatique?.....	48
II-2-1-2 Mécanisme de la promiscuité enzymatique	49
➤ Comment la spécificité et la promiscuité coïncident au sein du même site actif ?.....	49
a. La plasticité du site actif	50
b. L'ambiguïté du substrat.....	51
c. L'ambiguïté des cofacteurs	51
II-2-1-3 Les différents types de la promiscuité enzymatique	52
II-2-1-3-1 Promiscuité enzymatique catalytique	52
II-2-1-3-2 Promiscuité enzymatique du substrat	52
II-2-1-3-3 Promiscuité enzymatique de condition	53
II-2-1-3-4 Promiscuité enzymatique de produit.....	53
➤ Pourquoi les lipases sont les plus fréquemment utilisées dans la promiscuité enzymatique?	53

II-2-1-4 Application de promiscuité lipasique.....	54
a. Réaction de Mannich.....	54
b. Synthèse de benzochromènes.....	55
c. Réaction de Kabachnik-Fields	55
d. Réaction de Knoevenogl	56
e. Aldolisation.....	56
II-2-1-5 Avantages et limitations de la catalyse enzymatique.....	57
II-2-2 L'organocatalyse	57
II-2-2-1 Application de l'organocatalyse dans les RMCs	58
a. Réactions de Mannich.....	59
b. Réaction de Biginelli.....	60
c. Réaction asymétrique de Michael	60
II-2-2-2 Mécanisme de l'organocatalyse	61
II-2-2-2-1 Activation par liaisons covalentes	61
II-2-2-2-2 Activation par liaisons non-covalentes.....	62
II-2-2-3 Les avantages de l'organocatalyse	62
Conclusion	64

Deuxième Partie : Résultats et discussion

Chapitre III

Synthèse des bis α -aminophosphonates par promiscuité enzymatique

Introduction.....	65
III-1 Objectif du travail.....	65
III-2 Mise au point bibliographique.....	66
III-2-1 Définition et origines.....	66
III-2-2 Structure de la CAL-B	67
III-2-3 Mécanisme catalytique de la CAL-B	68
III-2-4 Avantages d'utiliser la CAL-B.....	70
III-3 Résultats et discussion.....	71
III-3-1 Influence de la nature de la lipase	71
III-3-2 Influence de la température	72
III-3-3 Influence du taux catalytique de la CAL-B.....	73

III-3-4 Influence du solvant	73
III-3-5 Effet du temps	74
III-3-6 Caractérisation.....	75
III-3-7 Exemplification	77
III-3-8 Réutilisation de la CAL-B.....	78
III-3-9 Catalyse à grande échelle	79
III-3-10 Mécanisme proposé.....	79
Conclusion	81

Chapitre IV

Synthèse des bis α -aminophosphonates organocatalysé par un acide phospholonique

Introduction.....	82
IV-1 Objectif du travail.....	82
IV.2 Mise au point bibliographiques	83
IV-2-1 Les acides phosphoriques chiraux	83
IV-2-2 Acide 1-oxide-1-hydroxy-2, 5-diphénylphospholane	85
IV-3 Résultats et discussion.....	86
IV-3-1 Optimisation des conditions de la réaction	88
IV-3-1-1 Etude de solvant.....	88
IV-3-1-2 Effet de la température	89
IV-3-1-3 Influence de la quantité du catalyseur	89
IV-3-1-4 Effet du temps.....	89
IV-3-2 Caractérisation	90
IV-3-3 Synthèse d'une série de bis α -aminophosphonates dans les conditions améliorées ..	92
IV-3-4 Mécanisme proposé	93
IV-4 Résultats de l'évaluation biologique	94
IV-4-1 Analyses de l'activité antifongique.....	94
IV-4-2 Activité antioxydant.....	96
IV-4-3 Analyse de l'inhibition enzymatique	98
Conclusion	100

Chapitre V

Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates

Introduction.....	101
V-1 Objectif du travail.....	101
V-2 Mise au point bibliographique.....	102
V-3 Résultats et discussion.....	103
V-3-1 Synthèse des hydroxy α -aminophosphonates.....	103
V-3-1-1 Effet du catalyseur et du taux catalytique.....	103
V-3-1-2 Caractérisation.....	105
V-3-1-3 Synthèse d'une série d'hydroxy α -aminophosphonates.....	107
V-3-1-4 Mécanisme proposé.....	108
V-3-2 Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates.....	109
V-3-2-1 Influence de la nature du reactif chloré.....	109
V-3-2-2 Caractérisation.....	110
V-3-2-3 Synthèse d'une série de phosphates α -aminophosphonates.....	112
V-3-2-4 Mécanisme proposé.....	113
V-4 Evaluation biologique des phosphates α -aminophosphonates.....	114
V-4-1 Analyses de l'activité antifongique.....	114
V-4-2 Analyses de l'activité antioxydant.....	116
V-4-3 Analyse de l'inhibition enzymatique.....	117
Conclusion.....	119

Chapitre VI

Synthèse de nouvelles structures d'oxydes α -aminophosphines tertiaires

Introduction.....	120
VI-1 Réactivité et utilité des oxydes de phosphines tertiaires (OPTs).....	120
VI-1-1 Réduction d'oxyde de phosphine tertiaire.....	121
VI-1-2 Réduction des oxydes de phosphines tertiaires fonctionnalisés par BH_3 avec.....	122
VI-1-3 Coordination avec un métal de transition.....	123
VI-1-4 Transformation en oxyde de phosphine secondaire.....	124
VI-1-5 Préparation des sels de phosphonium.....	124
VI-2 Méthode d'accès aux oxydes de phosphines tertiaires acycliques.....	125
VI-2-1 A partir d'oxyde de phosphine secondaire.....	125

VI-3 Oxydes de phosphines tertiaires cycliques.....	127
IV-3-1 Méthode d'accès aux oxydes de phosphines tertiaires cycliques	128
VI-4 Les oxydes H-phospholanes tertiaires cycliques.....	129
VI-5 Objectif du travail.....	129
VI-5 Synthèse des oxydes α -aminophosphines tertiaires	130
VI- 5-1 Caractérisation	131
VI-5-2 Synthèse d'une série d'oxydes d'aminophosphines tertiaires cycliques	133
VI-5- 3 Mécanisme proposé	135
Conclusion	136
Conclusion générale	137
▪ perspectives	141

Protocoles expérimentaux

❖ Généralité	142
▪ Réactifs et solvants	142
▪ Produits	142
▪ Appareillages et techniques analytiques.....	142
❖ Synthèse des bis- α -aminophosphonates par promiscuité catalytique lipasique.....	143
▪ Mode opératoire générale.....	143
▪ Caractéristiques physico-chimiques.....	144
❖ Synthèse des bis- α -aminophosphonates organocatalysé par un acide phospholonique..	147
▪ Mode opératoire générale.....	147
▪ Caractéristiques physico-chimiques.....	147
❖ Synthèse des hydroxy α -aminophosphonates	150
▪ Mode opératoire générale.....	150
▪ Caractéristiques physico-chimiques.....	151
❖ Synthèse des phosphates α -aminophosphonates	154
▪ Mode opératoire générale.....	154
▪ Caractéristiques physico-chimiques.....	154
❖ Synthèse des oxydes de phosphine tertiaires	158
▪ Mode opératoire générale.....	158
▪ Caractéristiques physico-chimiques.....	158
▪ Analyse par cristallographie aux rayons X.....	161

❖ Modes opératoires d'évaluation biologique	162
▪ Activité antifongique	162
▪ Protocole générale d'activités antioxydants et d'inhibition enzymatique.....	166
▪ Activité antioxydant	167
a) Activité de piégeage des radicaux ABTS.....	167
b) Activité de piégeage du radical DPPH.....	167
c) Dosage de la phenanthroline (Phen assay).....	167
d) Capacité antioxydant réductrice cuivrique (CUPRAC assay)	167
e) Activité de piégeage des radicaux galvinoxyl (GOR assay).....	167
▪ Activité d'inhibition enzymatique	168
a) Inhibition des anticholinestérases	168
b) Inhibition de la tyrosinase	168
❖ Analyse statistique	168

Annexe 1

❖ Données spectrales	169
▪ Les bis α -aminophosphonates synthétisé par promiscuité catalytique	169
▪ Les bis α -aminophosphonates synthétisé par organocatalyse	183
▪ Les hydroxy α -aminophosphonates.....	195
▪ Les phosphates α -aminophosphonates	210
▪ Les oxydes de α -aminophosphine tertiaires	221

Annexe 2

❖ Évaluation des activités biologiques	235
▪ Les bis α -aminophosphonates	235
a) Activité antifongique.....	235
b) Activité antioxydant	236
c) Pouvoir inhibiteur enzymatique	238
▪ Les hydroxy α -aminophosphonates et les phosphate Les α -aminophosphonates	240
a) Activité antifongique.....	240
b) Activité antioxydant	242
c) Pouvoir inhibiteur enzymatique	244

Liste des abréviations

Réactifs et produits

BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	Et₃N	Triéthylamine
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	VANOL	3,3'-Diphenyl-2,2'-bi(1-naphthalol)
DEP	Diéthylphosphite	VAPOL	2,2'-Diphenyl-(4-biphenanthrol)
DMAP	4-diméthylaminopyridine	OPS	oxyde de phosphine secondaire
SPINOL	1,1'-spirobiindane-7,7'-diol	OPT	oxydes de phosphine tertiaires

Enzymes

AChE	acétylcholinestérase	MML	<i>Lipase de Mucor miehei</i>
BChE	butyrylcholinestérase	PCL	<i>Lipase de Pseudomonas cepacia</i>
CAL-B	<i>Lipase de candida antarctica B</i>	PPL	<i>Lipase pancréatique porcine</i>
CCL	<i>Lipase de Candida cylindracea</i>	RGL	<i>Lipase gastrique de lapin</i>

Autre abréviations

°C	Degré Celsius	Kg	kilogramme
µg	Microgramme	mg	milligramme
ADP	Adenosine diphosphate	min	minute
AMP	Adenosine monophosphate		
ATP	Adenosine triphosphate	M	masse molaire
Asp	Aspartate ou acide aspartique	mmol	millimole
Cat	Catalyseur	mol	mole
CUPRAC assay	Capacité de la réduction des ions cuivrique	n.a	Pas d'absorbance
DL₅₀	dose latéral de 50%	PDA	Pomme de terre, dextrose, agar

éq	équivalent	Pi	Phosphate inorganique
GOR assay	Piégeage du radical galvinoxyl	Phen assay	Capacité de la réduction des ions Ferrique
h	heure		
His	Histidine	Rdt	Rendement chimique
Hz	Hertz	Sat	Saturé
IC₅₀	concentration d'inhibition de 50%	Ser	Serine
		T.a	Température ambiante

Liste des schémas

Schéma 1: Stratégie conçue pour la synthèse des dérivés de bis α -aminophosphonates.....	3
Schéma 2 : Stratégie de synthèse des phosphates α -aminophosphonates.	4
Schéma 3 : Synthèse des OPTs chiraux à partir des OPSs énantiopurs par la réaction de Kabachnik-Fields.	4
Schéma 4 : Métabolisme de l'adénosine triphosphate (ATP).	10
Schéma 5 : Synthèse des phosphates par estérification.	13
Schéma 6 : Synthèse de phosphate à partir d'oxychlorure de phosphore.....	14
Schéma 7 : Synthèse de tribenzène de phosphate par réaction d'Atherton-Todd.	14
Schéma 8 : Synthèse de (Z, E) (diéthoxy-phosphoryloxy) but-2-énoate.....	15
Schéma 9 : Synthèse de dérivé de dioléylarylphosphate par réaction d'Atherton-Todd.....	15
Schéma 10 : Mécanismes possibles pour la réaction d'Atherton-Todd.....	16
Schéma 11	18
Schéma 12 : Synthèse des phosphonates par réaction de Michaelis-Arbuzov.	20
Schéma 13 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction d'Abramov.	21
Schéma 14 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction de Pudovik.	21
Schéma 15 : Synthèse des α -aminophosphonates par réaction de Pudovik.....	21
Schéma 16 : Synthèse des α -aminophosphonates par réaction de Kabachnik-Fields.	22
Schéma 17 : Synthèse d' α -aminophosphonates en utilisant d'acide acétique.	23
Schéma 18 : Synthèse des α -aminophosphonates en utilisant d'un acide de Lewis.....	24
Schéma 19 : Synthèse des α -aminophosphonates en présence de la CAL-B.....	24
Schéma 20 : Synthèse des aminophosphonates sous irradiation micro-ondes.	25
Schéma 21 : Synthèse des bis α -aminophosphonate à partir d'une amine primaire.....	27
Schéma 22 : Synthèse des bis α -aminophosphonates à partir d'un composé dicarbonylé.	28
Schéma 23 : Synthèse des bis α -aminophosphonate à partir d'une diamine.	28
Schéma 24 : Piégeage du radical ABTS \bullet + par le Torolox.....	33
Schéma 25 : Piégeage du radical DPPH \bullet par Transfert d'électrons singulier.....	33
Schéma 26 : Mécanisme d'inhibition de l'AChE par les organophosphorés.	36
Schéma 27 : La différence entre une réaction multi-composants et une réaction linéaire.	40
Schéma 28 : Réaction multi-composants de Strecker.....	41
Schéma 29 : Avantages des réactions multi-composants (RMC).....	41

Schéma 30 : Synthèse du Télaprévir.....	43
Schéma 31 : Synthèse du Paraziquantel.	43
Schéma 32 : Une double RMC d'Ugi énantiosélective.	44
Schéma 33 : Une triple RMC d'Ugi.	45
Schéma 34 : Polymérisation par RMC d'Ugi.	45
Schéma 35 : L'impact du changement des conditions réactionnelles sur la sélectivité des RMC.	46
Schéma 36 : Réaction de Mannich catalysée par la lipase <i>Mucor miehei</i> (MML).....	55
Schéma 37 : Synthèse des benzochromènes catalysée par la PSL.	55
Schéma 38 : Synthèse des α -aminophosphonates catalysée par la CAL-B.	56
Schéma 39 : Réaction de Knoevenogel catalysés par PPL.	56
Schéma 40 : Synthèse des β -hydroxy-cétones catalysés par PPL..	56
Schéma 41 : La première réaction organocatalysée.....	58
Schéma 42 : La première réaction organocatalysée énantiosélective par Bredig et Fiske.	58
Schéma 43 : Réaction de Mannich catalysée par (S)-Proline.	59
Schéma 44 : Réactions de Mannich catalysée par un organocatalyseur base de thiourée.	59
Schéma 45 : Réaction de Biginelli catalysée par un acide phosphorique chiral.....	60
Schéma 46 : Réaction asymétrique de Michael / Az a-Henry/ Cyclisation.	60
Schéma 47 : Mode d'activation covalente d'organocatalyseur aminé.	61
Schéma 48 : Mode d'activation par liaison hydrogène.....	62
Schéma 49: Tamiflu® par réaction multi-composant.....	63
Schéma 50 : Mécanisme catalytique de la CAL-B dans la réaction de transestérification.....	69
Schéma 51 : Mécanisme proposé pour la synthèse des bis aminophosphonates par promiscuité catalytique en présence de la CAL-B.....	80
Schéma 52 : Réaction d'acyle-Mannich catalysée par d'acides phosphoriques chiraux.....	84
Schéma 53 : Réaction d'aza-Diels-Alder catalysée par des acide phosphoriques chiraux.....	84
Schéma 54 : Mode d'activation par liaisons non-covalentes des acides phosphoriques.	85
Schéma 55 : Utilisation d'acide de Fiaud dans la réaction de Friedel–Crafts.....	86
Schéma 56 : Synthèse de bis α -aminophosphonate catalysé par un acide phosphorique de Brønsted.	86
Schéma 57 : Mécanisme proposé pour la synthèse des bis α -aminophosphonates	94
Schéma 58 : Synthèse des phosphates à partir des phénols.	102
Schéma 59 : Synthèse des polyphosphates à partir de benzène-triol.....	102

Schéma 60 : Synthèse d'hydroxy α -aminophosphonate.....	103
Schéma 61 : Mécanisme proposé des hydroxy α -aminophosphonates en utilisant $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. ³²⁷	108
Schéma 62 : Phosphorylation de hydroxy α -aminophosphonates par la réaction d'Atherton-Todd.	109
Schéma 63 : Mécanisme plausible pour la synthèse des phosphates α -aminophosphonates par la réaction d'Atherton-Todd.....	113
Schéma 64 : Réduction de l'oxyde de phosphétane en utilisant le HSiCl_3 et NEt_3	122
Schéma 65 : Réduction des OPTs à cinq chaînons.....	122
Schéma 66 : Réduction d'oxyde de phosphine tertiaire avec une inversion de configuration.	123
Schéma 67 : Formation d'un complexe de métal de transition à partir d'oxyde de phosphine tertiaire.	123
Schéma 68 : Transformation d'oxyde de phosphine tertiaire en oxyde de phosphine secondaire.	124
Schéma 69: Synthèse des sels de phosphonium à partir des OPTs.	124
Schéma 70 : Synthèse des OPTs par phosphorylation d'halogénure d'aryle.....	126
Schéma 71 : Phosphorylation direct d'acide benzoïque par addition des OPSs.....	126
Schéma 72 : Synthèse des OPTs à partir d'un alcyne.....	126
Schéma 73 : Synthèse des OPTs par phosphorylation d'indolylméthanol.....	127
Schéma 74 : Synthèse des oxydes α -aminophosphines par réaction multi-composants.	127
Schéma 75 : Synthèse de 1-oxyde-1-phénylvinyl-3-héxyl-phospholane.	128
Schéma 76 : Synthèse de 1-r-oxo-1-benzyl-2-c,5-t-diphénylphospholane énantipur.....	128
Schéma 77 : Synthèse de 1-r-oxo-1-phényl-2-c, 5-t-diphénylphospholane.	129
Schéma 78 : Réaction modèle de K-F avec différents oxydes phosphorés.	130
Schéma 79 : Mécanisme plausible pour la synthèse des oxydes α -aminophosphines tertiaire par la réaction de Kabchnik-Fields.	135

Liste des tableaux

Tableau 1 : Quelques réactions décrites de synthèse des bis-aminophosphonates en utilisant une amine primaire.	27
Tableau 2 : Quelques réactions décrites pour la synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant un composé dicarbonylé.....	28
Tableau 3: Quelques réactions décrites pour la synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant une diamine.....	29
Tableau 4 : Effet de la nature de la lipase sur la synthèse des bis α -aminophosphonates.	72
Tableau 5 : L'effet du solvant sur la synthèse lipasique des bis α -aminophosphonates.....	74
Tableau 6 : Synthèse des bis α -aminophosphonates par promiscuité catalytique lipasique.	78
Tableau 7: Effet de différents acides phosphoriques sur la synthèse du bis α -aminophosphonate.	87
Tableau 8 : Effet de solvant sur la synthèse du bis α -aminophosphonate catalysé par l'acide de Fiaud.	88
Tableau 9 : Effet de la température sur la synthèse du bis α -aminophosphonate par l'acide de Fiaud.	89
Tableau 10: Effet du taux catalytique de l'acide de Fiaud sur la synthèse du bis α -aminophosphonate.	89
Tableau 11 : Effet du temps de réaction sur la synthèse des bis α -aminophosphonate catalysé par l'acide de Fiaud.....	90
Tableau 12 : Synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant l'acide de Fiaud énantiopur.	93
Tableau 13: Résultats des activités antioxydantes des bis α -aminophosphonates.	97
Tableau 14 : Résultats des tests d'inhibition des enzymes.....	98
Tableau 15 : Influence de la quantité catalytique de différents catalyseurs sur la synthèse d'hydroxy- α -aminophosphonate.....	104
Tableau 16 : Les hydroxy α -aminophosphonates synthétisés par la réaction de K.F catalysée avec $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	107
Tableau 17: L'effet du solvant sur la phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates. .	109
Tableau 18 : Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates.	112

Tableau 19 : Résultats des activités antioxydants des hydroxy α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.....	116
Tableau 20 : Résultats d'évaluation du pouvoir d'inhibition enzymatique des hydroxy α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.....	117
Tableau 21 : Différents oxides phosphorés testés comme nucléophile dans la réaction multi-composants de Kabachnik-Fields.	131
Tableau 22: Synthèse des 1-oxo-2,5-diphényl-1-[alkylphényl (phénylamino) méthyl] phospholane.	134
Tableau 23 : Données cristallographiques et détails de raffinement de la structure.....	162
Tableau 24 : Résultats d'activité antifongique avec le <i>Botrytis cinerea</i>	235
Tableau 25 : Résultats d'activité antifongique avec le <i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>lycopersici</i>	235
Tableau 26 : Résultats du dosage ABTS.....	236
Tableau 27 : Résultats du dosage DPPH.....	236
Tableau 28 : Résultats du dosage CUPRAC.....	237
Tableau 29 : Résultats du dosage Galvinoxyl.	237
Tableau 30 : Résultats du dosage Phénanthroline.	238
Tableau 31 : Résultats du test d'inhibition de l'acétylcholinestérase.	238
Tableau 32 : Résultats du test d'inhibition de la butyrylcholinestérase.	239
Tableau 33 : Résultats du test d'inhibition de la Tyrosinase.	239
Tableau 34 : Résultats d'activité antifongique avec le <i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>lycopersici</i> (FOL).	240
Tableau 35 : Résultats d'activité antifongique avec la <i>Botrytis cinerea</i>	241
Tableau 36 : Résultats du dosage ABTS.....	242
Tableau 37 : Résultats du dosage DPPH.....	242
Tableau 38 : Résultats du dosage CUPRAC.....	243
Tableau 39 : Résultats du dosage Galvinoxyl.	243
Tableau 40 : Résultats du dosage Phénanthroline.	244
Tableau 41 : Résultats du test d'inhibition de l'acétylcholinestérase.	244
Tableau 42 : Résultats du test d'inhibition de la Tyrosinase.	245

Liste des figures

Figure 1 : Structures d'organophosphorés présentant des propriétés biologiques.....	2
Figure 2 : Structures des bis α -aminophosphonates ayant des activités biologiques.	2
Figure 3 : Structure de la phosphatidylcholine.	8
Figure 4 : Nomenclature des familles d'organophosphorés.	8
Figure 5 : Structure générale des phosphates.....	9
Figure 6 : Structure de l'acide ribonucléique (ARN).	9
Figure 7 : Structure de la Guanitoxin (L'anatoxine-a (S)).	10
Figure 8 : Structures des monoesters et diesters phosphates.	11
Figure 9 : Structure du Gilenya® et son analogue ester de phosphate.	11
Figure 10 : Structure de flavone phosphate.	11
Figure 11: Structure du tri (4-tert-butylphényl) phosphate.....	12
Figure 12 : Ester de phosphate de magnésium utilisé comme retardateur de flamme.....	12
Figure 13 : Structures des pesticides organophosphates.....	13
Figure 14 : Structure de phosphate/phosphonate correspondant.	16
Figure 15 : Structures d' α -hydroxyphosphonates possèdent des activités biologiques.....	17
Figure 16 : Structures générales d' α -aminophosphonates et α -amidophosphonates.	17
Figure 17 : Structures de bis α -aminophosphonates ayant activités biologiques.	18
Figure 18: Structures d' α -acyloxyphosphonates biologiquement actifs.....	18
Figure 19 : Structures des phosphoramidates ayant des activités biologiques.	19
Figure 20 : Structure de la Fosfomycine trométamol®.	19
Figure 21 : Structure des aryles sulfonamidométhyl phosphonates.	19
Figure 22 : Structure de pyrolidinylphosphorés utilisés comme catalyseurs asymétriques. ...	20
Figure 23 : Structure d'acide aminé (I) et son analogue α -aminophosphonate (II).	23
Figure 24 : Structures des α -aminophosphonates bioactifs.	23
Figure 25 : Structures de quelques bis α -aminophosphontes.....	25
Figure 26 : Structure de bis α -aminophosphonates aynant une activité anticancéreuse.....	25
Figure 27 : Bis α -aminophosphonates ayant une activité antiproliférative.....	26
Figure 28 : Bis α -aminophosphonates utilisés dans l'extraction liquide des métaux.	26
Figure 29 : Structure de quelques pesticides orgnophosphorés.	30
Figure 30 : Des tomates atteintes par le Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici.	31

Figure 31 : Des plantes atteintes par la Botrytis cenarea. (A- La vigne. B- L'arbre-fraisier. C- Lentilles.)	31
. Figure 32 : L'action des organophosphorés sur le fonctionnement de l'AChE.....	35
Figure 33 : Des personnes souffrant d'hyperpigmentation.....	37
Figure 34 : Structure de l'acide kojique.....	37
Figure 35 : Les 12 principes de la chimie verte.....	39
Figure 36 : Mode d'action des enzymes.....	48
Figure 37: La triade catalytique des lipases.....	48
Figure 38 : Les facteurs qui induisent la promiscuité des enzymes.....	50
Figure 39 : Le rôle de la plasticité du site actif dans la promiscuité enzymatique.	50
Figure 40 : Interactions d'enzyme avec deux substrats.	51
Figure 41 : Structure et les motifs secondaires du repliement α/β de la CAL-B. Les brins β en jaune, les hélices α en violet, et en bleu, et les motifs « γ turn » en cyan.	67
Figure 42 : Structure du site actif de la CAL-B.....	68
Figure 43 : La triade catalytique (Ser (S)105, His(H) 224, Asp (D)187) de la CAL-B.	68
Figure 44 : Effet du taux catalytique sur la synthèse lipasique des bis α -aminophosphonates.	73
Figure 45 : L'effet du temps sur la synthèse lipasique des bis α -aminophosphonates.	74
Figure 46 : Réutilisation de la CAL-B.....	79
Figure 47 : Principales classes de dérivés d'acides phosphoriques chiraux.	83
Figure 48 : Propriétés stéréosélectives et électroniques d'acide de Fiaud énantio pur.	85
Figure 49 : Quelques catalyseurs d'acides phosphoriques testés.	87
Figure 50 : Quelques résultats d'effet antifongique sur le Fusarium oxysporum f.sp. Lycopersic à 0.14mg/ml	94
Figure 51 : Résultats d'effet antifongique du 4f sur le Fusarium oxysporum f.sp. Lycopersic à différentes concentrations.....	95
Figure 52 : Inhibition antifongique à 0,14 mg/ml des bis α aminophosphonates.....	95
Figure 53 : Les valeurs de la IC_{50} de l'activité antifongique des bis α -aminophosphonates..	95
Figure 54 : Quelques résultats des activités antioxydants.	96
Figure 55 : Quelques résultats d'effet antifongique sur le Fusarium oxysporum f.sp. lycopersi.	114
Figure 56 : Résultats de l'activité antifongique des α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.	114

Figure 57 : Résultats IC ₅₀ de l'activité antifongique des α -aminophosphonates et.....	115
Figure 58 : Structures des oxydes de phosphines.	120
Figure 59 : Structure de quelques catalyseurs de type bis oxydes de phosphines.	121
Figure 60 : L'équilibre tautomère entre les deux formes P (V) et P (III).	125
Figure 61 : Equilibre d'oxyde phosphonique secondaire énantiopur.	129
Figure 62 : Les différents oxydes phosphorés testés.	130
Figure 63 : Structure du OPT 3a par Rayon X.	133
Figure 64 : Les bis α -aminophosphonates synthétisés.....	138
Figure 65 : Les phosphates α -aminophosphonates synthétisés.	139
Figure 66 : Les Oxydes phosphoniques chiraux synthétisés	140
Figure 67 : Des jeunes cultures de (A) <i>Fusarium oxysporum</i> f.sp. <i>lycopersici</i> (FOL) et (B) <i>Botrytis cinerea</i>	164
Figure 68 : Ecoulement du PDA contenant les composés à testés.	164
Figure 69 : Préparation des disques.	165
Figure 70 : Répartition de la microplaque pour les différents tests.	166

L'extension extraordinaire des découvertes autour du phosphore et ces applications ont formulé une branche médium de la science chimique, connue par « La chimie du phosphore ». Cette spécialité relie la biochimie à la chimie des matériaux et à l'ingénierie moléculaire, en tenant compte de la relation étroite de l'élément avec les organismes vivants et les applications captivantes des composés organophosphorés.

A partir des propriétés lumineuses et inflammables, la caractérisation du phosphore et la compréhension de l'élément ont subi plusieurs transformations clés, conduisant au 17^{ème} siècle aux divers emplois industriels. Au 19^{ème} siècle la contribution cruciale du phosphore dans le monde du vivant est approuvée, il s'associe aux unités de base responsables de la construction des cellules et des tissus vivants, telles que les acides nucléiques d'ADN et d'ARN, et l'adénosine triphosphate (ATP), qui représentent des éléments indispensables aux transformations biochimiques fondamentales comme la glycolyse et le métabolisme des acides nucléiques.¹ Au 20^{ème} siècle, l'apport du phosphore dans la constitution des écosystèmes est devenu clair par le phénomène d'eutrophisation des cours d'eau, des lacs et même des zones de baignade liée à l'augmentation du dépôt d'azote qui favorise la limitation naturelle du phosphore et d'autres nutriments.²

L'intérêt économique et l'utilité pharmacologique des composés organophosphorés constatés particulièrement pour la famille des phosphonates s'accroît continuellement dans de nombreux domaines, d'où vient le besoin de créations de nouveaux analogues avec des approches authentiques et innovantes. On trouve par exemple : les α -aminophosphonates (**I**) qui ont démontré un effet antifongique,³ l' α -acyloxyphosphonate (**II**) récemment synthétisé, est doté de pouvoirs insecticide et cytotoxique,⁴ et les hydroxyphosphonates (**III**) qui sont des anti-antibactériens.⁵ (*Figure 1*)

¹ Macia-Barber, E.; The Chemical Evolution of Phosphorus: An Interdisciplinary Approach to Astrobiology. *CRC Press*. **2019**, 99-104

² a) Guo, Y.; Yan, Z.; Gheyret, G.; Zhou, G.; Xie, Z.; Enzai, D.; Peter, B. R.; Tang, Z. *J. Ecol.* **2020**, 108 (4), 1276-1286; b) Yan, Z.; Han, W.; Peñuelas, J.; Sardans, J.; Elser, J. J.; Du, F.; Fang, J. *Ecol. Lett.* **2016**, 19(10), 1237-1246.

³ Subramanyam, C.; Thaslim Basha, S.; Madhava, G.; Nayab Rasool, S.; Adam, S.; Durga Srinivasa Murthy, S.; Naga Raju, C *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.*, **2017**, 192(3), 267-270.

⁴ Wang, W.; Wang, L. P.; Ning, B. K.; Mao, M. Z.; Xue, C.; Wang, H. Y. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1362–1367.

⁵ Pokalwar, R. U.; Hangarge, R. V.; Maskeb, P. V.; Shingare, M. S. *ARKIVOC*, **2006**, xi, 196-204.

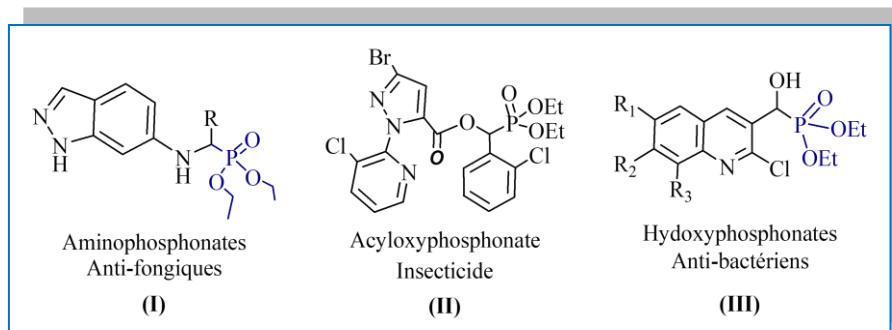


Figure 1 : Structures d'organophosphorés présentant des propriétés biologiques.

Les bis α -aminophosphonates sont des dérivés particuliers des α -aminophosphonates considérés comme des analogues structuraux des acides aminés. Ils ont une grande importance pour la synthèse organique en servant à la préparation des composés phosphorés multifonctionnels, des polymères,⁶ ou des ligands pour l'extraction liquide-liquide des métaux.⁷ En plus, Ils ont un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques, en tant qu'agents antioxydant, anti-inflammatoire,⁸ antibactérien, antifongique,⁹ antitumoral,¹⁰ et pesticide.¹¹ (**Figure 2**)

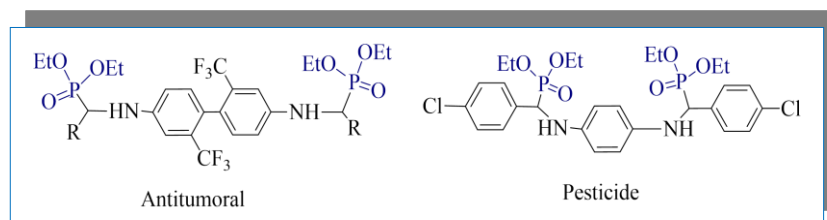


Figure 2 : Structures des bis α -aminophosphonates ayant des activités biologiques.

Compte tenu de l'immense importance des composés organophosphorés, les chercheurs s'y sont orientés ces dernières années vers diverses méthodologies qui se basent sur les réactions les plus célèbres,¹² telles que; la réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields*,¹³ la réaction

⁶ Rezaei, Z.; Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Ghaderi, A.; Jafari, M. R.; Jafari, A. A.; Zare, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4266–4275.

⁷ Cherkasov, R.A.; Garifzyanov, A.R.; Zakharov, S.V.; Vinokurov, A.V.; Galkin, V.I. *Zhurnal Obshchei Khimii*, **2006**, *76*, 3, 438–441.

⁸ Damiche, R.; Chafaa, S. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1130*, 1009–1017.

⁹ Devineni, S. R.; Doddaga S.; Donka, R.; Chamarthi, N. R. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 759–763.

¹⁰ Uma Maheswara Rao, K.; Namkoong, S.; Yu, H. C.; Park, J.; Chung, C. M.; Oh, S. Y. *Arch Pharm.* **2012**, *346*(12), 851–859.

¹¹ Chandra, S. R. G.; Radha Rani, C.; Veera N. R., M.; Suresh R., C. *Archiv der Pharm.*, **2014**, *347*(11), 819–824.

¹² a) Ewies, E. F.; El-Hussieny, M.; El-Sayed, N. F.; Fouad, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 310–320. b) Kalla, R. M. N.; Kim, I. *Mol. Catal.* **2019**, *473*, 110396.

¹³ a) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Russ. Chem. Bull.* **1953**, *2* (5), 769–777; b) Kabachnik, M. J.; Medved, T. *Izv. Akad. Nauk SSSR.* **1954**, *1024*; c) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528; d) Geftter, E. L.; Kabachnik, M. I. *Russ. Chem. Rev.* **1962**, *31*(3), 140.

d'Arbuzov,¹⁴ la réaction de *Michaelis-Becker*,¹⁵ la réaction de *Pudovik*,¹⁶ et la réaction d'*Abramov*.¹⁷

Les réactions multi-composants ont des principes fondamentaux en synthèse organique, ce sont des stratégies rapides et convergentes pour la chimie combinatoire. Elles se basent sur le couplage d'au moins trois composants en une seule étape pour former des composés diversement fonctionnalisés.

La plus part des réactions chimiques nécessitent l'intervention de la catalyse avec ses différentes facettes, qui représentent un outil performant et incontournable en chimie moderne, pour diminuer l'énergie requise, en augmentant la vitesse et l'ampleur du procédé chimique.

Pour ce faire, nous avons contribué à l'élaboration de nouveaux bis α -aminophosphonates diastéréoisomères en utilisant deux méthodes catalytiques. La première est une voie enzymatique en introduisant le concept de la promiscuité catalytique induit par des lipases et la deuxième repose sur l'organocatalyse. Les deux voies sont réalisées selon la réaction multi-composant de *Kabachnik - Fields*. (**Schéma 1**)

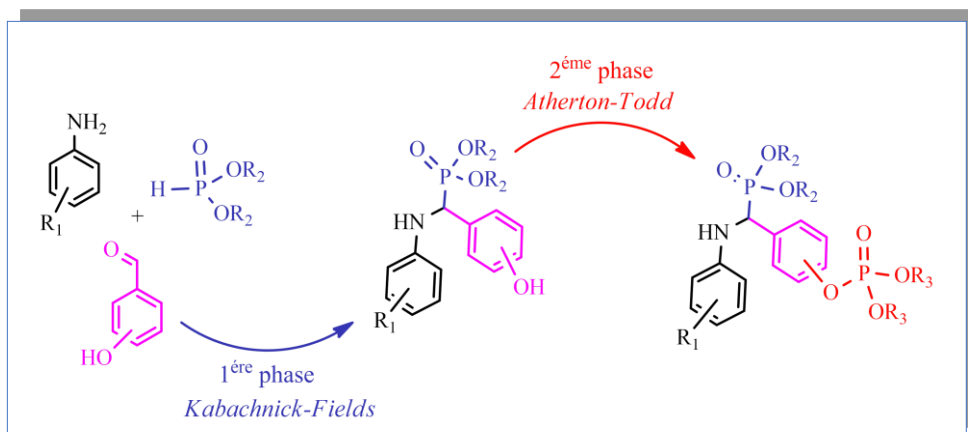


Schéma 1: Stratégie conçue pour la synthèse des dérivés de bis α -aminophosphonates.

Dans l'intention d'explorer des structures modifiées et pour enrichir la chimiothèque, nous avons investigué la possibilité de la production des molécules contenant à la fois le motif phosphonate et phosphate avec une nouvelle stratégie, en utilisant la réaction de *Kabachnik-Fields* pour introduire les phosphonates et la réaction d'*Atherton-Todd* qui permet d'introduire

¹⁴ Arbuzov, A. E. J.; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1906**, 38, 687.

¹⁵ Kem, K. M.; Nguyen, N. V.; & Cross, D. J. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46(25), 5188-5192.

¹⁶ Pudovik, A. N. *Akad. Nauk. SSSR*, **1952**, 83, 865-869.

¹⁷ a) Abramov, V. S. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1950**, 73, 487. In *Chem. Abstr*, **1951**, 45, 2855; b) Abramov, V. S.; *Zh. Obshch. Khim.* **1952**, 22, 647. *Chem. Abstr*, **1953**, 47: 5351e.

les phosphates. La comparaison d'intérêt biologique de ces molécules avant et après l'introduction du groupement phosphate a été étudiée. (**Schéma 2**)

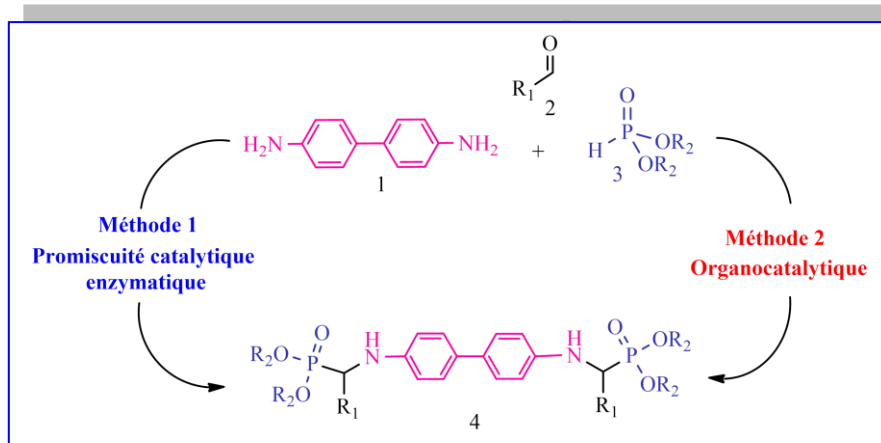


Schéma 2 : Stratégie de synthèse des phosphates α -aminophosphonates.

Les oxydes de phosphines tertiaires (OPTs) peuvent emporter une chiralité sur l'atome de phosphore en formant des composés *P*-chirogéniques.¹⁸ Ceci permet d'accéder aux nombreuses applications en organométallique, en fournissant des *P*-ligands utiles à la formation des complexes de métaux de transition.^{19,20} Dans notre recherche, nous voulons synthétiser une gamme d'oxydes α -aminophosphines tertiaires originaux sous forme diastéréoisomères (**4**), à partir du 1-oxo-1-H-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane (**3**) énantiopur intégré comme un nucléophile dans la réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields*. (**Schéma 3**)

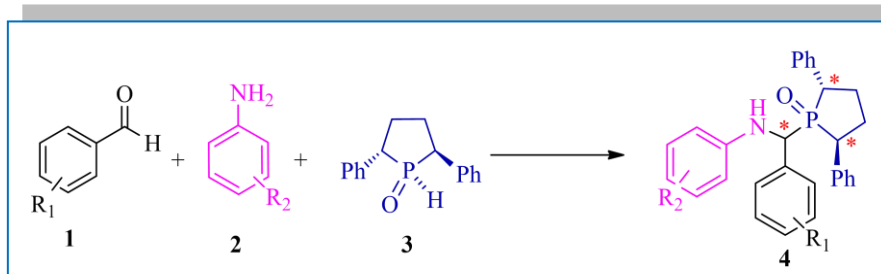


Schéma 3 : Synthèse des OPTs chiraux à partir des OPSs énantiopurs par la réaction de *Kabachnik-Fields*.

Dans cette thèse, plusieurs aspects de la chimie du phosphore sont discutés, en mettant l'accent sur certaines familles d'organophosphorés désignés à la base de leurs intérêts et utilités, nous avons centralisé nos efforts à la conception d'une inédite méthodologie de

¹⁸ Dutartre, M.; Bayardon, J.; & Juge, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45(20), 5771-5794.

¹⁹ Nayeri, S.; Jamali, S.; Pavlovskiy, V. V.; Porsev, V. V.; Evarestov, R. A.; Kisel, K. S.; Tunik, S. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, (39-40), 4350-4357

²⁰ Membrat, R.; Vasseur, A.; Moraleda, D.; Michaud-Chevallier, S.; Martinez, A.; Giordano, L.; Nuel, D. *RSC Adv.* **2019**, 9(65), 37825-37829.

synthèse, éco-compatible, propre, facilement réalisable, rentable et peu coûteuse, qui sert à la production des dérivés originaux bioactifs.

Ce manuscrit est constitué d'une introduction générale suivie de deux parties incluant un total de 6 chapitres, une conclusion générale, une partie expérimentale et une annexe :

La première partie est une mise au point bibliographique qui évoque le sujet de cette recherche, elle se compose de deux chapitres :

Le **chapitre I** « *Chimie d'organophosphorés: phosphates-phosphonates* », expose des généralités sur la chimie des organophosphorés et quelques familles des phosphates, des α -aminophosphonates et des bis α -aminophosphonates, en détaillant les différentes méthodes de préparation décrites dans la littérature, ainsi leurs utilité biologique et pharmacologique. Ce chapitre inclut aussi des rappels concis des activités biologiques examinées au cours de ce travail de thèse.

Le **chapitre II** « *Chimie verte : Réactions multi-composants, Promiscuité enzymatique, Organocatalyse.* » est consacré à la mise au point bibliographique sur les méthodes efficaces pour aboutir à des structures polyfonctionnelles, telles que, les réactions multi-composants, la promiscuité catalytique enzymatique et l'organocatalyse. En montrant les avantages de ces alternatives et leurs rôles dans la consolidation des principes de la chimie verte et du développement durable.

La seconde partie, intitulée « résultats et discussion » comporte une présentation des objectifs de la thèse, les résultats obtenus et les conclusions tirées. Elle est composée de quatre chapitres qui démontrent les résultats des travaux de recherche de cette thèse.

Le Chapitre III est intitulé « *Synthèse des bis α -aminophosphonates par promiscuité catalytique lipasique* ». L'effet des lipases est examiné pour la première fois dans la réaction double de *Kabachnik-Fields* pour accéder aux bis α -aminophosphonates diastéréosélectives, en étudiant plusieurs paramètres.

Le Chapitre IV intitulé « *Synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant un acide phospholonique chiral* », décrit pour la première fois ; la synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant l'acide phospholonique comme catalyseur chiral dans une réaction multi-composants. Les bis α -aminophosphonates synthétisés sont évalués *in vitro* pour déceler leurs

activités antifongique, antioxydant, et leurs capacités à l'inhibition des enzymes comme l'AChE, la BChE et la tyrosinase.

Le Chapitre V intitulé « *Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates* », concerne la synthèse de nouvelles structures par l'introduction de deux motifs phosphonate et phosphate dans la même molécule, cela se fait par deux réactions célèbres; la réaction de *Kabachnik-fields* qui permet la création des composés phosphonates, et la réaction d'*Atherton-Todd* qui peut accéder aux groupements phosphates en conduisant aux phosphates α -aminophosphonates. Les produits issus de cette synthèse sont évalués par une étude biologique.

Le dernier chapitre VI, intitulé « *Synthèse de nouvelles structures d'oxydes α -aminophosphines tertiaires* » développe une voie de synthèse facile pour accéder à des nouvelles molécules d'oxydes de phosphines tertiaires sous forme de deux diastéréoisomères, en utilisant (*R,R*) oxyde-*H*-phosphine cyclique préalablement synthétisé comme un excellent nucléophile dans une réaction multi-composants avec des conditions totalement verte.

Les protocoles expérimentaux, exposent les procédés expérimentaux de synthèse chimique et d'évaluation biologique développée au cours de ce travail.

Une conclusion générale réunit les résultats de cette thèse.

A la fin du manuscrit nous joignons des annexes portant des informations supplémentaires sur les études biologiques effectuées, les données complémentaires des analyses spectroscopiques et des rayons X.

Première partie

Etude

bibliographique

Chapitre I

*Chimie d'organophosphorés ;
phosphates,
aminophosphonates,
bis-aminophosphonates.*

Introduction

Les organophosphorés sont des composés organiques comportant au moins un atome de phosphore qui constitue un centre actif entouré par des atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et/ou par des groupements organiques ramifiés. Ils agissent par échanges cationiques ou par complexations et présentent une grande stabilité thermique.

Les composés d'organophosphorés occupent une place importante, où certains d'entre eux sont présents aux premières lignes servant à la création, la préservation et la complémentarité du cycle de la vie. D'autres participent aux développements de grandes industries.

En comparant l'abondance du phosphore avec le nombre des organophosphorés présents dans la nature, les chercheurs ont conclu qu'il existe un manque en substance d'organophosphorés portant des applications éventuelles dans divers domaines essentiels. De ce fait, nombreux projets de recherches sont dévoués à l'exploration des propriétés et des réactivités de ses composés, et à l'élaboration des analogues structuraux ou des nouvelles molécules qui miment les capacités des molécules naturelles ou qui développent d'autres pouvoirs.²¹

Dans ce premier chapitre, nous allons présenter un aperçu bibliographique sur la chimie du phosphore, ainsi que les différentes méthodes décrites pour accéder aux composés organophosphorés et leurs contribution dans notre vie.

I-1 Généralités sur les Organophosphorés

En **1811**, *Vauquelin* a déclaré la présence de lipide contenant du phosphore dans la graisse du cerveau, ceci a confirmé la même découverte annoncée auparavant par *Hensing* en **1719**.²² Plus tard en **1850**,²³ *Gobley* a isolé la même substance à partir des œufs, il l'a appelé *lécithine*, qui renvoie au jaune d'œuf en Grec. Actuellement, ce phospholipide commun de toutes les créatures vivantes est reconnu par la phosphatidylcholine, qui représente la découverte du premier composé organophosphoré. (*Figure 3*)

²¹ a) Vereshchagina, Y.A.; Ishmaeva, E. A.; & Zverev, V. V. *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, 74(4), 297; b) Quin, L. D. A guide to organophosphorus chemistry. *John Wiley & Sons*. **2000**.

²² Shurtleff, W.; Aoyagi, A. History of ADM (Archer Daniels Midland Co.) and the Andreas Family's Work with Soybeans and Soyfoods (1884-2020): Extensively Annotated Bibliography and Sourcebook. *Soyinfo Center*, **2020**, 285.

²³ Furse, S.; De Kroon, A. I. *Mol. Membr. Biol.*, **2015**, 32(4), 117-119.

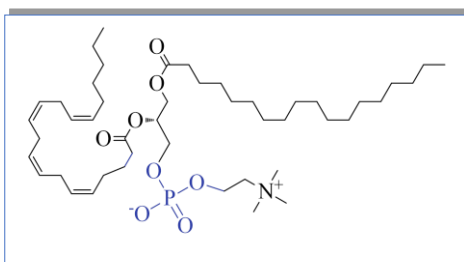


Figure 3 : Structure de la phosphatidylcholine.

La synthèse du premier organophosphoré a été réalisée en **1820** par *Lassaigne*,²⁴ qui a obtenu des phosphates d'alkyles brutes à travers une réaction d'estérification de l'acide phosphorique avec des alcools. En **1845**,²⁵ *Thenard* a pu synthétiser quelques dérivés de phosphines.

Par la suite, des majeurs découvertes sont achevées par *Michaelis*, *A. E. Arbuzov*, et plus tard par son fils *B. A. Arbuzov* qui ont dominés cet axe pendant de nombreuses années;²⁶ ils sont considérés comme les fondateurs de la chimie des organophosphorés. En effet, les progrès ont été assez rapides et une grande famille de composés organophosphorés apparaît. (**Figure 4**)

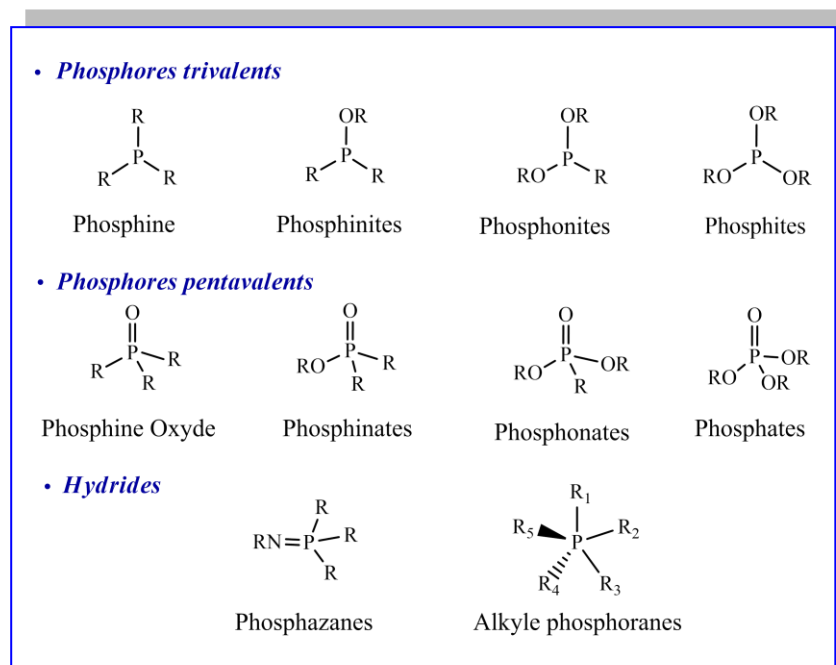


Figure 4 : Nomenclature des familles d'organophosphorés.

²⁴ a) Timperley, C.: Best synthetic methods: organophosphorus (V) chemistry. Newnes, **2014**, 12; b) Petroianu, G. A. *Pharmazie*, **2000**, 65(4), 306-311.

²⁵ Thenard, P. C. R. *Acad. Sci.*, **1845**, 21, 144-147.

²⁶ Lewis, D. E. *Bull. Hist. Chem.*, **2017**, 42(2), 112.

I-2 Applications des organophosphorés

Les organophosphorés préoccupent une place particulière dans la vie et se trouvent dans divers domaines: en médecine,²⁷ en agriculture,²⁸ et en industrie.²⁹ Ceci est due à la diversité structurelle des organophosphorés, parmi lesquelles on retrouve : les organophosphates, les α -aminophosphonates, les bis α -aminophosphonates et les oxydes de phosphines tertiaires.

I-2-1 Les organophosphates

Les organophosphates connus par les esters de phosphates ou les esters d'acides phosphoriques dont le phosphore est entièrement oxydé.³⁰ (Figure 5)

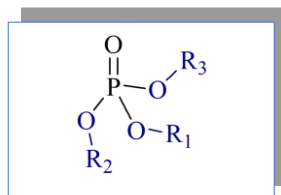


Figure 5 : Structure générale des phosphates.

On rencontre souvent les organophosphates dans la nature associée aux biomolécules. Ils servent à la conservation et la transmission de l'information génétique en s'introduisant dans la formation des nucléotides et l'assemblage de l'ADN et l'ARN.³¹ (Figure 6)

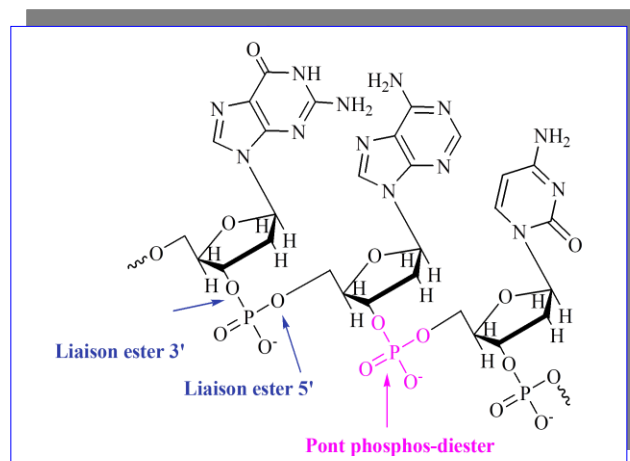


Figure 6 : Structure de l'acide ribonucléique (ARN).

²⁷ a) Smolen, J.; Small molecules and biologicals. *Z Rheumatol*, **2020**, 79, 221-222; b) Tunkia, L.; Kulharib, H.; Sistlaa, R.; Poojaa, D.; Pharmaceutical Applications of Dendrimers, *Elsevier*, **2019**, 1, 107; c) Geretti, E., Leonard, S. C., Dumont, N., Lee, H., Zheng, J., De Souza, R... & Nielsen, U. B., *Mol. Cancer Ther.*, **2015**, 14(9), 2060-2071.

²⁸ Mandal, S. K.. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, **2020**, 10(1), 70-72.

²⁹ a) Simón, L.; Paton, R. S. *J. Org. Chem*, **2015**, 80(5), 2756-2766; b) Gómez-SanJuan, A.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53(17), 2157-2159.

³⁰ Timperley, C. Best synthetic methods: organophosphorus (V) chemistry. *Newnes*, **2014**, 4, 365.

³¹ a) Doherty, E. A.; Doudna, J. A. *Annu. Rev. Bioph. Biom*, **2001**, 30(1), 457-475; b) Dickerson, R. E.; *Sci. Am*, **1983**, 249(6), 94-111; c) Watson, J. D.; Crick, F. H. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, **1953**, (18), 123-131.

Les organophosphates soutiennent aussi le stockage de l'énergie essentiel aux transformations biochimiques dans les liaisons phospho-anhydride, riche en énergie qui se forment entre les unités d'adénosine triphosphate (ATP) lors de sa dégradation en ADP et P_i .³² (Schéma 4)

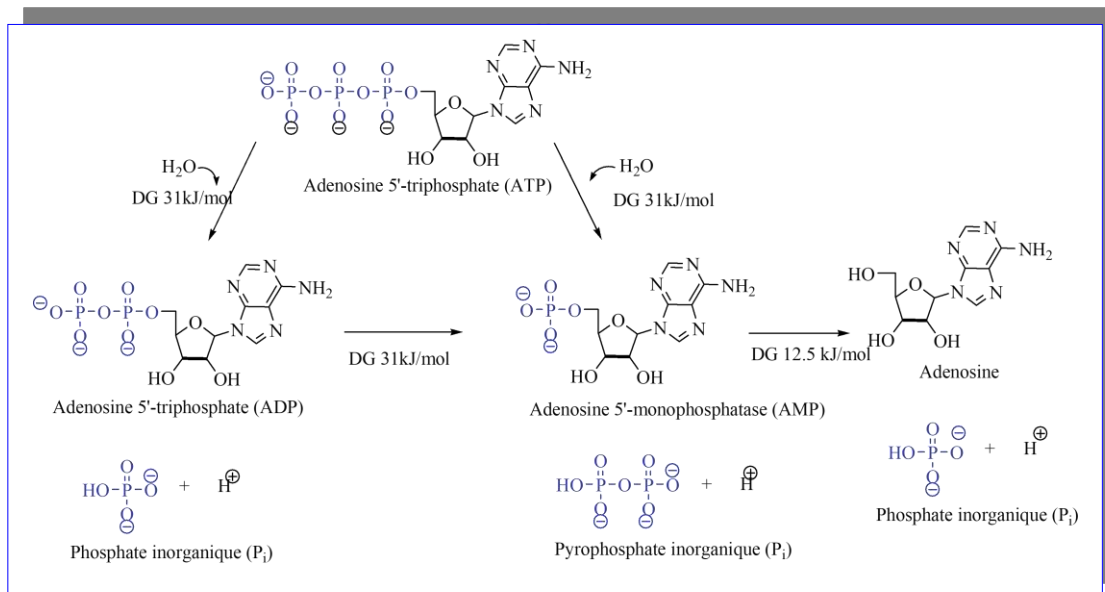


Schéma 4 : Métabolisme de l'adénosine triphosphate (ATP).

Les phosphates contribuent aussi à la fluidité membranaire aux processus de la signalisation cellulaire et à l'inhibition ou l'activation enzymatique par la phosphorylation des protéines.³³ Ils font aussi partie des métabolites produites par certaines créatures comme la *Guanitoxin* (GNT), la plus puissante neurotoxine naturelle synthétisée par les cyanobactéries d'eau douce qui provoquent une salivation excessive chez les mammifères.³⁴ (Figure 7)

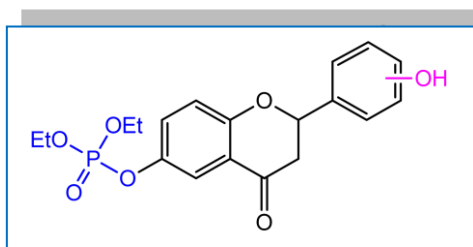


Figure 7 : Structure de la Guanitoxin (L'anatoxine-a (S)).

³² Müller, W. E.; Schröder, H. C.; Wang, X.; *Biochem*, **2019**, 41(4), 22-27.

³³ Mondal, D., Dutta, R., Banerjee, P., Mukherjee, D., Maiti, T. K., Sarkar, N., *Anal. Chem*, **2019**, 91(7), 4337-4345.

³⁴ Fiore, M. F., de Lima, S. T., Carmichael, W. W., McKinnie, S. M., Chekan, J. R., & Moore, B. S. *Harmful Algae*, **2020**, 92, 101737.

I-2-1-1 Utilité des organophosphates

▪ **En médecine :** Les phosphates mono et diesters sont des analogues aux phospholipides et aux acides gras naturels, qui présentent un intérêt significatif comme inhibiteurs d'enzymes et agents thérapeutiques.³⁵ (**Figure 8**)

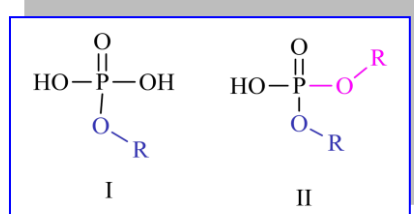


Figure 8 : Structures des monoesters et diesters phosphates.

▪ Le FTY720 ou *Gilenya*® (*Fingolimod*) (**I**) est un médicament immunomodulateur utilisé pour traiter la sclérose en plaques, son analogue phosphaté: le FTY720-phosphate (**II**) possède le même pouvoir curatif avec moins d'effets secondaires.³⁶ (**Figure 9**)

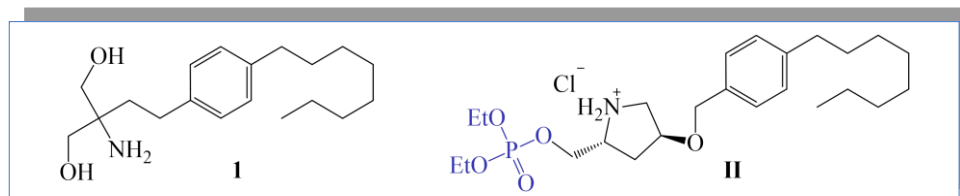


Figure 9 : Structure du *Gilenya*® et son analogue ester de phosphate.

L'introduction d'un groupe phosphoryle en position 7 du flavone augmente l'inhibition de cholestérol estérase.³⁷ (**Figure 10**)

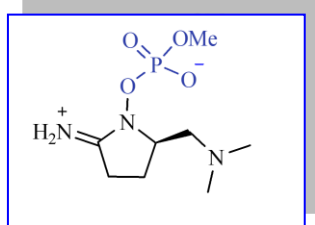


Figure 10 : Structure de flavone phosphate.

En industrie: Les monoesters du phosphate (**I**) sont appréciés en industrie pharmaceutique et dermo-cosmétique pour leurs qualités moussantes et détergentes, sans risques d'intoxication ou d'irritation de l'épiderme. Contrairement aux phosphates diester (**II**) qui sont peu solubles

³⁵ Fiore, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16(17), 3068-3086.

³⁶ a) Kiuchi, M.; Adachi, K.; Tomatsu, A.; Chino, M.; Takeda, S.; Tanaka, Y.; Tanaka, Y.; Yasuhiro, M.; Noriko, S.; Naoko, M.; Sugahara, K.; Chiba, K.. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 13(2), 425-432; b) Chiba, K., *Pharmacol. Ther.*, **2005**, 108(3), 308-319.

³⁷ Peng, G.; Du, Y.; Wei, Y.; Tang, J.; Peng, A. Y.; Rao, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9(7), 2530-2534.

dans l'eau, avec un pouvoir moussant plus faible.³⁸ Alors que, les tris (4-*tert*-butylphényl) phosphate aromatiques et aliphatiques sont des lubrifiants rénovés, tels que le phosphates tris (4-*tert*-butylphényle) (BTPP) ont été utilisé comme additifs anti-usure pour les moteurs d'avions et d'automobiles.³⁹ (Figure 11)

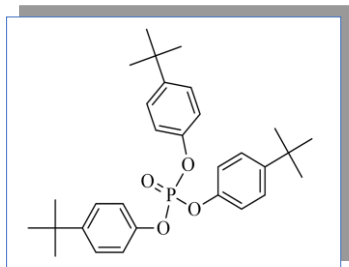


Figure 11: Structure du tri (4-*tert*-butylphényl) phosphate.

Grace à la stabilité des organophosphates en présence d'oxygène, le tri-*n* butyle phosphate, le tri (2-chloro-éthyle) phosphate, le tri (1-chloro-isopropyle) phosphate, le tri (1,3-dichloro-2-propyle) phosphate et le tri-phényl phosphate sont employés autant qu'additifs retardateurs de flammes et plastifiants principaux dans les textiles, les mousses de polyuréthane, les thermoplastiques, les résines, les polychlorures de vinyle et le caoutchouc.⁴⁰ Un nouveau ester de phosphate de magnésium, retardateur de flamme, est utilisé en revêtement ignifuge, intumescent et transparent du bois.⁴¹ (Figure 12)

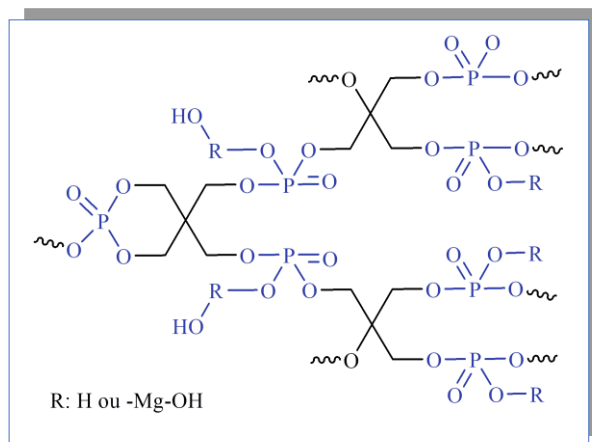


Figure 12 : Ester de phosphate de magnésium utilisé comme retardateur de flamme.

³⁸ Fütterer, T. J.; Hough, L. A.; Reiersen, R. L.; U.S. Patent No. 8, 263, 049. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, **2012**; b) Tsuyutani, S.; Shibata, K.; Aizawa, K.; Sakata, M.; Morishita, M.; U.S. Patent No. 6, 710,199. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, **2004**; c) Ueyama, N.; Nishimoto, Y. U.S. Patent No. 7,541,484. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, **2009**.

³⁹ Johnson, D. W.; Hils, J. E. *Lubricants*, **2013**, 1(4), 132-148.

⁴⁰ Stapleton, H.M.; Klosterhaus, S.; Eagle, S.; Fuh, J.; Meeker, J. D.; Blum, A.; Webster, T. F.; *Environ. Sci. Technol*, **2009**, 43, 7490–7495.

⁴¹ Yan, L.; Xu, Z.; Liu, D. *Prog. Org. Coat*, **2019**, 129, 327-337.

En Agriculture : Les pesticides organophosphates sont les plus utilisés en raison de leurs large spectre d'application, forte toxicité pour les insectes, et faible coût.⁴² En revanche, ils présentent un risque élevé d'intoxication par inhalation ce qui provoque une toxicité neurologique aiguë due principalement à l'inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase (AChE).⁴³ Ceux-ci nécessitent une certaines mesures de précaution lors de manipulation afin de préserver la santé humaine et la coexistence des autres êtres vivants. (**Figure 13**)

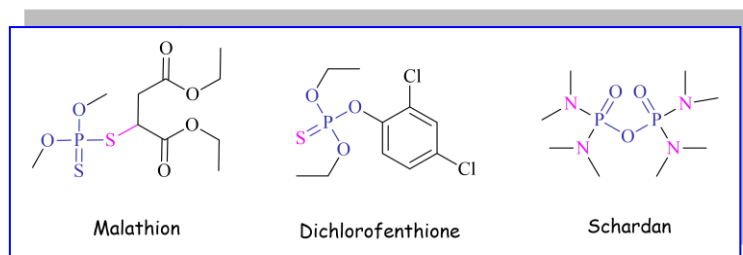


Figure 13 : Structures des pesticides organophosphates.

I-2-1-2 Méthodes d'accès aux organophosphates

Plusieurs méthodes sont développées pour la synthèse d'organophosphates, nous pouvons citer les exemples suivants:

I-2-1-2-1 Réaction d'estérification d'acide phosphorique

Une molécule d'acide phosphorique a été utilisée en présence d'alcool pour former un phosphate monoalkyl, dialkyl ou trialkyl d'ester.⁴⁴ (**Schéma 5**)

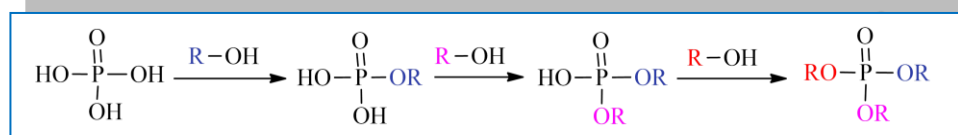


Schéma 5 : Synthèse des phosphates par estérification.

I-2-1-2-2 A partir d'oxychlorure de phosphore

Le Trichlorure de phosphore a réagit facilement avec un excès d'alcool pour donner des organophosphates monoalkyl, dialkyl ou trialkyl.⁴⁵ (**Schéma 6**)

⁴² Barr, D. B.; Bravo, R.; Weerasekera, G.; Caltabiano, L. M.; Whitehead Jr, R. D.; Olsson, A. O.; Caudill, S. P.; Schober, S. E.; Pirkle, J. L.; Sampson, E. J.; Jackson, R. J.; Needham, L. L. *Environ. Health Perspect*, **2004**, 112(2), 186-200.

⁴³ Therkorn, J.; Drewry III, D. G.; Tiburzi, O.; Astatke, M.; Young, C.; Rainwater-Lovett, K.. *Mil. Med*, **2020**, 185(3-4), e414-e421.

⁴⁴ a) Sun, Y., Fujimoto, C., Kagi, H., *Chem. Lett.*, **2020**, 49(X); b) Shen, L.; Leng, Y.; Wang, J.; Ren, X.; Wu, Y.; Mingjue, Z., Xu, Y, *Chinese. J. Catal*, **2010**, 31(2), 156-162.

⁴⁵ a) Xu, W.; Wang, G. *J. Appl. Polym. Sci*, **2015**, 132(30)

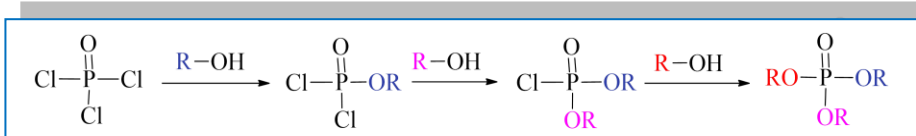


Schéma 6 : Synthèse de phosphate à partir d'oxychlorure de phosphore.

I-2-1-2-3 Réaction d'Atherton –Todd

La réaction d'Atherton-Todd est l'une des réactions typiques pour la synthèse des organophosphates.⁴⁶ C'est une voie d'oxydation des dialkyl H-phosphonates en phosphates en présence de triéthylamine (Et₃N), du tétrachlorure de carbone (CCl₄) et d'un nucléophile, tels que : les alcools, les amines, les azides, les cyanures et les thiocyanures.⁴⁷

▪ Une phosphorylation des phénols avec dibenzène de phosphite peut s'effectuer selon la réaction d'Atherton-Todd, en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) et du 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans l'acétonitrile à -10 ° C, ce qui a permis d'obtenir le tribenzène de phosphate avec un bon rendement dans 45 minutes.⁴⁸ (Schéma 7)

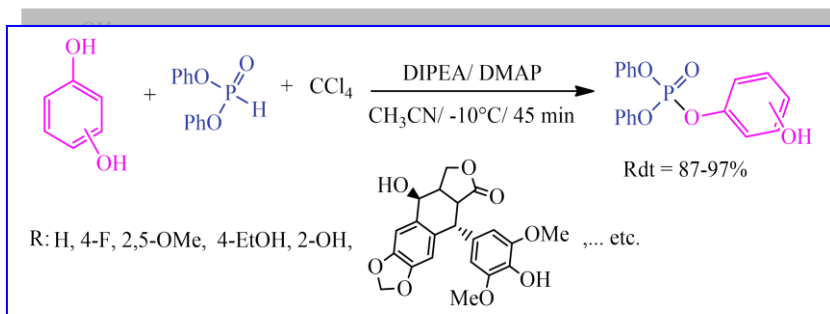


Schéma 7 : Synthèse de tribenzène de phosphate par réaction d'Atherton-Todd.

▪ Les (*Z*, *E*)-éthyl 3-(diéthoxy-phosphoryloxy) but-2-énoate sont préparés par une efficace méthode de phosphorylation de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétylacétone en présence de diphenylphosphite et tétrachlorure de carbone, en milieu alcalin aqueux et chlorure de triéthyl butylammonium (TEBAC) de 0 à 15°C pendant 3 h. Le produit désiré a été obtenu sous forme d'un mélange d'isomères (*Z*, *E*) avec un rapport de (75:25) et (85:15).⁴⁹ (Schéma 8)

⁴⁶ a) Atherton, F. R.; Openshaw, H. T.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, **1945**, 174, 660-663; b) Atherton, F. R.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, **1947**, 129, 674-678; c) Troev, K. D.; Chemistry and application of H-phosphonates. *Elsevier*, **2006**, 3, 39.

⁴⁷ a) Krutikov, V. I.; Erkin, A. V.; Krutikova, V. V. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2012**, 82(5), 822-826; b) Shi, E.; Pei, C. *Synth.*, **2004**, (18), 2995-2998

⁴⁸ Silverberg, L. J.; Dillon, J. L.; Vemishetti, P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37(6), 771-774.

⁴⁹ Kirakosyan, V. G.; Minasyan, G. H.; Hakobyan, V. S.; Injikyan, M. H. *Russ. J. Gen. Chem*, **2012**, (82)12, 2007-2008.

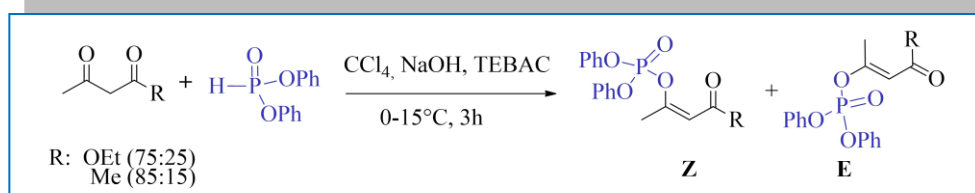


Schéma 8 : Synthèse de (Z, E) (diéthoxy-phosphoryloxy) but-2-énoate.

Des dioléylarylyphosphates sont des analogues des lipides cationiques. Ils ont été synthétisés selon la réaction d'*Atherton-Todd* avec un excellent rendement, par la condensation de 4-hydroxy-benzaldéhyde et le dioléylphosphite (**A**). La réaction a été effectuée en présence de trichloro bromométhane (CBrCl_3) et du *N,N*-Diisopropylethylamine (DIPEA).⁵⁰ (**Schéma 9**)

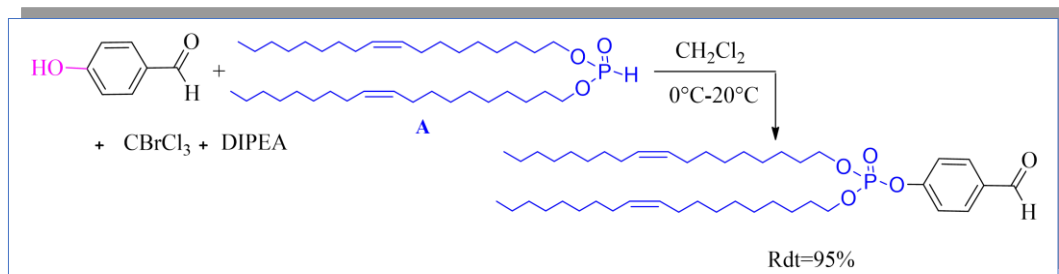


Schéma 9 : Synthèse de dérivé de dioléylarylyphosphate par réaction d'*Atherton-Todd*.

❖ Mécanisme de la réaction d'*Atherton-Todd*

Todd et al.,^{47(a)} ont proposé deux mécanismes basés sur deux étapes pour décrire leurs résultats. Le mécanisme **A** suggère que l'intermédiaire formé est un dialcyle de trichlorophosphate, et le deuxième mécanisme **B** suppose la formation de dialcyle de chlorophosphate. (**Schéma 10**)

Ils ont opté pour le mécanisme **A** en raison de la similitude de la première et la deuxième étape avec les réactions de *Reimer-Tiemann*,⁵¹ et celle d'*Haloforme*,⁵² mais avec l'impossibilité de phosphorylation de l'éthanol. Dans leur second travail,^{47(b)} ils sont revenus au mécanisme **B**, car ils ont trouvé que la vitesse de la réaction augmente en utilisant le bromotrichlorométhane (CBrCl_3) au lieu du CCl_3 , où l'attaque de nucléophile était plus facile, et la phosphorylation de l'alcool dans ce cas était effectuée avec succès

⁵⁰ Le Corre, S. S. ; Belmadi, N. ; Berchel, M. ; Le Gall, T. ; Haelters, J. P. ; Lehn, P. ; Tristan, M. ; Jaffrès, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13(4), 1122-1132.

⁵¹ Reimer, K.; Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, 9(1), 824-828.

⁵² Fuson, R. C.; Bull, B. A. *Chem. Rev.* **1934**, 15(3), 275-309.

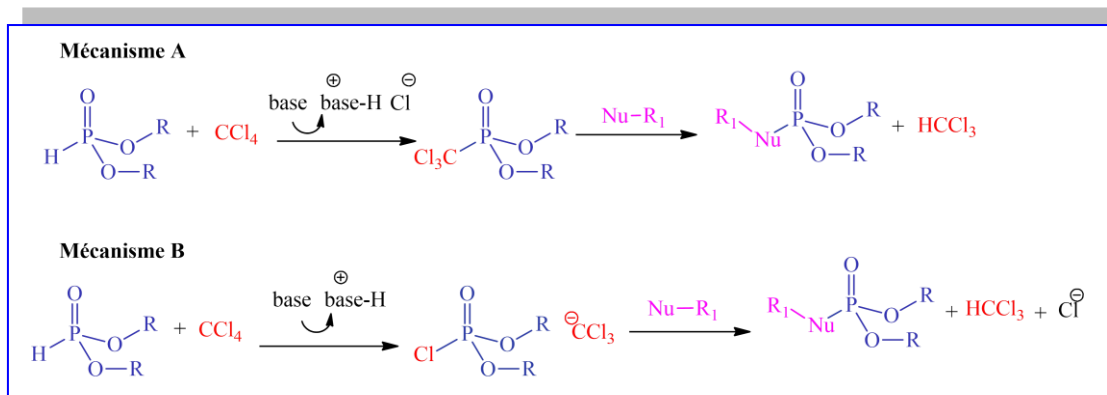


Schéma 10 : Mécanismes possibles pour la réaction d'Atherton-Todd.

Le suivi de la réaction avec la chromatographie en phase gazeuse (CPG), en utilisant l'hydruure de sodium NaH comme base, montre l'obtention du dialkylphosphite de sodium,⁵³ et le remplacement du CCl₄ par des composés chlorofluorocarbonés qui réduit la réactivité, ils ont pu aussi caractériser les intermédiaires de chloro bromophosphates par la RMN ³¹P,⁵⁴ ces conclusions soutiennent ainsi le mécanisme **B**. L'étude d'influence du milieu réactionnel suivi par spectroscopie RMN du phosphore ³¹P, montre que les réactions sont moins stables en milieux acide et qu'elles doivent être exécutées sous des conditions basiques.⁵⁵

I-2-2 Les organophosphonates

Dans la plus part des composés organophosphorés le phosphore se trouve dans son état d'oxydation le plus élevé du phosphate (**I**), ou la substitution d'un atome d'oxygène par un méthylène fournit le phosphonate correspondant (**II**). (**Figure 14**)

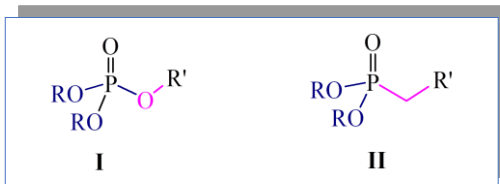


Figure 14 : Structure de phosphate/phosphonate correspondant.

Les composés qui contiennent des phosphonates sont actifs, plus stables et plus lipophiles, ce qui empêche leur hydrolyse par les phosphatases. Ces deux dérivés ont des propriétés chimiques et biologiques différentes, ce qui leurs confèrent des applications biologiques et pharmacologiques importantes.⁵⁶

⁵³ Kong, A.; Engel, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58(12), 3671-3672.

⁵⁴ Troev, K.; Kirilov, E. M. G.; Roundhill, D. M. *Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63(4), 1284-1285.

⁵⁵ Tömösközi, I.; Gács-Baitz, E.; Ötvös, L. *Tetrahedron*, **1995**, 51(24), 6797-6804.

⁵⁶ Engel, R. *Chem. Rev.*, **1977**, 77(3), 349-367.

I-2-2-1 Utilités des phosphonates

Les phosphonates sont extraites des animaux aquatiques, terrestres et des microorganismes. En fonction de la structure moléculaire, ils ont des applications très répandues en médecine, en industrie, et en agriculture. Les plus importants dérivés de phosphonates sont:

- Les *α -hydroxyphosphonates* sont des analogues structuraux des acides α -hydroxyphosphoniques,⁵⁷ ils peuvent agir comme inhibiteurs enzymatiques,⁵⁸ en plus de leurs activités biologiques intéressantes. On retrouve l' α -hydroxyphosphonates (**I**) qui montre une activité antibactérienne et anti-oxydante,⁵⁹ tandis que le composé (**II**) est décrit comme antifongique.⁶⁰ (**Figure 15**).

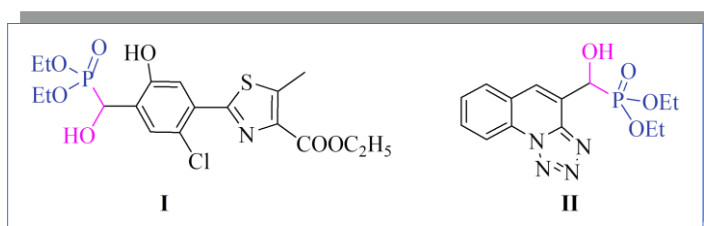


Figure 15 : Structures d' α -hydroxyphosphonates possèdent des activités biologiques.

- Les *α -aminophosphonates* (**I**) et les *α -amidophosphonates* (**II**), analogues structuraux des acides aminés qui possèdent des propriétés biologiques et biochimiques intéressantes.⁶¹ Ces dérivés ont de nombreuses applications en tant qu'analogues de peptides,⁶² agents antibiotiques,⁶³ anticonvulsants,⁶⁴ et antiprolifératifs.⁶⁵ (**Figure 16**)

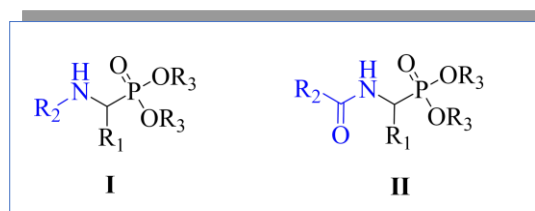


Figure 16 : Structures générales d' α -aminophosphonates et α -amidophosphonates.

⁵⁷ a) Samanta, S.; Zhao, C. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(23), 7442-7443; b) Kim, D. Y.; Wiemer, D. F.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(14), 2803-2805.

⁵⁸ Tao, M.; Bihovsky, R.; Wells, G. J.; Mallamo, J. P., *J. Med. Chem.* **1998**, 41(20), 3912-3916.

⁵⁹ Sampath, C., Naga Raju, C., & Venkata Rao, C., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2016**, 191(1), 95-99.

⁶⁰ Kategaonkar, A.; Pokalwar, R. U.; Sonar, S. S.; Gawali, V. U.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Eur. j. Med. Chem.* **2010**, 45(3), 1128-1132.

⁶¹ Sabbaghzadeh, R.; *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2019**, 4(3), 47-50.

⁶² a) Assenov, B.; Pechlivanova, D.; Dzhambazova, E.; Peneva, P.; Todorov, P. *Protein Pept. Lett.* **2020**; b) Todorov, P.; Peneva, P.; Tchekalarova, J.; Rangelov, M.; Georgieva, S.; Todorova, N. *Amino Acids*, **2019**, 51(10-12), 1527-1545.

⁶³ Poola, S.; Nagaripati, S.; Tellamekala, S.; Chinthu, V.; Kotha, P.; Yagani, J. R.; Cirandur, S. R. *Synthetic Communications*, **2020**, 50(17), 2655-2672.

⁶⁴ Todorov, P.; Peneva, P.; Tchekalarova, J.; Rangelov, M.; Georgieva, S.; Todorova, N. *Amino Acids*, **2019**, 51(10-12), 1527-1545.

⁶⁵ Kraicheva, I.; Tsacheva, I.; Vodenicharova, E.; Tashev, E.; Tosheva, T... *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20(1), 117-124.

▪ Les **bis α -aminophosphonates** présentent des activités biologiques importantes, telles que : le composé **(I)** possède une activité antifongique,⁶⁶ et le composé **(II)** montre une activité antiproliférative sélective.⁶⁷ (**Figure 17**) Dans l'industrie, ils sont utilisés dans l'extraction des métaux ou comme monomères dans la préparation des composés macrocycliques ou encore comme polymères porteurs de phosphonates et d'amines.⁶⁸

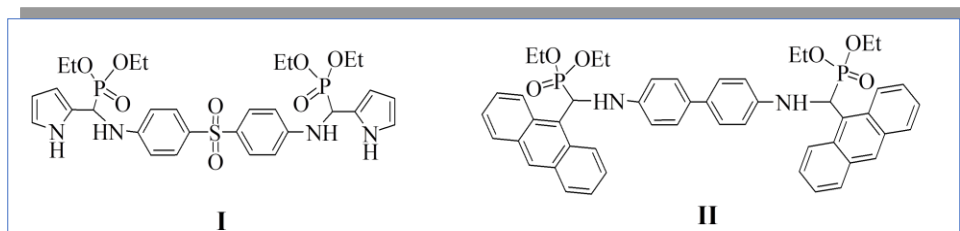


Figure 17 : Structures de bis α -aminophosphonates ayant activités biologiques.

▪ Les **α -acyloxyphosphonates** sont des composés récemment synthétisés, ils ont montré des activités biologiques intéressantes comme insecticides **(I)**,⁶⁹ herbicides **(II)**,⁷⁰ y compris aussi l'activité cytotoxique. (**Figure 18**)

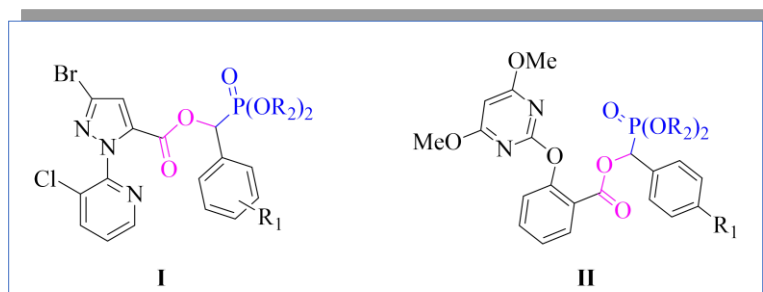


Figure 18: Structures d' α -acyloxyphosphonates biologiquement actifs.

▪ Les **phosphoramidates** contiennent une liaison P-N, ils sont utilisés autant que médicament, comme le sofosbuvir **(I)** qui traite l'hépatite C,⁷¹ et l'Evofosfamide (TH-302) **(II)**, qui fait l'objet des essais cliniques anticancéreux.⁷² En agriculture, le produit **(III)** est décrit comme régulateur de croissance des plantes et un insecticide.⁷³ (**Figure 19**)

⁶⁶ Devineni, S. R. ; Doddaga, S. ; Donka, R. ; Chamarthi, N. R. *Chin. Chem. Lett*, **2013**, 24(8), 759-763.

⁶⁷ Kraicheva, I.; Vodenicharova, E.; Tashev, E.; Tosheva, T.; Tsacheva, I.; Troev, K.. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*, **2012**, 187(5), 660-667.

⁶⁸ Youcai, L. U.; Zhang, Z.; Yanling, L. I.; Wuping, L. I. A. O. *J. Rare Earths*, **2017**, 35(1), 34-40 ;

⁶⁹ Wang, W.; Wang, L. P.; Ning, B. K.; Mao, M. Z.; Xue, C.; Wang, H. Y. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2016**, 191(10), 1362-1367.

⁷⁰ Jin, C.; He, H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2011**, 186(7), 1397-1403.

⁷¹ Charlton, M.; Gane, E.; Manns, M. P.; Brown, Jr, R. S.; Curry, M. P.; Kwo, P. Y.; McHutchison, J. G. *Gastroenterology*, **2015**, 148(1), 108-117.

⁷² a) Haynes, J., McKee, T. D., Haller, A., Wang, Ur Metser, David, A. J., Myles, S., Vines, D. C. *Clin. Cancer Res.*, **2018**, 24(9), 2116-2127; b) Pourmorteza, M., Rahman, Z. U., & Young, M., *Anticancer Drugs*, **2016**, 27(8), 723-725.

⁷³ Oliveira, F. M. ; Barbosa, L. C. A. ; Teixeira, R. R. ; Demuner, A. J. ; Maltha, C. R. Á. ; Picanço, M. C. ; de Paula, V. F. J. *Pestic. Sci.*, **2012**, 37(1), 85-88, 2012

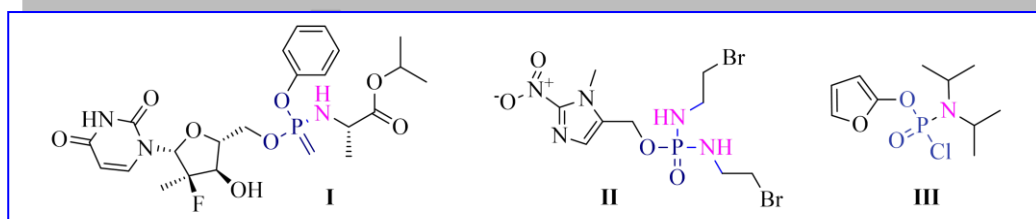


Figure 19 : Structures des phosphoramidates ayant des activités biologiques.

▪ **L'acide oxirane phosphonique** commercialisé sous le nom *Fosfomicine trométamol*[®] ou *Monuril*[®], est un antibiotique urinaire à large spectre, produit par certaines espèces de *Streptomyces*. Il a été synthétisé pour la première fois en **1970** comme il peut être prescrit aux femmes enceintes selon certaines études,⁷⁴ contrairement aux autres antibiotiques. (Figure 20)

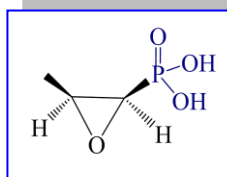


Figure 20 : Structure de la Fosfomicine trométamol[®].

▪ **Les dérivés aryles sulfonamidométhyl phosphonates** sont utilisés comme inhibiteurs de corrosion.⁷⁵ (Figure 21)

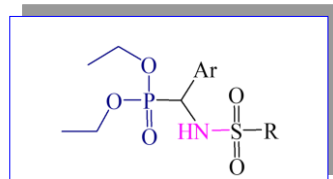


Figure 21 : Structure des aryles sulfonamidométhyl phosphonates.

I-2-2-2 Réactivité des organophosphonates

En terme de réactivité, les phosphonates donnent lieu à des réactions diverses qui permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités. Par exemple, les β -cétophosphonates sont très utiles pour la synthèse des cétones α , β -insaturées en employant la réaction de *HornerWadsworth–Emmons* (HWE),⁷⁶ ainsi que leurs réductions qui peuvent conduire aux β -hydroxyphosphonates énantiomériquement purs.⁷⁷

Les composés contenant le motif phosphonate jouent un rôle primordial dans la synthèse

⁷⁴ a) Randi, B. A.; da Silva, V. P; Antibiotic and Antifungal Therapies During Leukemia Treatment in Pregnancy. In *Chemotherapy and Pharmacology for Leukemia in Pregnancy*, Springer, Cham, **2021**, 113 ; b) Philipps, W.; Fietz, A. K.; Meixner, K.; Bluhmki, T.; Meister, R.; Schaefer, C.; Padberg, S. *Infection*, **2020**, 48(1), 57-64.

⁷⁵ Verma, C., Singh, A., Pallikonda, G., Chakravarty, M., Quraishi, M. A., Bahadur, I., & Ebenso, E. E., *J. Mol. Liq.*, **2015**, 209, 306-319.

⁷⁶ Wadsworth, W. S., & Emmons, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83(7), 1733-1738.

⁷⁷ Ordóñez, M., Lagunas-Rivera, S., Hernández-Núñez, E., & Labastida-Galván, V., *Molecules*, **2010**, 15(3), 1291-1301.

asymétrique autant qu'organocatalyseurs ou ligands dans des complexes très performants. Le (2*S*)-pyrrolidin-2-ylphosphonate (**I**) et l'acide (2*S*)-pyrrolidin-2-ylphosphonique (**II**) analogues chiraux de la *D*-proline, sont utilisés dans la réaction d'aldolisation asymétrique.⁷⁸ (**Figure 22**)

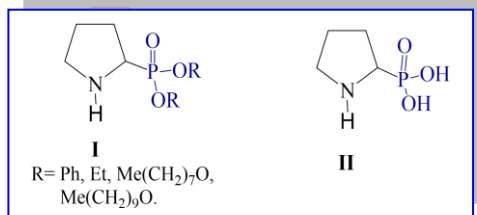


Figure 22 : Structure de pyrrolidinylphosphorés utilisés comme catalyseurs asymétriques.

I-2-2-3 Méthodes d'accès aux organophosphonates

Plusieurs approches ont été décrites dans la littérature en se basant sur les réactions les plus célèbres pour introduire les groupements phosphonates. Parmi celles-ci les plus connues sont:

I-2-2-3-1 Réaction de Michaelis-Becker

En **1897**, *Michaelis et Becker* ont fait réagir une base dans un solvant anhydre avec le diéthylphosphite (DEP) pour enrichir leur caractère nucléophile, qui attaque ensuite l'halogénure d'alkyle en conduisant aux phosphonates.⁷⁹ (**Schéma 11**)

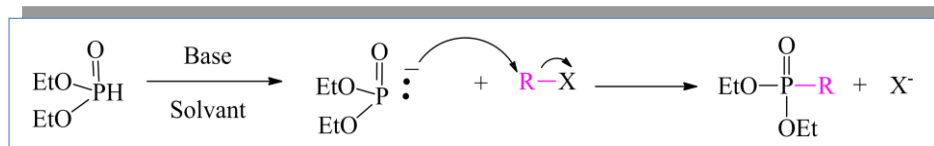


Schéma 11 : Synthèse des phosphonates par réaction de Michaelis-Becker.

I-2-2-3-2 Réaction de Michaelis-Arbuzov

En **1906**, *Michaelis-Arbuzov* a développé une réaction entre un trialkylphosphite (**I**) et un halogénure d'alkyle (**II**) à reflux, conduisant aux phosphonates (**III**).⁸⁰ (**Schéma 12**)

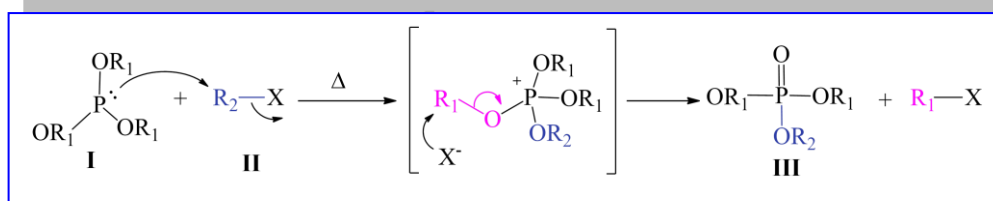


Schéma 12 : Synthèse des phosphonates par réaction de Michaelis-Arbuzov.

⁷⁸ Dinér, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4(11), 2091-2096.

⁷⁹ a) Michaelis, A.; Kaehne, R.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31 (1), 1048-1055; b) Michaelis, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1897**, 30, 1003.

⁸⁰ a) Arbuzov, A. E. J. *Russ. J. Phys. Chem. A*, **1910**, 42 395, 549; b) Arbuzov, A. E. J. *Russ. J. Phys. Chem. A*, **1906**, 38, 687.

I-2-2-3-3 Réaction d'Abramov

La réaction d'Abramov permet d'obtenir les α -hydroxyphosphonates (**III**) par la condensation d'un trialkylphosphite (**I**) avec un dérivé carbonylé (**II**).⁸¹ (Schéma 13).

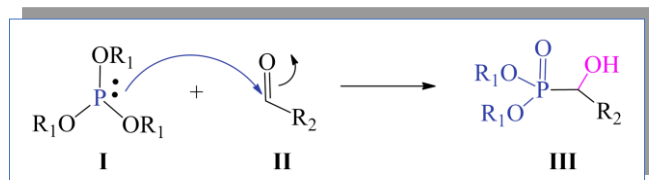


Schéma 13 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction d'Abramov.

I-2-2-3-4 Réaction de Pudovik

Pudovik a réussi d'établir une voie de synthèse d' α -hydroxyphosphonates (**III**) par l'addition d'un dialkylphosphite (**I**) à un dérivé carbonyle (**II**) en présence d'une base ou d'un catalyseur.⁸² (Schéma 14)

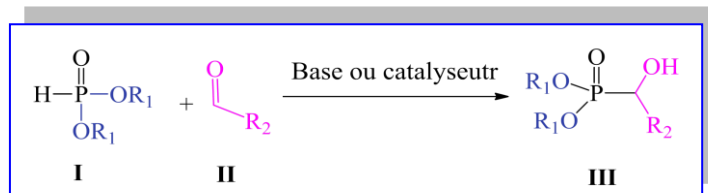


Schéma 14 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction de Pudovik.

Le même auteur a pu ensuite accéder aux α -aminophosphonates par la condensation de dialkylphosphite avec une imine sous forme base de Schiff, en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur.⁸³(Schéma 15)

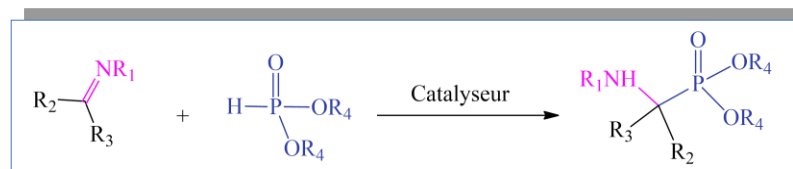


Schéma 15 : Synthèse des α -aminophosphonates par réaction de Pudovik.

I-2-2-3-5 Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de Kabachnik-Fields est connue par l'addition phospho-Mannich. C'est une réaction multi-composants qui permet de synthétiser des α -aminophosphonates par ondensation en *one pot* d'un aldéhyde aromatique, d'une aniline et un dialkylphosphite.⁸⁴ (Schéma 16)

⁸¹ a) Abramov, V. S. *Zh. Obshch. Khim.*, **1952**, 22, 647-652; b) Abramov, W. S.,; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1950**, 73, 487-489.

⁸² Pudovik, A. N.; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1950**, 73, 499-502.

⁸³ a) Pudovik, A. N.; Grishina, O. N.; *Zh. Obshch. Khim.*, **1953**, 23, 267-275; b) Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1952**, 83, 865-869.

⁸⁴ a) Kabachnik, M. I., *Izvestiia Akademii nauk SSSR*, **1953**, 6, 1126-1128; b) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *In Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1952**, 83, 689-692; c) Fields, E. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74(6), 1528-1531.

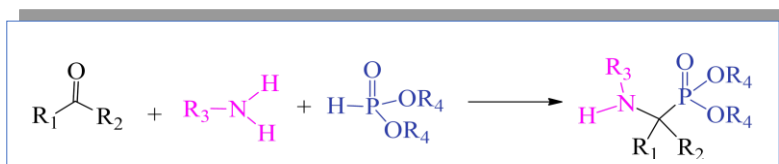


Schéma 16 : Synthèse des α -aminophosphonates par réaction de Kabachnik-Fields.

I-2-2-4 Dégradation des phosphonates

Les phosphonates présentent une grande stabilité, leurs dégradation suit trois voies:

- La biodégradation à travers des microorganismes avec clivage de la liaison C-P tel que le phosphore résultant est métabolisé,⁸⁵ ou par d'autres procédés comme l'adsorption,⁸⁶ la volatilisation, l'évaporation...etc.⁸⁷
- La photodégradation dans l'eau est possible et elle dépend de sa composition et son pH.⁸⁸
- La dégradation chimique nécessite des conditions rigoureuses à cause de la grande stabilité des phosphonates.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux organophosphonates, particulièrement à la synthèse des α -aminophosphonates et des bis α -aminophosphonates provenant de la réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields*.

I-2-2-5 Les α -aminophosphonates

Au 19^{ème} siècle, l'exploration des aminophosphorés a été lancée par *Liebig*⁸⁹ et *Stokes*⁹⁰ qui ont pu caractériser les imidopolyphosphates et polyphosphazènes à liaisons multiples.⁹¹ C'était le pas de départ vers la détermination des aminophosphorés qui sont devenus une importante classe des organophosphorés.⁹²

Les aminophosphonates sont des analogues structuraux et bioisostères des acides aminés naturels, dont la fraction carboxylique de ces derniers (**I**) est substituée par un radical phosphonate (**II**), ce qui leur confère d'innombrables applications biologiques et industrielles.⁹³ (*Figure 23*)

⁸⁵ Horiguchi, M.; Kandatsu, M. *Nature*, **1959**, 184(4690), 901-902.

⁸⁶ Tsezos, M.; Wang, X. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1991**, 50(4), 507-521.

⁸⁷ Schwarzenbach, R. P.; Gschwend, P. M.; Imboden, D. M., *Environmental Organic Chemistry*. John Wiley & Sons. **2005**

⁸⁸ Dragus, A.; Ristoiu, D., The Impact of the Herbicide Glyphosate on Water Sources, *Studia UBB, Ambientum*, **2015**, 60.

⁸⁹ Lassaigne, J. L. *Justus Liebig. Ann. Chem.*, **1820**, 3, 294.

⁹⁰ Stokes, H. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1893**, 15, 198-214.

⁹¹ Corbridge, D.E.C., *Phosphorus: chemistry, biochemistry and technology*. CRC press, **2013**, 4.

⁹² Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54(17), 5955-5980.

⁹³ a) Zhang, B. ; Hu, X. T. ; Zhou, K. M. ; Yang, Y. S. ; Zhu, H. L. *Bioorg. Chem.*, **2020**, 102, 104096; b) Bera, K.; Namboothiri, I. N. *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, 3(12), 1234-1260.

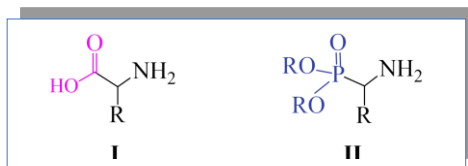


Figure 23 : Structure d'acide aminé (I) et son analogue α -aminophosphonate (II).

I-2-2-5-1 Utilité des α -aminophosphonates

Les α -aminophosphonates renferment différents squelettes dotés de pouvoirs pharmacologiques. Par exemple, le composé (I) est un antibactérien,⁹⁴ le composé (II) est décrit comme antiviral et anti-inflammatoire,⁹⁵ et le composé (III) possède une activité antioxydants et anti-cancéreuse.⁹⁶ (Figure 24)

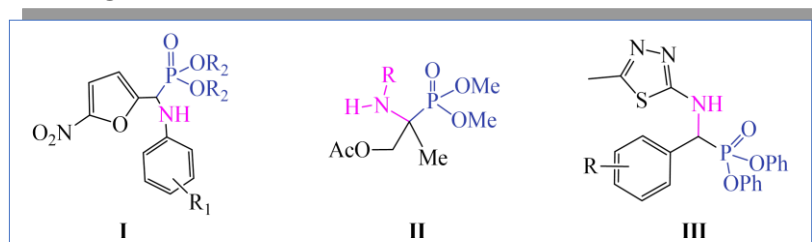


Figure 24 : Structures des α -aminophosphonates bioactifs.

I-2-2-5-2 Méthode d'accès aux α -aminophosphonates par réaction de Kabachnik-Fields

La synthèse des α -aminophosphonates a été beaucoup décrite selon la réaction de Kabachnik Fields (K-F), en utilisant différents catalyseurs de type acide de Lewis et d'autres. Nous citerons ici quelques exemples:

a. En présence d'acide acétique

Dans cet exemple, l'acide acétique a été utilisé à la fois comme solvant et catalyseur, pour préparer des α -aminophosphonates à partir du benzaldéhyde, d'une aniline et de triphénylphosphite. Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements.⁹⁷ (Schéma 17)

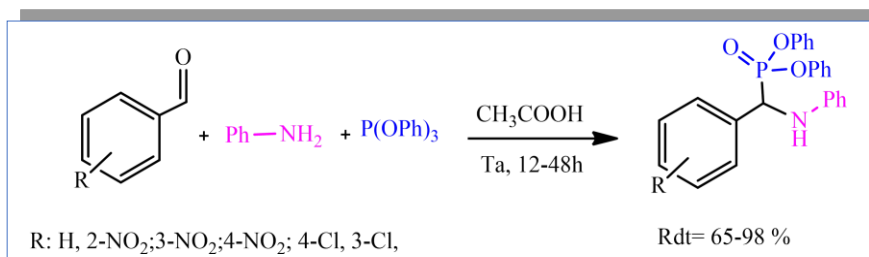


Schéma 17 : Synthèse d' α -aminophosphonates en utilisant d'acide acétique.

⁹⁴ Lewkowski, J.; Morawska, M.; & Kowalczyk, A., *Chem. Pap.*, **2019**, 73(2), 365-374.

⁹⁵ Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cazares-Carreño, O., González-Morales, A., de Jesús, B. F., López-Castillo, M.; & Ordóñez, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27(12), 2376-2386.

⁹⁶ Azaam, M. M.; Kenawy, E. R.; El-din, A. S. B.; Khamis, A. A., & El-Magd, M. A., *J. Saudi Chem. Soc.*, **2018**, 22(1), 34-41.

⁹⁷ Rostamizadeh, M.; Maghsodlou, M.T.; Hazeri, N., Habibi-khorassani, S.M.; Keishams, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*, **2011**, 186(2), pp.334-337.

b. En présence d'un acide de Lewis

Les acides de *Lewis* sont largement utilisés dans la réaction de *K-F*.⁹⁸ Notre équipe a synthétisé une série d' α -aminophosphonates par la condensation d'un aldéhyde aromatique, une aniline et le diéthylphosphite, en présence de 5 mol% $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur. Les α -aminophosphonates désirés sont obtenus sans solvant avec d'excellents rendements (92-98%) dans seulement 10 ou 20 min.⁹⁹ (*Schéma 18*)

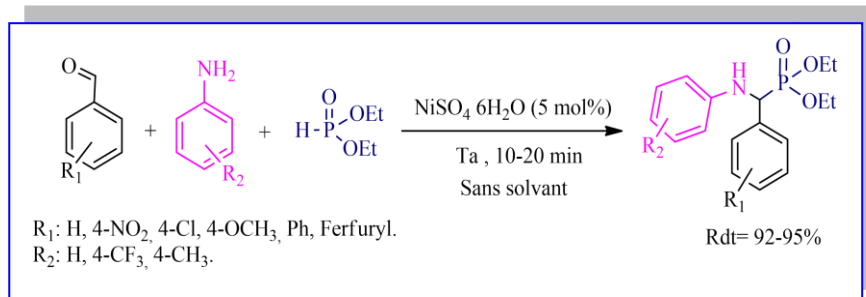


Schéma 18 : Synthèse des α -aminophosphonates en utilisant d'un acide de Lewis.

c. En présence d'une lipase

Récemment, une autre approche a été développée par notre équipe pour la préparation des α -aminophosphonates en utilisant la promiscuité catalytique lipasique en présence de la *CAL-B*, à température ambiante et sans solvant, cette nouvelle méthodologie a permis d'obtenir une série de produits avec de bon rendements en 24 h.¹⁰⁰ (*Schéma 19*)

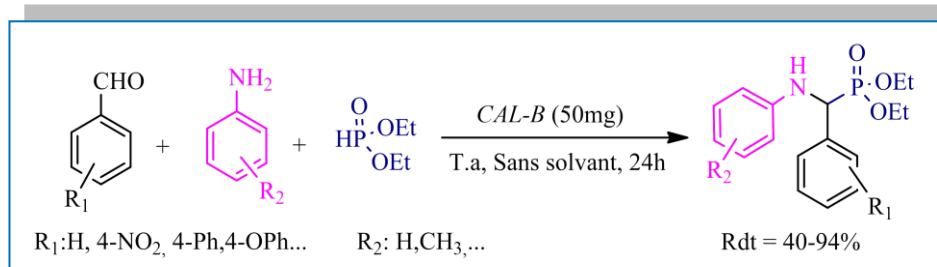


Schéma 19 : Synthèse des α -aminophosphonates en présence de la *CAL-B*.

d. Sous Micro-ondes

La synthèse des aryl- α -aminophosphonates a été réalisée sous irradiation micro-ondes sans catalyseur et sans solvant pendant 15 minutes, par condensation du benzhydramine avec différents aldéhydes aromatiques et le dialkylphosphite.¹⁰¹ (*Schéma 20*)

⁹⁸ a) réf: 6; b) Doye, S.; *Synlett*, **2004**, 2004(10), 1653-1672; c) Chandrasekhar, S.; Prakash, S.; Jaya Jagadeshwar, K. *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42(32), 5561-5563; d) Laschat, S., & Kunz, H. *Synthesis*, **1992**, (01/02), 90-95.

⁹⁹ Guezane Lakoud, S.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouiouche, L. *Res. Chem. Intermed*, **2016**, 42(5), 4403-4415.

¹⁰⁰ Guezane Lakoud, S.; Toffano, M.; Aribi-Zouiouche, L. *Heteroat. Chem.*, **2017**, 28(6), e21408.

¹⁰¹ Hudson, H. R.; Tajti, Á.; Bálint, E.; Czugler, M.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. *Synth. Commun*, **2020**, 50(10), 1446-1455.

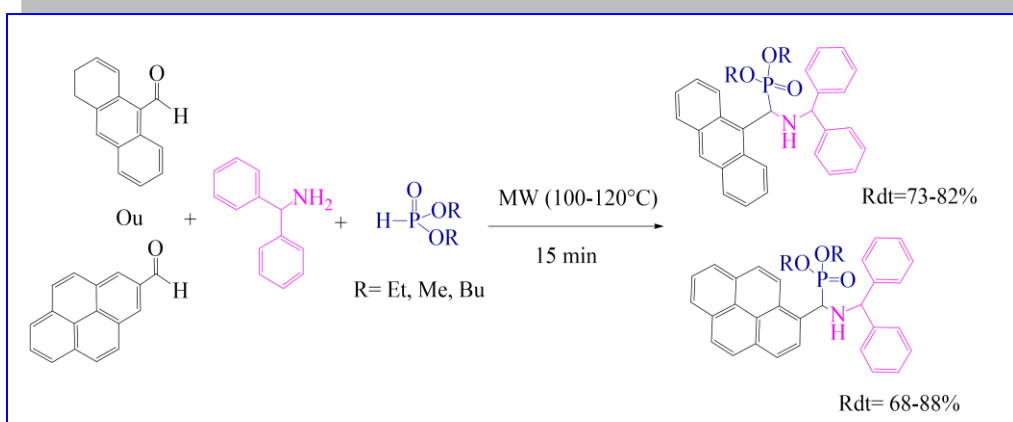


Schéma 20 : Synthèse des aminophosphonates sous irradiation micro-ondes.

I-2-2-6 Les bis α -aminophosphonates

Les bis α -aminophosphonates sont des dérivés comportant deux entités phosphorés issues d'une réaction de double phosphorylation selon la réaction de *Kabachnik-Fields*. Cette réaction peut s'effectuer à partir d'une diamine, diimine ou dicarbonyle donnant une diversité structurelle d'une importance pharmacologique et industrielle. (**Figure 25**)

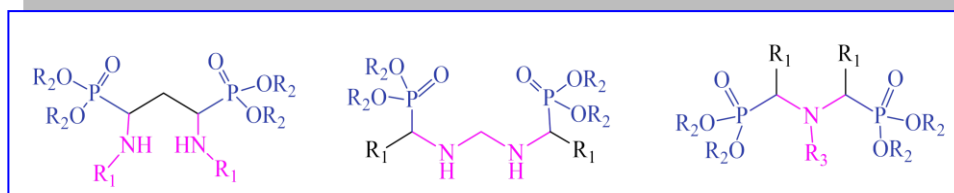


Figure 25 : Structures de quelques bis α -aminophosphonates.

I-2-2-6-1 Utilités des bis α -aminophosphonates

- En médecine :** Les bis- α -aminophosphonates sont des molécules bioactives. L'ensemble des deux fonctions ; amine et phosphonate peuvent interagir par des liaisons covalentes et non covalentes avec les enzymes, l'ADN et les récepteurs biologiques, ce qui conduit à un effet pharmacologique important, tel que le pouvoir cytotoxique approuvé par les produits **I** et **II**.⁶ (**Figure 26**)

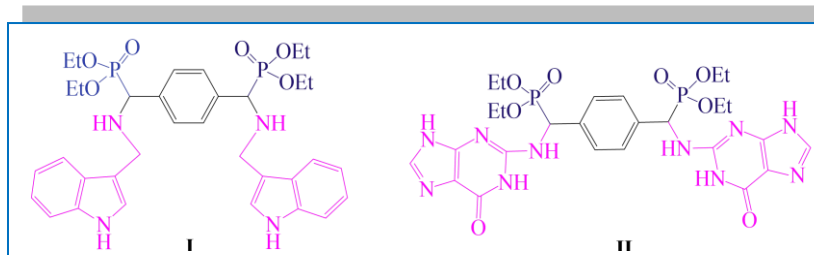


Figure 26 : Structure de bis α -aminophosphonates ayant une activité anticancéreuse.

Les dérivés du bis α -aminophosphonates (**I**) et (**II**) contenant d'antracènes ont montré une activité antiproliférative optimale sélective contre les cellules tumorales du côlon en vue que l'évaluation *in vitro* et *in vivo* a révélé qu'ils sont moins toxiques pour les cellules saines.¹⁰² (**Figure 27**)

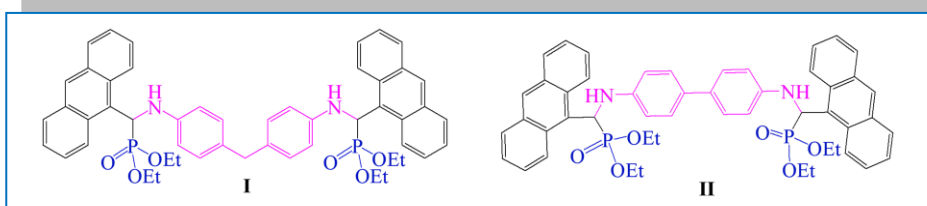


Figure 27 : Bis α -aminophosphonates ayant une activité antiproliférative.

▪ **En industrie**: Les bis α -aminophosphonates multidentés sont employés comme ligands dans l'extraction liquide des métaux. On retrouve que le bis (2-éthylhexyl)N-butyl, N-octyl aminométhylphosphonate (**I**),¹⁰³ le *N,N*-bis(dipentoxy phosphorylméthyl) octylamine (**II**) et le *N,N*-bis [[(dioctyloxyphosphoryl) méthyl] butylamine] (**III**),¹⁰⁴ sont utilisés dans l'extraction sélective des métaux nobles. (**Figure 28**)

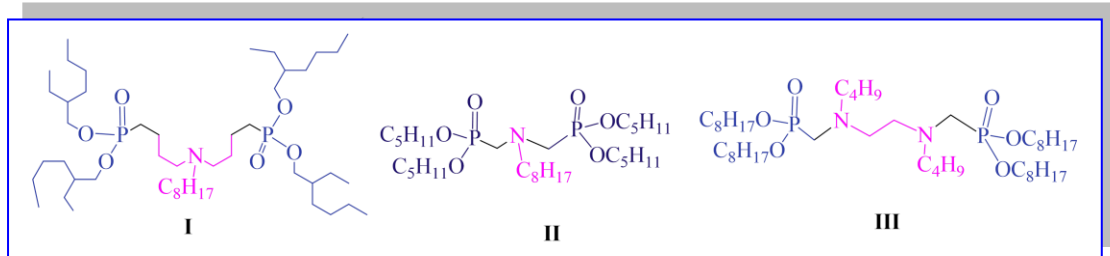


Figure 28 : Bis α -aminophosphonates utilisés dans l'extraction liquide des métaux.

I-2-2-6-2 Méthodes d'accès aux bis α -aminophosphonates par la réaction double de Kabachnik-Fields

La réaction double de *Kabachnik-Fields* est une réaction multi-composants très utile pour la création des bis α -aminophosphonates. Elle peut s'effectuer soit avec une amine primaire, soit par une diamine ou bien un dialdéhyde. Les produits sont obtenus avec une variété de substrats intégrés dans diverses conditions comme montrent les méthodes suivantes:

¹⁰² Kraicheva, I., Vodenicharova, E., Shivachev, B., Nikolova, R., Kril, A., Topashka-Ancheva, M., & Tashev, E. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2013**, 188(11), 1535-1547.

¹⁰³ Garifzyanov, A. R., Zakharov, S. V., Kryukov, S. V., Galkin, V. I., & Cherkasov, R. A., *Russ. J. Gen. Chem.*, **2005**, 75(8), 1208-1211.

¹⁰⁴ Cherkasov, R. A., Garifzyanov, A. R., Zakharov, S. V., Vinokurov, A. V., & Galkin, V. I., *Russ. J. Gen. Chem.*, **2006**, 76(3), 417-420.

a. A partir d'une amine primaire

Dans ce type de réaction, 2 éq d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et 1 éq d'une amine primaire se condensent 2 éq de dialkyl/trialkylphosphite avec, comme montre le **Schéma 21**. La réaction est décrite dans différentes conditions illustrées dans le **Tableau 1**.

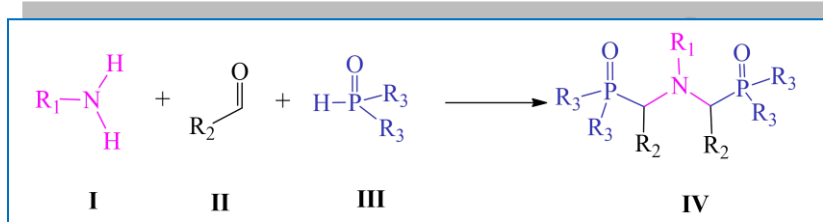


Schéma 21 : Synthèse des bis α -aminophosphonate à partir d'une amine primaire.

Tableau 1 : Quelques réactions décrites de synthèse des bis-aminophosphonates en utilisant une amine primaire.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Conditions de la réaction	IV Rdt (%)
1		H	-OMe, OEt, -OBu	MW/ 100 °C/ Sans solvant/ 1h.	83-93% ¹⁰⁵
2			-OEt	Toluène T.a, 5-6h	84-91% ¹⁰⁶

b. A partir d'un composé di-carbonylé

Dans cette voie, les bis α -aminophosphonates sont préparés à partir de 2 éq d'amine primaire, 1 éq d'un composé dicarbonylé (di-aldéhyde ou di-cétone) et 2 éq du dialkylphosphite ou de l'oxyde de phosphine secondaire. (**Schéma 22**)

Le **tableau 2**, regroupe les différentes méthodes avec diverses conditions à partir de composé dicarbonylé pour conduire aux bis α -aminophosphonates.

¹⁰⁵ Bálint, E.; Tajti, Á.; Kalocsai, D., Mátravölgyi, B., Karaghiosoff, K., Czugler, M.; Keglevich, G., *Tetrahedron*, **2017**, 73(38), 5659-5667.

¹⁰⁶ Damiche, R.; Chafaa, S., *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1130, 1009-1017.

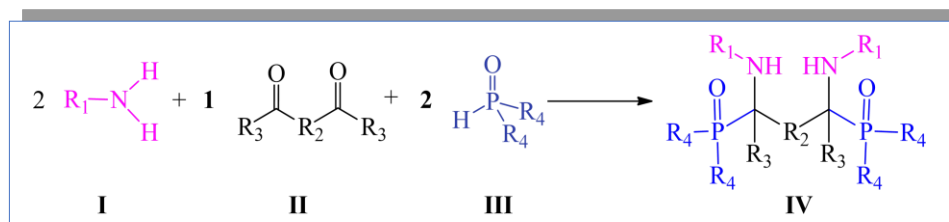


Schéma 22 : Synthèse des bis α -aminophosphonates à partir d'un composé dicarboxylé.

Tableau 2 : Quelques réactions décrites pour la synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant un composé dicarboxylé.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Condition de la réaction	IV (Rdt%)
1	-Ph, 4- BrPh 4-NO ₂ Ph 4-OCH ₃ Ph		H	OEt	T ₃ P (2eq) EtOAc/26°C /3-5h.	42-91% ¹⁰⁷
2	-Ph	$-(CH_2)_n$ n=0,1	Ph	OPh	LiClO ₃ CH ₃ CN/ T.a	50-78% ¹⁰⁸
3	4-FPh		H	OEt	BF ₃ .Et ₂ O/ reflux/ 5h.	77% ¹⁰⁹

c. A partir de diamine

Beaucoup de travaux décrits dans la littérature pour accéder aux bis α -aminophosphonates sont réalisés à partir d'une diamine (1 éq), qui se fait réagir avec 2 éq d'un aldéhyde aromatique et 2 éq de dialkylphosphite/trialkylephosphite en *one pot*. Cette méthodologie est efficace à cause de la réactivité de diamine qui joue en faveur de la formation de diimine (base de *Schiff*) qui facilite l'attaque nucléophile de dialkylphosphite, conduisant aux produits désirés. (**Schéma 23**). Le **tableau 3** regroupe quelques conditions utilisées dans la littérature pour former les bis α -aminophosphonates.

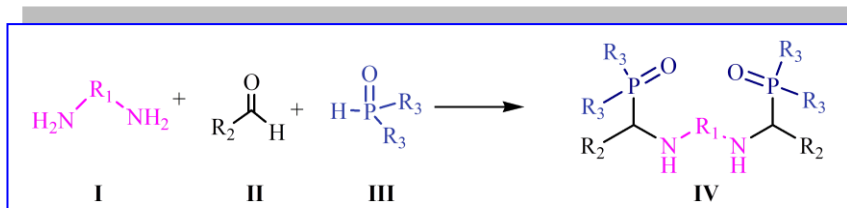


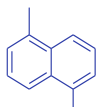

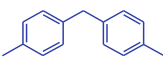
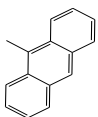
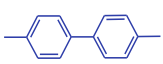
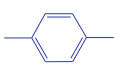
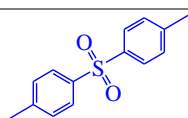
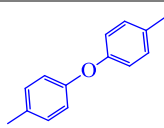


Schéma 23 : Synthèse des bis α -aminophosphonate à partir d'une diamine.

¹⁰⁷ Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Kangyal, R.; Dancso, A.; Frigyes, D.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2014**, 25(4), 245-255.

¹⁰⁸ El Gokha, A. A.; Ahmed, A. A. S.; Abdelwahed, N. A. M., El Sayed, I. E. T. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2016**, 36, 35-39.

¹⁰⁹ Abdel-Rahman, R. M.; Ali, T. E. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144(8), 1243-1252.

Tableau 3: Quelques réactions décrites pour la synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant une diamine.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Condition de la réaction	IV (Rdt% / dr%)
1		3,4-OMe, 4-OMe, 3-F, 4-OEt, 4-Cl, 4-NO ₂ .	OMe OEt	Pd(OAc) ₂ MW/ sans solvant/ 5min.	79-95% ¹¹⁰
2		H, 3-Br, 4-HO, 4- OMe, 4(CH ₃).	OEt	cellulose-SO ₃ H (5mol%)/ T.a/ 25min/ sans solvant.	50-85% ¹¹¹
3			OEt	Benzène / T.a/ 12h Sans cat.	90% ⁹³
4					93%
5		H, 4-Br, 4-NO ₂	OPh	[G ₃ (Li)]TFS (liquide ionique) T.a/ 5 min.	18-65% ¹¹²
7		4-Ph,4-NO ₂ - 4-OPh	OPh	1) CeCl ₃ .H ₂ O. SiO ₂ (12 mol%) 80°C / 7-8h 2) MW 3-5 min	86-90% ¹¹³
8		4-Cl,4-NO ₂ , 3-Br , 3-Cl,  	OPh	PEG600/ H ₂ O 80°C/2h.	74-93% ¹¹⁴

I-3 Rappel sur les activités biologiques étudiées

Comme il a été démontré dans les exemples mentionnés auparavant, les organophosphorés possèdent un large spectre d'activités biologiques.

Nous avons choisis d'évaluer quelques activités biologiques des composés synthétisés tels que ; l'activité antifongique , le potentiel antioxydant par plusieurs méthodes et le pouvoir inhibiteurs des enzymes comme l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) et celle de la tyrosinase.

¹¹⁰ Sadik, S. M., Santhisudha, S., Mohan, G., Reddy, N. M., Lakshmi, P. S., Rajasekhar, A., Chippada, q A. R., & Reddy, C. S., *Res. Chem. Intermed.*, **2019**, 45(3), 1401-1420.

¹¹¹ Reddy, N. B., Sundar, C. S., Krishna, B. S., Santhisudha, S., Sreelakshmi, P., Nayak, S. K., Reddy, C. S. *Org. Comm.*, **2017**, 10(1).

¹¹² Eyckens, D. J., Henderson, L. C., *RSC adv.*, **2017**, 7(45), 27900-27904.

¹¹³ Devineni, S. R. ; Doddaga, S. ; Donka, R. ; Chamarthi, N. R. *Chin. Chem. Lett*, **2013**, 24(8), 759-763.

¹¹⁴ Sampath, C.; Harika, P.; *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*, **2015**, 190(11), 1893-1900.

I-3-1 Activité antifongique

Les pesticides sont des produits utilisés pour lutter contre les ravageurs qui menacent la qualité et la quantité des ressources alimentaires. Ils se divisent en plusieurs groupes selon leurs activités en : insecticides, fongicides, bactéricides, acaricides, herbicides, rodenticides, Avicides, désinfectants...etc.¹¹⁵

Les produits organophosphorés représentent 80% des produit phytosanitaire utilisés à travers le monde employés comme insecticides, herbicides, régulateurs de croissance des plantes,...etc.¹¹⁶ (**Figure 29**) Ils sont appréciés grâce a leurs procedés de fabrication relativement facile, et leurs biodégradation par hydrolyse qui assure une faible persistance dans l'environnement. Ceci a présenté une solution aux problèmes d'activité résiduelle rencontrée avec les pesticides hydrocarbonés chlorés.¹¹⁷

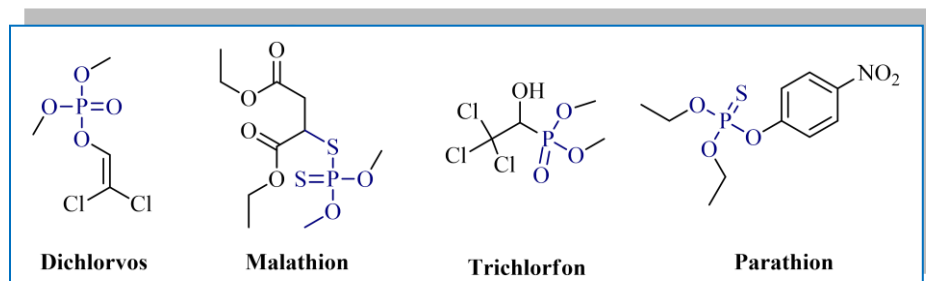


Figure 29 : Structure de quelques pesticides organophosphorés.

Les antifongiques sont des substances abiotiques (produits chimiques) ou biotiques (bactéries, champignons) qui neutralisent la prolifération des moisissures parasites ou tuent ces champignons phytopathogènes.¹¹⁸

Les antifongiques offrent des solutions préventive pour les semences ou curative pour les plantes atteintes. Leurs mode d'action repose sur plusieurs mécanismes; certains agissent sur le système énergétique des cellules fongiques en inhibant les processus respiratoires, d'autres affectent la synthèse des constituants cellulaires du champignon ou en attaquant les spores pour bloquer la germination ; par exemple : le Tolclofos-méthyl est l'un des fongicide organophosphorés employé pour traitement dessemences.

¹¹⁵ Chandran, C. S. ; Thomas, S. ; Unni, M. R Pesticides: classification, detection, and degradation. in organic farming, *Springer, Chem.* **2019**, 71-87 ;

¹¹⁶ a) Zeng, Z.; Yan, Y.; Wang, B.; Liu, N.; Xu, H. *Sci. Rep.* **2017**, 7(1), 1-15.; b) Casida, J. E.; Durkin, K. A. *Chem-Biol. Interact.* **2013**,203, 221–225.

¹¹⁷ Ray,D.E.; Richards,P.G. *Toxicol. Lett.* **2001**, 120, 343–351.

¹¹⁸ Gupta, P. K. Toxicity of fungicides. In *Veterinary toxicology, Academic Press. Elsevier. 2018*, 569-580.

Il est utilisé contre le rhizoctone de la pomme de terre avec peu de cas de résistances observés.¹¹⁹

Dans notre étude, l'évaluation de l'activité antifongique des composés synthétisés est effectuée par une méthode de diffusion sur gélose pour deux champignons phytopathogènes suivants:

- Le *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL) provoque une pourriture des tissus avec apparition d'un mycélium blanc rosé à la surface sur un grand nombre d'espèces végétale, et spécialement les tomates. La lutte contre ce champignon est difficile car il est présent dans les sols sous forme sporulée, et développe une grande résistance.¹²⁰ (**Figure 30**)



Figure 30 : Des tomates atteintes par le *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici*.

- Le *Botrytis cinerea* appelé également « pourriture grise », infecte plus de 200 espèces végétales différentes, il se développe dans des conditions humides et douces sur les tiges, et principalement sur les jeunes gousses, en provoquant leurs avortements.¹²¹ (**Figure 31**)



Figure 31 : Des plantes atteintes par la *Botrytis cinerea*. (A- La vigne. B- L'arbre-fraisier. C- Lentilles.)

¹¹⁹ a) Derbalah, A.; Chidya, R.; Jadoon, W.; Sakugawa, H. *Int. J. Environ. Sci.* **2019**, 79, 135-152 ; b) Kato, T. Mode of antifungal action of a new fungicide, tolclofos-methyl. In *Mode of Action, Metabolism and Toxicology*, Pergamon. **1983**, 153-157.

¹²⁰ Manikandan, R.; Harish, S.; Karthikeyan, G.; Raguchander, T. *Front. Microbiol.*, **2018**, 9, 420.

¹²¹ Zhang, N.; Yang, Z.; Zhang, Z.; & Liang, W. *Front. Microbiol.*, **2020**, 11, 1832.

I-3-2 Activité antioxydant

Notre mode de vie (tabagisme, alimentation déséquilibrée...), l'environnement qui nous entoure (pollutions, radiations, substances cancérogènes...), et les mécanismes biochimiques physiologiques (l'inflammation, la surcharge en fer, l'oxydation de l'hémoglobine, l'altération mitochondriale, la biosynthèse des prostaglandines...) engendrent des pro-oxydants. Les espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote (ERO/ERN), qui provoquent un effet toxique à un taux élevé s'appelle « stresse oxydatives ». Ce phénomène correspond à un déséquilibre de la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants en faveur des pro-oxydants, conduisant à une perturbation du contrôle du statut oxydatif intracellulaire. Ceci altère les substrats biologiques, en induisant l'accélération du processus de vieillissement cellulaire qui provoque des maladies : cardio-vasculaires, neuro-dégénératives, cancer, diabète, dégénérescence musculaire, asthme, ...etc,¹²² et aussi des troubles du système nerveux central.¹²³ D'ici, la recherche d'antioxydants devient une nécessité pour aider à maîtriser l'oxydation et gérer l'évolution des systèmes biologiques.¹²⁴

I-3-2-1 L'évaluation du pouvoir antioxydant

L'activité antioxydant d'un composé antioxydant enzymatique ou non-enzymatique, naturelle ou synthétique, dépendent de sa capacité à diminuer ou éliminer le processus d'oxydation.¹²⁵

I-3-2-2 Mode d'action des antioxydants

Les antioxydants exercent leurs pouvoirs selon des mécanismes dont les plus rencontrés sont :

▪ **Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)** où l'antioxydant peut éteindre les radicaux libres par le don d'un atome d'hydrogène, le radical résultant est stabilisé par résonance, par exemple ; le radical 2,2'-azinobis- (acide 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS^{•+}) est réduit par le Trolox (un antioxydant donneur de H[•]), ou l'atome d'azote concerné piège un H[•], conduisant à l'ABTS⁺, ce qui entraîne la décoloration de la solution bleu-vert.¹²⁶ (**Schéma 24**)

¹²² Haleng, J.; Pincemail, J.; Defraigne, J. O.; Charlier, C.; & Chapelle, J. P. *Revue médicale de liege*, **2007**, 62(10), 628-638.

¹²³ Welcome, M. O.; Mastorakis, N. E. *Pharmacol. Res.* **2020**, 104769.

¹²⁴ Marc, F.; Davin, A.; Deglene-Benbrahim, L.; Ferrand, C.; Baccaunaud, M.; Fritsch, P. *M/S: médecine sciences*, **2004**, 20(4), 458-463.

¹²⁵ Liang, N.; Kitts, D. D. *Molecules*, **2014**, 19(11), 19180-19208.

¹²⁶ Apak, R.; Özyürek, M.; Güçlü, K., Çapanoğlu. *J. Agric. Food Chem.*, **2016**, 64(5), 997-1027.

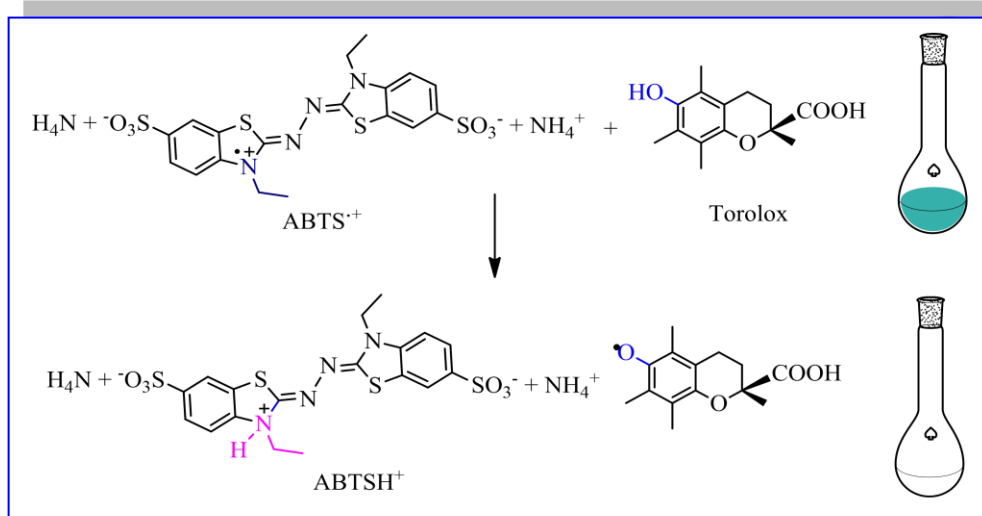


Schéma 24 : Piégeage du radical $ABTS^{\bullet+}$ par le Torolox.

▪ **Transfert d'électrons singulier (SET)** c'est la capacité d'un antioxydant à céder un électron au radical libre et se transforme en cation radicalaire pour réduire le radical libre comme le 2,2-di (4-tert-ctylphényl) -1 –picrylhydr azyl (DPPH),¹²⁷ (Schéma 25) ou par la réduction des métaux ferriques et cuivriques.¹⁰⁷

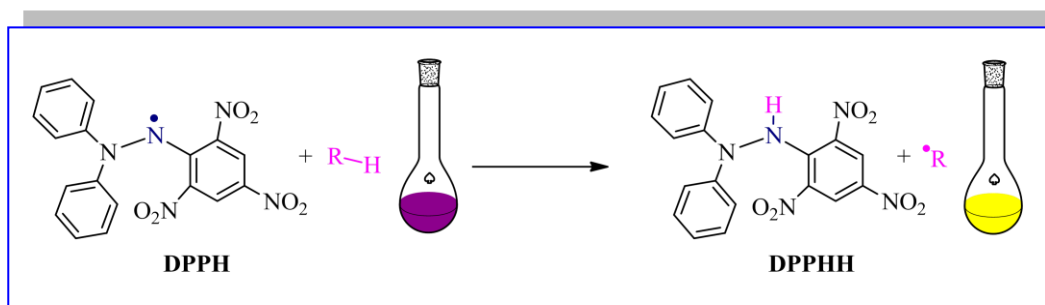


Schéma 25 : Piégeage du radical $DPPH^{\bullet}$ par Transfert d'électrons singulier.

Les mécanismes citer peuvent se produire concurremment, car il dépend principalement de la nature de l'oxydant, la structure et la solubilité de l'antioxydant, la polarité du solvant utilisé, et le pH du milieu.¹²⁸ Il a été mentionné que le radical DPPH peut supporter ce mecanisme et le mécanisme suivant.¹²⁹

I-3-2-3 Principe du dosage antioxydant in vitro

L'évaluation de l'activité antioxydant s'effectue par dosage colorimétrique caracterisé par le changement de la couleur de l'agent oxydant lorsqu'il est neutralisé. Le degré de changement de couleur implique la mesure de l'augmentation ou la diminution de l'absorbance,

¹²⁷ Shalaby, E.A.; Shanab, S. M. M.. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, 7, 528–539.

¹²⁸ Magalhães, L. M.; Segundo, M. A.; Reis, S.; Lima, J. L. *Anal. chim. acta*, **2008**, 613(1), 1-19.

¹²⁹ Prior, R.L.; Wu, X.; Schaich, K. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 4290–4302.

où la longueur d'onde est corrélée à la concentration du corps oxydants dans l'échantillon, par exemple le DPPH est un radical libre stable de coloration violette foncée qui absorbe à 517 nm, lorsqu'il est réduit en présence des composés anti radicalaires, il change de couleur vers le jaune. Les absorbances servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir antioxydant de l'échantillon selon la formule suivante ¹³⁰:

$$I\% = \frac{A \text{ blanc} - A \text{ composé}}{A \text{ blanc}}$$

A blanc : absorbance du contrôle

A composé : absorbance de composé + le réactif.

I% : pourcentage d'inhibition

I-3-3 Activité inhibition enzymatique

Un inhibiteur enzymatique est une substance d'origine naturelle ou synthétique qui occupe le site actif pour empêcher la fixation du substrat, ou rendre l'enzyme inactive, se qui conduit à une diminution ou une suppression de l'activité catalytique.¹³¹

Le principe de l'inhibition enzymatique peut être positif s'il aboutit à des fins thérapeutique, par exemple, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent la cyclooxygénase permettant des effets antalgiques, antipyrétiques, et anti-inflammatoires. D'autre part, l'inhibition enzymatique se manifeste négativement comme celle résultante de l'exposition aux pesticides carbamates et organophosphorés qui provoque une neurotoxicité.¹³²

I-3-3-1 Inhibition des cholinestérases

Les organophosphorés sont des agents nerveux qui constituent une source de neurotoxicité aiguë, chronique et retardée pour les mammifères et les humains.¹³³ Cela est dû à la forte inhibition des cholinestérases tels que l'acetylcholinesterase (EC 3.1.1.7) et la butyrylcholinesterase (EC 3.1.1.8), par leurs formes activées ayant une liaison P=O dite « oxon ». ¹³⁴ Malgré que les organophosphorés sont utilisés comme armes chimiques tels que le sarin, le soman, le tabun et le VX dans les guerres sont les plus dangereux,¹³⁵ ils sont employé

¹³⁰ Bozin, B.; Mimica-Dukic, N.; Samojlik, I.; Goran, A.; Igic, R. *Food Chemi.* **2008**, 111, 925–929.

¹³¹ Lopina, O. D. Enzyme inhibitors and activators. In *Enzyme Inhibitors and Activators. IntechOpen.* **2017**, 244-246.

¹³² a) Fentabil, M.; Gebremedhin, M.; Barry, J.; Mikler, J.; Cochrane, L. *Chem. Biol. Interact.* **2020**, 318, 108980; b) Eddleston, M. *Medicine*, **2020**, 48(3), 214-217.

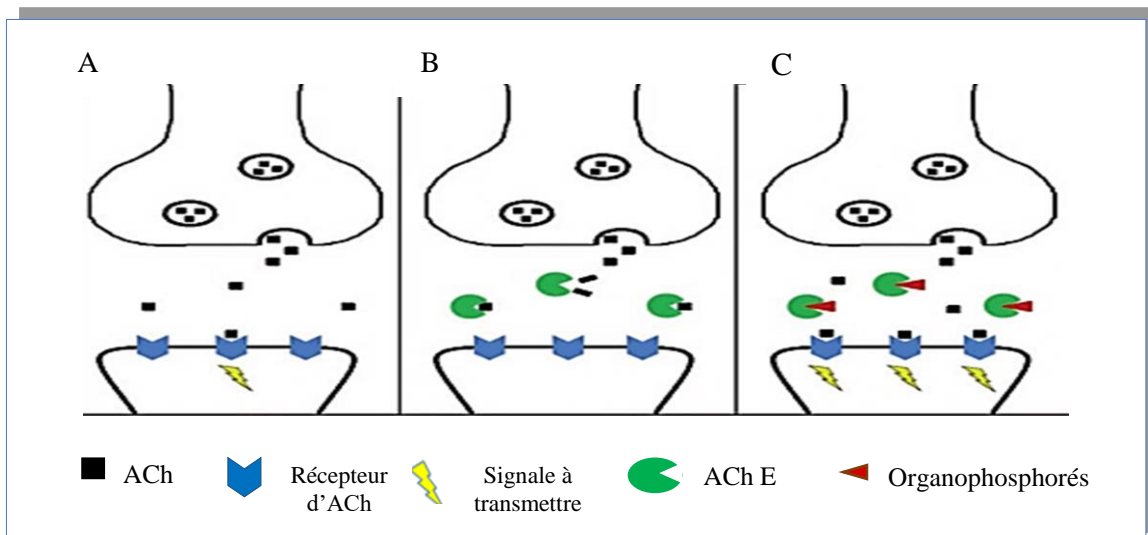
¹³³ Cheung, J.M.; Rudolph, J.; Burshteyn, F.; Cassidy, M.S.; Gary, E.N.; Love, J.; Franklin, M.C.; Height, J.J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10282–10286.

¹³⁴ a) Tahara, M.; Kubota, R.; Nakazawa, H.; Tokunaga, H.; & Nishimura, T. *J. Health Sci.*, **2016**, 52(3), 313-319; b) Lotti, M. *Clin. Chem.*, 1995, 41(12), 1814-1818.

¹³⁵ Worek, F.; Thiermann, H.; & Wille, T. *Arch. Toxicol.* 2020, 94:2275–2292

intensivement comme pesticides entraînent aussi un grand nombre d'intoxications et plusieurs centaines de milliers de morts par an.¹³⁶

L'inhibition de l'AChE est la plus étudiée parmi les enzymes de la famille des cholinestérases en vue de son importance. L'AChE est une enzyme estérase nécessaire au fonctionnement des synapses du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire, le fonctionnement de l'enzyme libre est inhibé, comme le montre la **Figure 32**



. **Figure 32** : L'action des organophosphorés sur le fonctionnement de l'AChE.

- L'AChE libre hydrolyse l'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique, en acétate et choline conduisant à la transmission de la signalisation en aval. (**Figure 32-A**)
- L'AChE clive l'acétylcholine dans la synapse, mettant fin à la transmission du flux nerveux. (**Figure 32-B**)
- L'inhibition de l'AChE provoque une accumulation de l'acétylcholine au niveau des synapses nerveuses et à la jonction neuromusculaire ce qui conduit à une hyperstimulation (une transmission excessive et en continue) des récepteurs cholinergiques. En effet, le passage de l'information nerveuse est perturbé jusqu'au non fonctionnement des synapses.¹³⁷ (**Figure 32-C**)

I-3-3-2 Les symptômes d'empoisonnement par les organophosphorés

La gravité de l'empoisonnement par l'inhalation où par contact de la peau avec des organophosphorés est liée au taux et à la fréquence d'exposition et à la structure du composé,

¹³⁶ Gunnell, D.; Eddleston, M. *Int. J. Epidemiol.* **2003**, *32*, 902–909.

¹³⁷ a) Sharma, P.; Tripathi, M.K.; Shrivastava, S.K. In: Labrou N. (eds). *Methods in Molecular Biology*. Humana, New York, **2020**, **2089** ; b) Cavdar, H.; Senturk, M.; Guney, M.; Gurdagi, S.; Kayik, G.; Supuranef, C.T.; Ekinci, D. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*(1), 429–437; c) Qiu, G. L.; He, S. S.; Chen, S. C. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 1506–15.

par exemple pour les pesticides, la DL₅₀ de l'insecticides Parathion est de 55 mg/Kg, et celle de la Malathion et le Phosmet aussi ont une DL₅₀ jusqu'à 4000 mg/kg.

L'exposition a long terme aux organophosphorés entraîne des changements neurodégénératifs, y compris des troubles de la mémoire et le syndrome parkinsonien.¹³⁸

❖ Mécanisme d'inhibition de l'AChE par les organophosphorés

L'inhibition de l'AChE par les organophosphorés s'effectue de manière covalente irréversible généralement par la phosphorylation de la série. L'organophosphoré se fixe au groupe hydroxyle de la serine du site actif de l'AChE. Une réactivation estimée à travers une déphosphorylation hydrolytique, ou une désalkylation d'un ester de phosphore peut se produire, mais si les adduits organophosphoré-AChE vieillissent l'AChE sera retenue, et ne donnent aucune réponse à l'hydrolyse ou aux antidotes oximes par exemple.¹³⁹ (Schéma26)

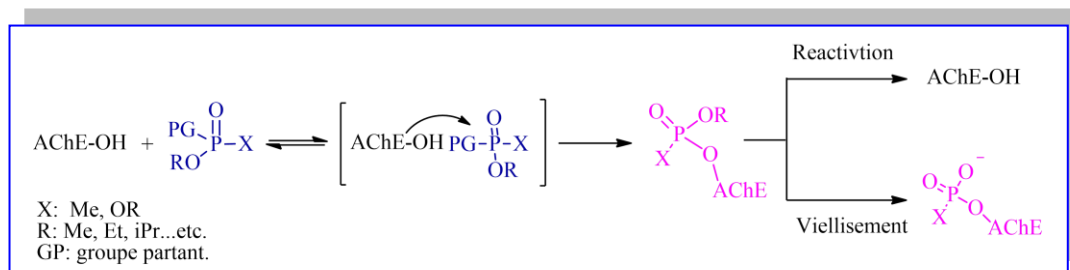


Schéma 26 : Mécanisme d'inhibition de l'AChE par les organophosphorés.

I-3-3-3 Inhibition de la tyrosinase

La tyrosinase (EC 1.14.18.1) est une oxydoréductase qui catalyse l'oxydation des phénols, comme la tyrosine. Elle appartient au groupe des metalloenzymes, ou son fonctionnement dépend du cation du cuivre Cu²⁺ comme cofacteur.¹⁴⁰

La tyrosinase est l'enzyme clé de la biosynthèse des mélanines responsable de la pigmentation ou la coloration de la peau, des cheveux et des yeux. Aussi, elle assure une protection contre les rayons UV solaires et absorbe les radicaux libres générés dans la peau.

Le dysfonctionnement du mécanisme catalytique de la tyrosinase peut causer plusieurs anomalies pigmentaires, tels que ; la surproduction des mélanines entraîne une hyperpigmentation. (Figure 33) Dans ce cas, la solution la plus efficace et de contrôler la

¹³⁸ a) Shusil, M. P. K. ; & Agarwal, A. *Indian J. Med. Forensic. Med. Toxicol.* **2020**, 14(3), 39-44. b) Sengupta, S. ; & Chakravarty, C. Organophosphorus Poisoning. In *Yearbook of Anesthesiology*, **2019** 8, 98, 120; c) Banerjee, I. ; Tripathi, S. K., & Roy, A. S. *N. Am. J. Med. Sci.*, **2012**, 4(3), 147.

¹³⁹ Cao, J.; Wang, M.; Yu, H.; She, Y.; Cao, Z.; Ye, J.; Lao, S. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68(28), 7298-7315.

¹⁴⁰ Sánchez-Ferrer, Á.; Rodríguez-López, J. N.; García-Cánovas, F.; & García-Carmona, F. *Struct. Mol. Enzymol.* **1995**, 1247(1), 1-11.

production des mélanines par l'inhibition de la tyrosinase qui est une tâche un peu compliquée car la structure de cette enzymes n'est pas élucidée complètement.



Figure 33 : Des personnes souffrant d'hyperpigmentation.

L'inhibition de la tyrosinase s'effectue selon plusieurs méthodologies et mécanismes selon la nature de l'inhibiteur naturel ou synthétique,¹⁴¹ qui peuvent être des analogues de substrats (la tyrosine), des inhibiteurs compétitifs ou encore des chélateurs de cuivre indispensable à l'activité de l'enzyme tel que l'acide kojique (5-hydroxy-2-hydroxyméthyl-4-pyrone), un antibiotique produit par plusieurs champignons utilisé en cosmétique comme agent dépigmentant.¹⁴² (**Figure 34**)

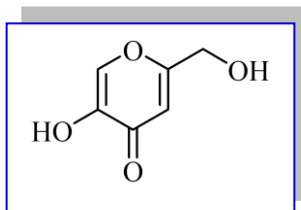


Figure 34 : Structure de l'acide kojique.

Les inhibiteurs de la tyrosinase ne font pas uniquement le sujet de recherche pour la médecine ou la cosmétologie, mais aussi pour l'ingénierie alimentaire ou la technologie alimentaire afin d'éliminer le «brunissement» indésirable qui diminue les propriétés organoleptiques et la qualité nutritionnelle des aliments pendant la transformation des aliments.

¹⁴¹ a) Thia, E.; Chou, P. H.; Chen, P. J. *Water Res.* **2020**, 185, 116208; b) Cabezudo, I.; Ramallo, I. A.; Alonso, V. L.; Furlan, R. L. *Food Chem.* **2020**, 341, 128232; c) Hosseinpoor, H.; Iraj, A.; Edraki, N.; Pirhadi, S.; Attaroshan, M.; Khoshneviszadeh, M.; Khoshneviszadeh, M. *Chem. Biodivers.* **2020**, 17, 8, e2000285.

¹⁴² Saruno, R.; Kato, F.; Ikeno, T. *Agr. Bio. Chem.* **1979**, 43(6), 1337-1338.

Conclusion

L'étude bibliographique élaborée dans ce chapitre montre l'importance des composés organophosphorés dans la vie, et leurs richesses structurales en composés naturels et non naturels. En fonction de la structure moléculaire des composés organophosphorés, d'excellentes activités biologiques et thérapeutiques sont découvertes.

Nous avons également montré les différentes méthodes qui sont décrites dans la littérature pour accéder aux organophosphates et organophosphonates ainsi leurs réactivités, en utilisant les réactions les plus célèbres, telles que ; la réaction de *Michaelis-Arbuzov*, la réaction de *Michaelis-Becker*, la réaction d'*Abramov*, la réaction de *Pudovic*, la réaction d'*Atherton-Todd* et la réaction de *Kabachnik-Fields*.

Nous observons que le faible coût et la disponibilité des substrats pour préparer les organophosphorés, les rendent des candidats parfaits pour un nombre de réactions pratiquement importantes, ce qui encourage les chimistes à continuer de développer des nouveaux composés polyfonctionnels à base de phosphore, qui jouent un rôle primordial dans la chimie synthétique moderne et l'industrie pharmaceutique par des stratégies simples et efficaces.

Nous avons également présenté un rappel sur les activités biologiques, particulièrement, celles qui ont été évaluées sur nos produits synthétisés, telles que: activité antifongique, antioxydant, le pouvoir inhibiteurs des enzymes comme l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) et la tyrosinase.

Chapitre II

Chimie verte : Réactions multi-composants, Promiscuité enzymatique, Organocatalyse.

Introduction

La chimie organique moderne oriente les chimistes vers la «*synthèse idéale*» pour garantir une production durable des molécules cibles, fonctionnalisées à hautes valeurs ajoutées.¹⁴³ Cette orientation est développée par plusieurs stratégies qui s'identifient sous le concept de «*La chimie verte*» qui est définie par Anastas et Warner en 1998,¹⁴⁴ comme : «*la conception de produits chimiques et de procédés qui réduisent ou éliminent l'utilisation et la génération des substances dangereuses*». La chimie verte se résume en 12 principes illustrés dans la *Figure 35*.¹⁴⁵

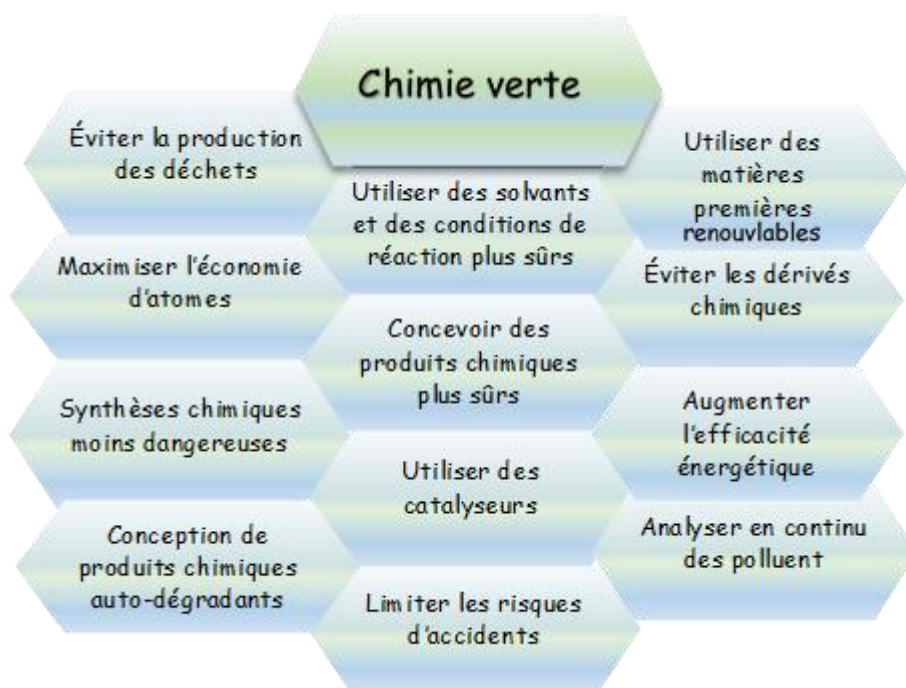


Figure 35 : Les 12 principes de la chimie verte.

La chimie verte ne vise pas uniquement l'orienter la recherche vers une chimie durable, mais aussi la création d'une société durable capable de résoudre les problèmes et de relever les défis de la recherche, dès la conception moléculaire qui se traduit positivement par une production de substances chimiques basées sur des processus qui améliorent les services de gestion des déchets, et soutiennent le développement d'une économie circulaire.¹⁴⁶

¹⁴³ Wender, P. A. *Nat. prod. Rep.*, **2014**, 31(4), 433-440.

¹⁴⁴ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Front.*, **1998**, 640, 16-59.

¹⁴⁵ a) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39(1), 301-312.; b) Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35(9), 686-694.

¹⁴⁶ a) Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. *Science*, **2020**, 367(6476), 397-400; b) Anastas, P. T., Zimmerman, J. B. *Green Chem.*, **2019**, 21(24), 6545-6566.

Il est important de noter que plus une méthode de synthèse est convergente, plus qu'elle est efficace, en permettant d'obtenir des molécules désirées en minimum d'étapes, sous des conditions éco-compatibles.

Dans ce contexte, les réactions multi-composants (RMC) délimitent plusieurs problèmes de la synthèse chimique traditionnelle et donnent un grand espoir pour résoudre les difficultés synthétiques et répondre aux diverses questions écologiques et économiques.

Dans ce premier chapitre, un aperçu bibliographique sera réalisé pour éclaircir le concept des réactions multi-composants, leurs évolutions, utilités ainsi que leurs utilisation des biocatalyseurs et des organocatalyseurs.

II-1 Réactions multi-composants (RMC)

Les réactions multi-composants (RMC) permettent de former un seul composé diversement fonctionnalisé par une complexité moléculaire, en créant de nouvelles liaisons à partir au moins de trois substrats, qui s'assemblent en *one-pot* pour former le produit final, sans isolement des intermédiaires, ou modification des conditions au cours de la réaction.¹⁴⁷

Les RMC étalent un nouveau horizon pour tous les domaines de la chimie avec de nombreux avantages par rapport aux méthodes linéaires dites «séquentielles», qui se déroulent en plusieurs étapes successives, en utilisant des solvants toxiques, avec l'isolement des composés intermédiaires ce qui nécessitent beaucoup d'énergies.¹⁴⁸ (Schéma 27)

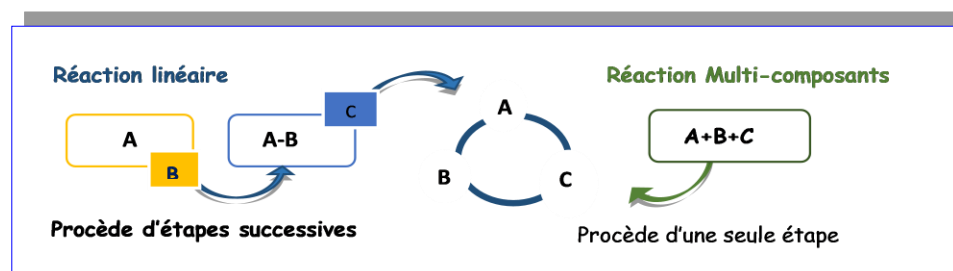


Schéma 27 : La différence entre une réaction multi-composants et une réaction linéaire.

II-1-1 Evolutions des réactions multi-composants

Certains chercheurs considèrent que la première réaction multi-composants a été établie en 1837 par Laurent,¹⁴⁹ entre l'huile d'amande amère et l'ammoniac. D'autres dédient la découverte de Strecker,¹⁵⁰ qui a confectionné en 1850 une RMC pour la synthèse des acides

¹⁴⁷ Zhu, J.; Bienaymé, H. *John Wiley & Sons*, 2006, 1-5.

¹⁴⁸ Syamala, M. *Org. prep. Proced. Int.*, 2005, 37(2), 103-171.

¹⁴⁹ Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chim. Phys.*, 1837, 66, 181-195.

¹⁵⁰ Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1850, 75(1), 27-45.

aminés naturels, tel qu'il a fait réagir quelques aldéhydes avec du chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour former des α -amino-nitriles. Dans cette réaction, deux nouvelles liaisons C-N et C-C sont construites en une seule étape. L'acide aminé correspondant a été obtenu après hydrolyse par acide.¹⁵¹ (*Schéma 28*)

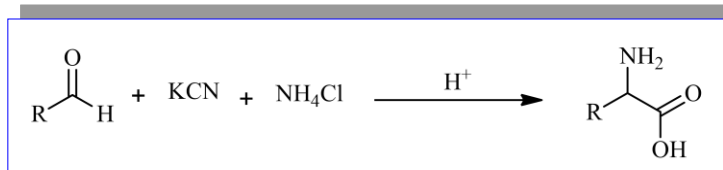


Schéma 28 : Réaction multi-composants de Strecker.

II-1-2 Avantages de la réaction multi-composants

Du fait de son étroit rapprochement aux quelques critères de la chimie verte, les réactions multi-composants possèdent une importance potentielle dans le domaine de la synthèse organique moderne. C'est une approche qui présente plusieurs avantages, en offrant de grandes opportunités pour obtenir une diversité et complexité moléculaires inédites.¹⁵² Les stratégies de synthèse basées sur les RMC asymétriques sont devenues très fameuses en industrie pharmaceutique pour découvrir et développer des prodrogues et des médicaments,¹⁵³ dont plusieurs sont commercialisés et d'autres sont en cours de développement.¹⁵⁴ Ci-dessous un schéma qui représente les avantages de la réaction multi-composants. (*Schéma 29*)

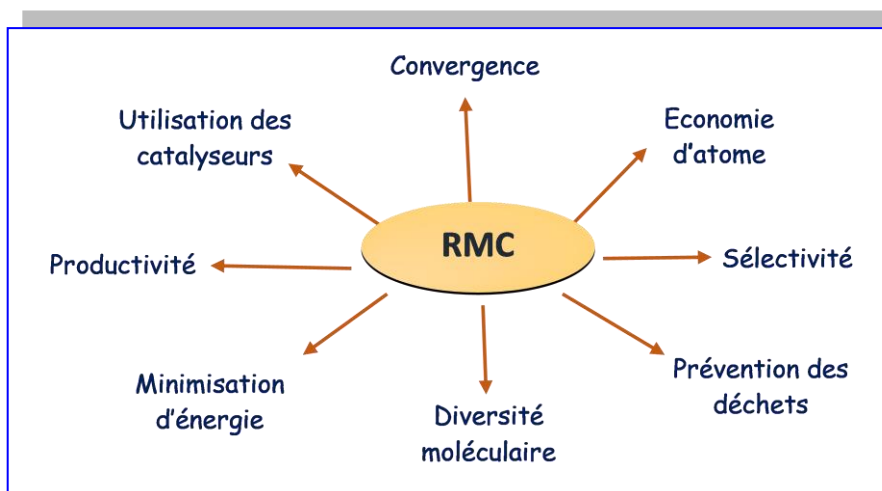


Schéma 29 : Avantages des réactions multi-composants (RMC).

¹⁵¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Front*, **1998**, 640, 16-59.

¹⁵² Ganem, B., *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42(3), 463-472.

¹⁵³ a) Insuasty, D.; Castillo, J.; Becerra, D.; Rojas, H.; Abonia, R. *Molecules*, **2020**, 25(3), 505; b) Ameta, K. L.; Dandia, A., *CRC Press*, **2017**, 117.

¹⁵⁴ a) Saquib, M.; Khan, M. F.; Ansari, M. I.; Khan, I.; Hussain, M. K.; Singh, J., *CRC Press*, **2017**, 117-138.

a. Economie d'atome

L'économie d'atome s'explique par la présence de la totalité des atomes du substrat-dans la structure du produit final en permettant la formation de plusieurs liaisons, d'où le rapport du poids moléculaire entre le produit de départ et d'arrivé exprime l'économie d'atome. Par exemple ; l'économie d'atome pour la RMC de *Passerini* est de 100%, celle d'*Ugi* est de 91%, et de 90% pour la réaction de *Groebke–Blackburn–Bienaymé*.¹⁵⁵

b. Minimiser l'énergie

La stratégie de la RMC réduit le nombre d'étapes, des intermédiaires et du temps, en permettant d'obtenir des structures complexes par la formation rapide de plusieurs liaisons en une seule opération, sans isoler l'intermédiaire, sans changer les conditions de réaction et sans ajouter d'autres réactifs, avec la possibilité de s'opérer dans des microréacteurs.¹⁵⁶ Tous ces avantages parviennent à économiser le taux, le débit et le coût des sources d'énergie qui assure l'échauffement, le refroidissement et l'exclusion de l'air ou de l'humidité.¹⁵⁷

c. Diversité moléculaire

En particulier, les RMC peuvent participer à l'élaboration efficace et fonctionnelle de nouvelles molécules bioactives ou médicamenteuses.¹⁵⁸ En exploitant les stratégies de création de chimiothèques adaptés par «Synthèse Orientée vers Diversité» (DOS) et de «Synthèse Orientée Biologique» (BIOS).¹⁵⁹

d. Prévention des déchets

La réaction de *Passerini* à zéro perte, est le meilleur exemple pour illustrer le potentiel des RMC en prévention des déchets, telles que dans les réactions de *Strecker*, *Biginelli*, *Mannich*, *Ugi*, *Groebke–Blackburn Bienaymé*, et *Orru* ou le produit secondaire est l'eau.¹⁶⁰

¹⁵⁵ a) Freund, R.; Lächelt, U.; Gruber, T.; Rühle, B.; Wuttke, S. *ACS nano*, **2018**, 12(3), 2094-2105. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. in English*, **1995**, 34(3), 259-281.

¹⁵⁶ Cukalovic, A.; Monbaliu, J.-C. M. R.; Stevens, C. V. *Microreactor Technology as an Efficient Tool for Multicomponent Reactions*, Springer Berlin, Heidelberg, **2010**, 23, 161-198

¹⁵⁷ Scheffelaar, R.; Paravidino, M.; Znabet, A.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J.; Lutz, M.; Anthony, L.; Spek, A. L.; Guerra, C. F.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. B.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(5), 1723-1732.

¹⁵⁸ Insuasty, D.; Castillo, J.; Becerra, D.; Rojas, H.; Abonia, R. *Molecules*, **2020**, 25(3), 505.

¹⁵⁹ a) Capurro, P.; Basso, A.; *Chemical reactions for building small molecules*. Elsevier, **2020**, 35-82; b) Galloway, W. R.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R.; *Nat. Commun.*, **2010**, 1(1), 1-13. c) Nören-Müller, A.; Reis-Corrêa, I.; Prinz, H.; Rosenbaum, C.; Saxena, K.; Schwalbe, H. J.; Vestweber, D.; Guiseppe, C.; Schunk, S.; Schwarz, O.; Hajo, S.; Herbert, W. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2006**, 103(28), 10606-10611.

¹⁶⁰ Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. *Green Chem.*, **2014**, 16(6), 2958-2975.

e. Convergence et efficacité du processus

Les RMC s'exécutent avec des procédés de haute convergence, avec moins d'étapes, plus rapides et moins chères.¹⁶¹ Prenant un exemple pertinent dans l'industrie pharmaceutique ; la structure de *Télaprévir*, un inhibiteur de la protéase du virus NS3/4A de l'hépatite C, est produite industriellement en 20 étapes linéaire, en utilisant une chimie peptidique. Actuellement, les étapes sont limitées en utilisant deux réactions multi-composants de type *Ugi* et une biotransformation hautement diastéréosélective, qui permet d'obtenir des produits optiquement purs.¹⁶² (*Schéma 30*)

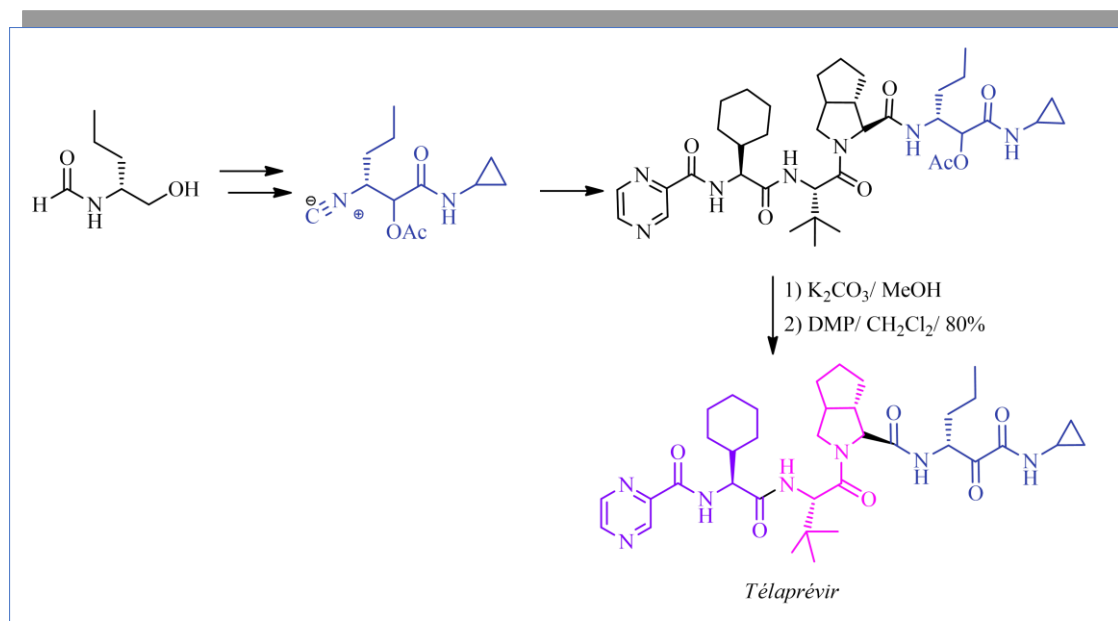


Schéma 30 : Synthèse du Télaprévir.

Un autre exemple du *praziquantel*; médicament contre la schistosomiase, sa synthèse peut se réaliser par deux réactions multi-composant clés: d'*Ugi* et de *Pictet-Spengler*.¹⁶³ (*Schéma 31*)

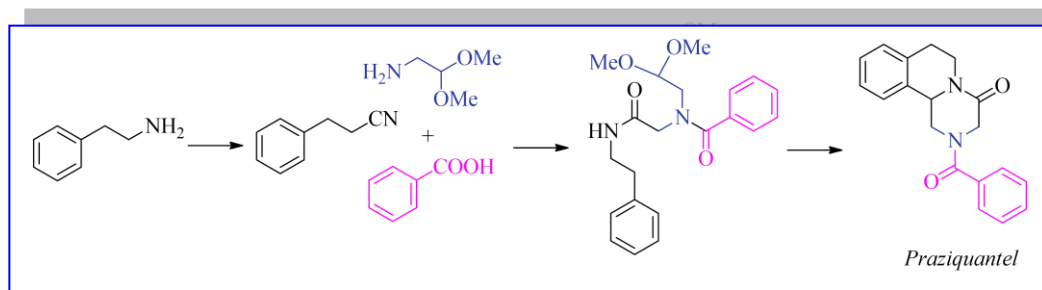


Schéma 31 : Synthèse du Praziquantel.

¹⁶¹ Truppo, M. D. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2017**, 8(5), 476-480.

¹⁶² Martinez, C. A.; Kumar, R.; Wong, J. *Biocatalysis*, **2020**, 679-704.

¹⁶³ Cao, H.; Liu, H.; Dömling, A. *J. Chem. Eur.*, **2010**, 16(41), 12296-12298.

f. Utilisation des catalyseurs et solvants respectueux de l'environnement

L'utilisation des catalyseurs particulièrement dans les RMC en quantité catalytique, permet de développer une chimie moderne et d'accéder aux molécules polyfonctionnelles intéressantes dans des conditions douces, parmi celles-ci l'utilisation des solvants non toxiques et respectueux de l'environnement comme: l'eau,¹⁶⁴ le glycérol,¹⁶⁵ le polyéthylène de glycol (PEG),¹⁶⁶ les solvants perfluorés,¹⁶⁷ les liquides ioniques,¹⁶⁸ et des fluides supercritiques spécialement le CO₂ supercritique.¹⁶⁹

g. La productivité

Les réactions multi-composants se déroulent en *one pot* par l'engagement des substrats di ou polyfonctionnalisés conduisant à des processus fréquemment sélectifs qui mènent à des molécules complexes ou à des polymères.¹⁷⁰ À titre d'exemples, la RMC d'*Ugi* peut se produire en double (*Schéma 32*),¹⁷¹ en triple (*Schéma 33*),¹⁷² ou par polymérisation (*Schéma 34*).¹⁷³

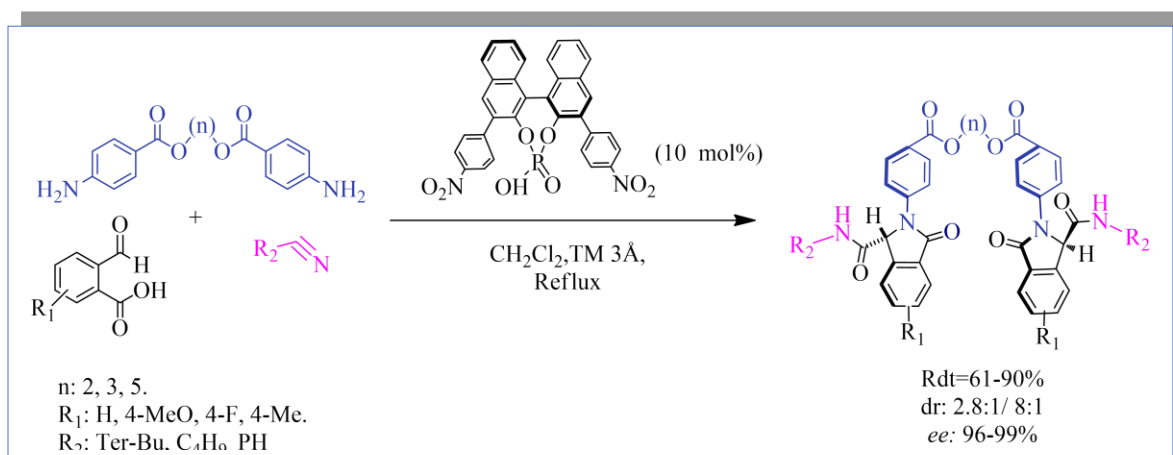


Schéma 32 : Une double RMC d'*Ugi* énantiosélective.

¹⁶⁴ Simon, M. O.; Li, C. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41(4), 1415-1427

¹⁶⁵ Yoo, W. J.; Li, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350(10), 1503-1506.

¹⁶⁶ a) An, T. N. M.; Alam, M.; Son, N. V.; Cuong, N. V.; Quang, N. M.; Tri, M. D.; Tan, L. V. *ChemistrySelect*, **2019**, 4(31), 8915-8920; b) Pal, S.; Singh, V.; Das, P.; Choudhury, L. H. *Bioorg. Chem.* **2013**, 48, 8-15.

¹⁶⁷ a) García, J. I.; García-Marín, H.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. *Green Chem.* **2010**, 12(3), 426-434; b) Moineau, J.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(43), 7683-7686.

¹⁶⁸ a) Gupta, R.; Yadav, M.; Gaur, R.; Arora, G.; Yadav, P.; Sharma, R. K. *Mater Horiz.* **2020**, 7 (2), 411-454; b) Neto, B. A. D.; Haline G.O. A.; Lapis, A. M. *RSC*, **2019**, 377-392.

¹⁶⁹ a) Varma, A. K.; Ghosh, S. *Advanced Nanotechnology and Application of Supercritical Fluids*, Springer, **2020**, 75-123; b) Leitner, W.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **2008**, 10, 730.

¹⁷⁰ Ghashghaei, O.; Caputo, S.; Sintés, M.; Revés, M.; Kielland, N.; Estarellas, C.; Estarellas, C.; Javier, L.; Aviñó A.; Eritja, R.; Serna-Gallego A.; Marrugal-Lorenzo, A. J.; Jerónimo Pachón J.; Sánchez-Céspedes, J.; Treadwell, R.; De Moliner, F.; Vendrell, M.; Lavilla, R. *J. Chem. Eur.* **2018**, 24(54), 14513-14521.

¹⁷¹ Feng, Q. Y.; Zhu, J.; Wang, M. X.; Tong, S. *Org. Lett.* **2019**, 22(2), 483-487.

¹⁷² Dehghan, N.; Nasr-Isfahani, H.; Sarvary, A.; Bakherad, M.; *Monatsh. Chem.* **2020**, 1-8.

¹⁷³ Liu, N.; Fu, C.; Zhang, Q.; Zhao, R.; Sun, Z.; Zhang, P.; Lan D.; Deng, K. *ChemistrySelect*, **2020**, 5(9), 2725-2734.

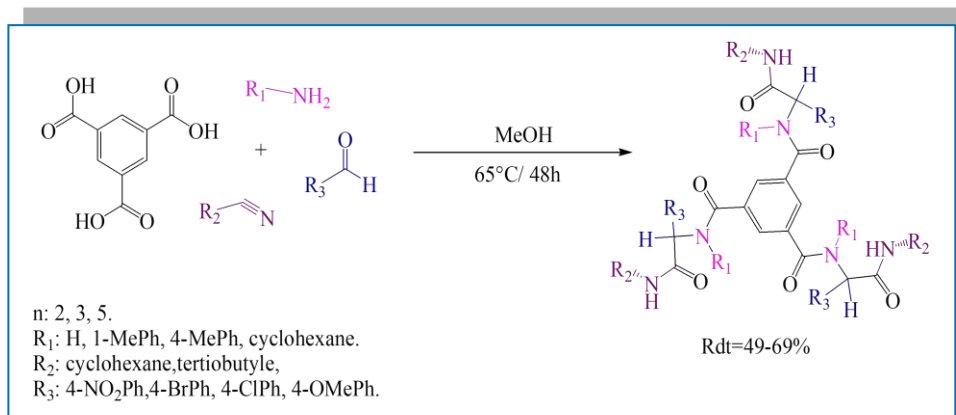


Schéma 33 : Une triple RMC d'Ugi.

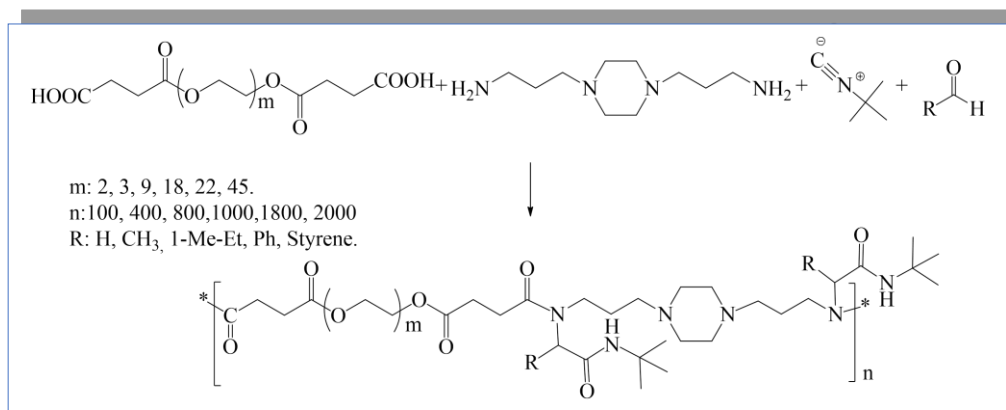


Schéma 34 : Polymérisation par RMC d'Ugi.

h. La sélectivité

Plusieurs facteurs peuvent influencer la sélectivité des RMC, tels que: le rapport stœchiométrique des substrats polyfonctionnels,¹⁷⁴ l'ordre d'ajout des réactifs,¹⁷⁵ la quantité et le type du catalyseur,¹⁷⁶ l'acidité du milieu,¹⁷⁷ la température, le temps réactionnel, la nature du solvant,¹⁷⁸ et le taux catalytique du catalyseur, par exemple ; la condensation des aminopyrazoles, des β -dicétones et des aldéhydes aromatiques en milieu neutre à température ambiante sous irradiation ultrasons, s'est déroulée comme une réaction cinétiquement contrôlée avec la formation du cycle dihydropyrimidine (**I**).¹⁷⁹ L'augmentation de la température rend le contrôle thermodynamique lors d'addition du catalyseur basique (Et₃N) sous irradiation micro-

¹⁷⁴ Sha, F.; Huang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48(19), 3458-3461.

¹⁷⁵ Suzuki, Y.; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(11), 4246-4251.

¹⁷⁶ a) Liu, Z. L.; Zhang, R. M.; Liu, Y.; Guo, Y.; Meng, Q. G. *Curr. Org. Synth.*, **2019**, 16(1), 181-186; b) Zimmermann, T.; Bilke, M.; Soorholtz, M.; Schüth, F. *ACS Catal.*, **2018**, 8(10), 9262-9268.

¹⁷⁷ Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36(3), 484-491.

¹⁷⁸ Chebanov, V. A.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.*, **2006**, 8(3), 427-434.

¹⁷⁹ Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Knyazeva, I. V.; Groth, U.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73(13), 5110-5118.

ondes, conduisant aux pyrazolopyridines (**II**).¹⁸⁰ L'ajout des bases fortes (EtONa ou *t*-BuOK) accompagnées d'irradiation micro-ondes à 150°C, permet l'ouverture du cycle cyclohexanone, un réarrangement puis la formation des pyrazoloquinolizines (produit **III**).¹⁸¹ (*Schéma 35*)

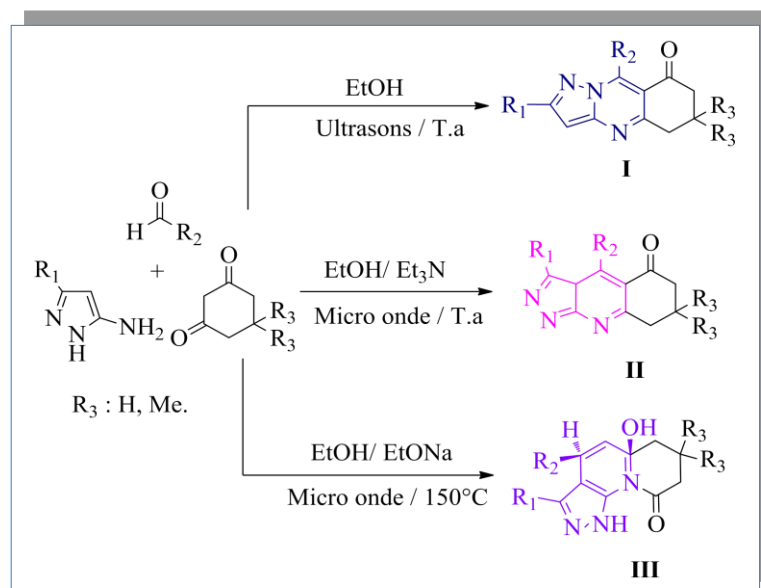


Schéma 35 : L'impact du changement des conditions réactionnelles sur la sélectivité des RMC.

II-1-2 Utilisation de la catalyse dans les réactions multi-composants

Malgré que la plus parts des RMC offrent un grand potentiel et qu'elles n'ont pas besoin d'un catalyseur spécifique ou des conditions extrêmes, certains problèmes peuvent affecter leurs résultats, comme les équilibres existants au cours des réactions qui présentent une certaine réversibilité lors de formation des intermédiaires *in situ*. Ainsi des problèmes de racémisation sont confrontés avec certains substrats comme les aldéhydes chiraux α -alkylés stéréochimiquement instables pendant la condensation d'*Ugi*.¹⁸² L'optimisation des conditions des RMC a imposé le recours à la catalyse et surtout à des méthodes catalytiques asymétriques pour obtenir un stéréo-contrôle de la réaction.¹⁸³ Les applications commencent à apparaître vers les années 1980 et ils n'ont cessé d'apporter un développement intensive pour la chimie verte et les domaines reliés jusqu'à ce moment.¹⁸⁴

¹⁸⁰ Andriushchenko, A. Y.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Chebanov, V. A. *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 48(2), 365-367.

¹⁸¹ De la Hoz, A.; Prieto, M. P.; Rajzmann, M.; de Cozar, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Cossio, F. P. *Tetrahedron*, **2008**, 64(35), 8169-8176.

¹⁸² Kelly, C. L.; Lawrie, K. W.; Morgan, P.; Willis, C. L.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(41), 8001-8005.

¹⁸³ a) Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41(10), 3969-4009; b) Yue, T.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74(21), 8396-8399.

¹⁸⁴ Goddard, J. P.; Malacria, M.; Ollivier, C. Réactions multicomposants et diversité moléculaire. *ISTE Group*, **2019**, 47-48.

II-2 La catalyse

La catalyse joue un rôle central dans la chimie moderne, elle est omniprésente dans tous les procédés de production industrielle. Le catalyseur permet d'accélérer les transformations chimiques et les réaliser avec une haute sélectivité et spécificité, et cela justifie sa présentation comme un pilier de la chimie verte.¹⁸⁵ Du fait, la catalyse joue un rôle cruciale dans la chimie organique avancée, en augmentant l'efficacité des réactions chimiques sur nombreuses dimensions par:

- La diminution des dépenses énergétiques, en utilisation de conditions douces en termes de température et de pression.
- La réduction du nombre de molécules utilisées, ainsi que la production des déchets.
- La réduction de nombre d'étapes de réaction ou de purification.

Il existe des catalyseurs de types hétérogènes ou homogènes; tels que l'organocatalyse, la catalyse organométallique auquel un métal est coordonné à un ligand chiral ou achiral, et enzymatiques qui sont des catalyseurs biologiques essentiellement formés d'aminoacides.

Dans ce qui suit, seront présentées la catalyse enzymatique et l'organocatalyse; ainsi que leurs relations et progrès par rapport aux RMC.

II-2-1 La catalyse enzymatique

Les enzymes sont des molécules protéiques tridimensionnelles chirales présentent dans tous les organismes vivants, elles sont formées par des chaînes d'acides *L*-aminés reliées par des liaisons peptidiques. Chaque enzyme à ses propres caractéristiques catalytiques uniques, résultant de la séquence particulière des acides aminés, et principalement aux sites actifs qui donnent à chaque type d'enzyme une double spécificité responsables de la transformation des substrats particuliers par un mécanisme réactionnel identique, en engendrant une haute sélectivité.¹⁸⁶

La complémentarité *enzyme-substrat* explique la haute spécificité enzymatique envers un seul type de réaction pour un substrat défini.¹⁸⁷ Le mécanisme catalytique du *site actif* (**Figure 36**), qui se constitue de trois aminoacides, *la sérine (Ser), l'aspartate (Asp)* (ou *le glutamate Glu*) et *l'histidine (His)*, est connu en tant que la "*triade catalytique*". (**Figure 37**)

¹⁸⁵ Tavakolian, M.; Vahdati-Khajeh, S.; Asgari, S. *Chem. Cat. Chem.*, **2019**, 11(13), 2943-2977.

¹⁸⁶ a) Koshland, D. E. *Science*, **1963**, 142(3599), 1533-1541.

¹⁸⁷ a) Fersht, A. R.; *Biol. Sci.*, **1974**, 187(1089), 397-407. b) Koshland, Jr, D. E., *Angew. Chem. Int., Ed.* **1995**, 33(23-24), 2375-2378.

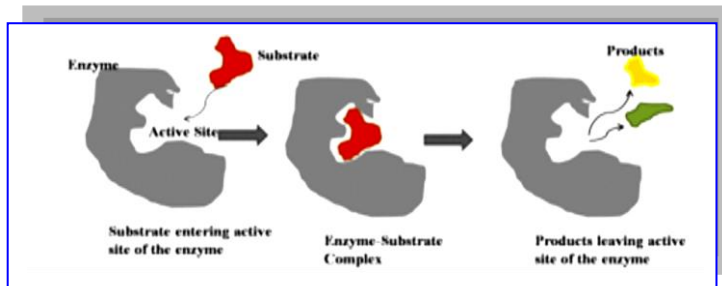


Figure 36 : Mode d'action des enzymes.

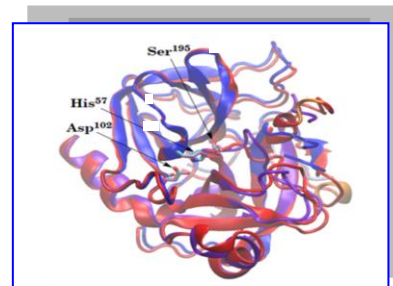


Figure 37: La triade catalytique des lipases.

II- 2-1-1 Fonction secondaire d'enzyme; promiscuité enzymatique

Le pouvoir catalytique fascinant des enzymes observé au niveau biologique est transféré avec succès en-dehors des cellules vers la catalyse des synthèses chimiques, en constituant des procédés plus efficaces, éco-compatible et durable.¹⁸⁸ Cette fonction secondaire des enzymes est l'une des découvertes les plus excitantes de l'enzymologie, elle est devenue un domaine de recherche moderne et intensive depuis les deux dernières décennies, ce phénomène est appelé plus-tard « *promiscuité enzymatique* ».¹⁸⁹

➤ C'est quoi la promiscuité enzymatique?

La promiscuité est la capacité coïncidente d'une enzyme à catalyser sa réaction naturelle et des réactions supplémentaires différentes de leurs fonctions natives, dans le même site actif.¹⁹⁰

Il est connu que les enzymes sont des catalyseurs spécifiques dans des réactions bien définies. Dès **1898**, *Hill Jensen*, puis *O'Brie* et *Herschlag*,¹⁹¹ ont signalé que les enzymes sont capables de se relier à plusieurs substrats non-canoniques et de catalyser des réactions qui ne font pas partie de la physiologie de l'organisme. Cette nouvelle réactivité de l'enzyme est appelée « *promiscuité enzymatique* », une approche qui a incité les chercheurs pour la création de nouvelles activités enzymatiques,¹⁹² pour l'amplification de bases de données qui accueillent et améliorent ces nouvelles fonctionnalités.¹⁹³

¹⁸⁸ Sheldon, R. A.; Woodley, J. M. *Chem. Rev.* **2018**, 118(2), 801-838.

¹⁸⁹ a) Yu, Y.; Zhang, W.; Gong, Q. T.; Liu, Y. H.; Yang, Z. J.; He, W. X.; Yu, X. Q. *J. Biotechnol.* **2020**, S0168-1656; b) Maddock, R. M.; Pollard, G. J.; Moreau, N. G.; Perry, J. J.; Race, P. R. *Biopolymers*, **2020**, 111(9), e23390; c) Little, R.; Paiva, F. C.; Jenkins, R.; Hong, H.; Sun, Y.; Demydchuk, Y.; Markiyany S.; Manuela, T.; Finian J. L.; Marcio V. B. D.; Leadlay, P. F. *Nat. Cat.* **2019**, 2(11), 1045-1054.

¹⁹⁰ a) Guzmán, G. I.; Sandberg, T. E.; La Croix, R. A.; Nyerges, Á.; Papp, H.; de Raad, M.; Zachary, A. K.; Ying, H.; Trent, R. N.; Richard, A. N.; Csaba, P.; Bernhard O P.; Balázs, P.; Adam, M.; Feist, P. *Mol. Syst. Biol.* **2019**, 15(4), e8462; b) Copley, S. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7(2), 265-272.

¹⁹¹ a) Hill, A. C. *J. Chem. Soc.* **1898**, 73, 634-658; b) Jensen, R. A. *Ann. Rev. Microbiol.* **1976**, 30(1), 409-425; c) O'Brien, P. J.; Herschlag, D. *Chem. Biol.* **1999**, 6(4), R91-R105.

¹⁹² Aharoni, A.; Gaidukov, L.; Khersonsky, O.; Gould, S. M.; Roodveldt, C.; Tawfik, D. S. *Nat. Genet.* **2005**, 37(1), 73-76.

¹⁹³ a) Sun, D.; Cheng, X.; Tian, Y.; Ding, S.; Zhang, D.; Cai, P.; Hu, Q. N.; Database : *the journal of biological databases and curation*, **2020**, baaa065; b) Jaiman, A.; Thattai, M. *Elife*, **2020**, 9, e49573; c) Fiehn, O.; Barupal, D. K.; Kind, T. *J. Biol. Chem.* **2011**, 286(27), 23637-23643.

Même si le terme de promiscuité est nouveau en enzymologie, il existe de nombreux anciens exemples dans la littérature qui animent la définition, comme montrent les premières recherches sur la chymotrypsine,¹⁹⁴ la pepsine,¹⁹⁵ le pyruvate décarboxylase,¹⁹⁶ et l'anhydrase carbonique.¹⁹⁷ D'autres utilisent le terme d'une façon «indiscriminé», ou ils attribuent la qualité de promiscuité aux enzymes multi-spécifiques comme les glutathion S-transférases (GST) et cytochromes P450,¹⁹⁸ qui possèdent un large spectre de substrats.¹⁹⁹ Cependant, il existe des critères qui peuvent aider pour associer l'enzyme à la promiscuité, tel que « *Le degré de promiscuité* » qui se base sur le niveau de divergence et la différence de spécificité entre la fonction native et la nouvelle activité de l'enzyme.²⁰⁰

Les enzymes peuvent réaliser quatre différents types de sélectivités: la chimiosélective, la régiosélective, la diastéréosélective et l'énantiosélective. Ce qui permet d'avoir des produits avec haute pureté dans des conditions opératoires douces.²⁰¹

II-2-1-2 Mécanisme de la promiscuité enzymatique

La promiscuité catalytique enzymatique fournit des connaissances sur les interactions enzyme-substrat.

➤ Comment la spécificité et la promiscuité coïncident au sein du même site actif ?

Les enzymes sont des entités dynamiques qui peuvent changer et adopter diverses conformations structurelles afin d'atteindre des conformations catalytiques actives auxquelles un substrat natif ou non naturel peut se lier et effectuer la bonne transformation chimique.²⁰² De plus, des effets de complémentarité aussi s'interviennent, tels que : les effets électrostatiques,²⁰³ les modes de liaison ou l'arrangement des molécules dans le site actif de l'enzyme comme les liaisons hydrogènes à faible barrière (courtes et très fortes), qui jouent un rôle déterminant au cours de l'activité catalytique.²⁰⁴

¹⁹⁴ a) Nakagawa, Y.; Bender, M. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91(6), 1566-1567; b) Kitazume, T.; Ikeya, T.; Murata, K. *Chem. Commun.*, **1986**, (17), 1331-1333.

¹⁹⁵ Reid, T. W.; Fahrney, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89(15), 3941-3943.

¹⁹⁶ a) Neuberger, C.; Hirsch, J. *Biochemische Zeitschrift*, **1921**, 115, 282-310; b) Sahm, H. *Biocatalysis*, **1988**, 1(4), 321-331.

¹⁹⁷ Pocker, Y.; Stone, J. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87(23), 5497-5498.

¹⁹⁸ Sevrioukova, I. F.; Poulos, T. L. *Dalton Trans.*, **2013**, 42(9), 3116-3126.

¹⁹⁹ Copley, S. D. *Cur. Opin. Struc. Biol.*, **2017**, 47, 167-175.

²⁰⁰ Van Loo, B.; Jonas, S.; Babbie, A. C.; Benjdia, A.; Berteau, O.; Hyvönen, M.; Hollfelder, F. *Proc. Natl. Acad.*, **2010**, 107(7), 2740-2745.

²⁰¹ Azerad, R.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, 132(1), 17-51.

²⁰² Villali, J.; Kern, D. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, 14(5), 636-643.

²⁰³ Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. *Chem. rev.*, **2006**, 106(8), 3210-3235.

²⁰⁴ Cleland, W. W.; Frey, P. A.; Gerlt, J. A.; *J. Biol. Chem.* **1998**, 273(40), 25529-25532.

Des études antérieures ont montré que le mécanisme de promiscuité est différent de celui de réaction physiologique. *Rinkoo Devi Gupta*,²⁰⁵ a suggéré trois facteurs majeurs qui peuvent être liés ou responsables de la promiscuité enzymatique : la plasticité du site actif, l'ambiguïté du substrat et l'ambiguïté du cofacteur. (**Figure 38**)

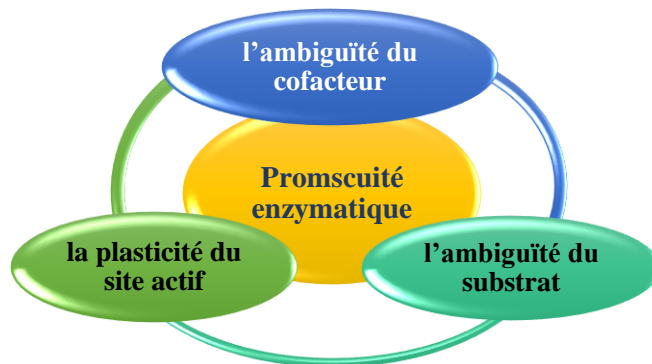


Figure 38 : Les facteurs qui induisent la promiscuité des enzymes.

a. La plasticité du site actif

La flexibilité structurelle est le facteur le plus important par lequel la promiscuité peut se manifester. Elle permet au site actif d'adopter une diversité d'états conformationnels catalytiques actives,²⁰⁶ due à des modifications de la stéréospécificité. Le complexe substrat-enzyme est formé selon les conformations énergétiquement plus favorable, vers laquelle l'équilibre se déplace²⁰⁷ (**Figure 39**). Les cytochromes P450 (CYP), est une superfamille des enzymes monooxygénases qui partagent le même repli protéique, mais diffèrent dans la sélectivité du substrat.

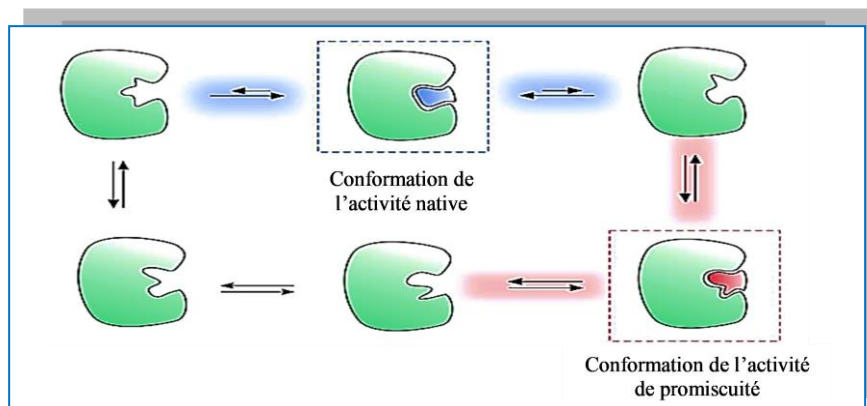


Figure 39 : Le rôle de la plasticité du site actif dans la promiscuité enzymatique.²⁰⁸

²⁰⁵ Gupta, R. D. *Sustain. Chem., Process*, **2016**, 4(1), 2.

²⁰⁶ a) Pratap, S.; Katiki, M.; Gill, P.; Kumar, P.; Golemi-Kotra, D. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2016**, 60(1), 75-86; b) Meier, S.; Özbek, S. *Bioessays*, **2007**, 29(11), 1095-1104.

²⁰⁷ a) Afriat-Jurnou, L.; Jackson, C. J.; Tawfik, D. S. *Biochemistry*, **2012**, 51(31), 6047-6055; b) Nobeli, I.; Favia, A. D.; Thornton, J. M. *Nat. Biotechnol*, **2009**, 27(2), 157-167.

²⁰⁸ Pabis, A.; Rizzo, V. A.; Sanchez-Ruiz, J. M.; Kamerlin, S. C. *Curr. Opin. Struct. Biol*, **2018**, 8, 83-92.

b. L'ambiguïté du substrat

Nombreux exemples ont démontré que les enzymes peuvent se lier à divers substrats apparentés ou non aux substrats natives à travers les résidus du même site *catalytique* par différents modes d'interactions.²⁰⁹ La **Figure 40** montre que la *D*-2-céto-3-désoxygluconate aldolase (KDGA) effectue une transformation native de clivage du *D*-2-céto-3-désoxygluconate (*D*-KDGLu), et une activité de promiscuité de clivage du *D*-2-céto-3-désoxygalactonate (*D*-KDGal) par le même mécanisme, en produisant dans les deux cas le pyruvate et le *D*-glycéraldéhyde. La différence est détectée au niveau de la liaison hydrogène formée avec le site actif du KDGA et les liaisons des groupes hydroxyles 5 et 6.²¹⁰

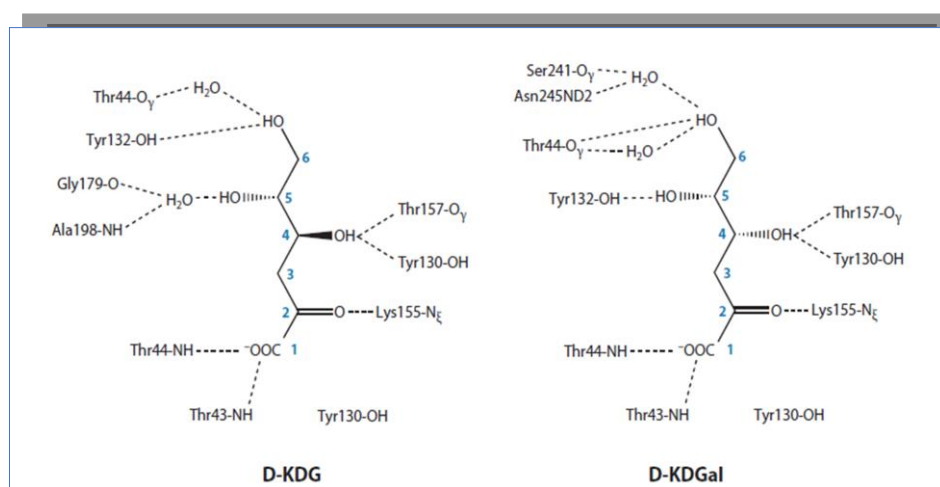


Figure 40 : Interactions d'enzyme avec deux substrats.²¹¹

c. L'ambiguïté des cofacteurs

Les cofacteurs tels que les coenzymes ou les métaux peuvent créer des liaisons avec les chaînes latérales du site actif,²¹² qui mènent à la génération de structure d'état de transition non naturelle et un mécanisme catalytique modifié conduisant à la promiscuité.²¹³ Par exemple, la farnésyl diphosphate synthase, une enzyme clés dans la voie de biosynthèse des isoprénoïdes, son activité est reliée aux cofacteurs métalliques. Les ions Mg^{2+} mènent à la génération de farnésyl diphosphate, tandis que la présence d'ions Co^{2+} conduit à la production de géranyl diphosphate. Cette promiscuité enzymatique dépend aux ions métalliques, dictant un mécanisme

²⁰⁹ Yao, J., Guo, H., Chaiprasongsuk, M., Zhao, N., Chen, F., Yang, X., Guo, H. *Biochemistry*, **2015**, 54(34), 5366-5375.

²¹⁰ Theodossis, A., Walden, H., Westwick, E. J., Connaris, H., Lamble, H. J., Hough, D. W., Danson M. J., & Taylor G. L., *J. Biol. Chem.* **2004**, 279:43886-92

²¹¹ Khersonsky, O., Tawfik, D. S., *Annu. Rev. Biochem.*, **2010**, 79, 471-505.

²¹² Pabis, A., Risso, V. A., Sanchez-Ruiz, J. M., Kamerlin, S. C., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2018**, 48, 83-92.

²¹³ Baier, F., Chen, J., Solomonson, M., Strynadka, N. C., Tokuriki, N., *ACS Chem. Biol.*, **2015**, 10(7), 1684-1693.

de régulation qui permet à une seule enzyme de contrôler spécifiquement les métabolites qu'elle produit,²¹⁴ c'est le même cas pour les metallo-enzymes artificiels.²¹⁵

II-2-1-3 Les différents types de la promiscuité enzymatique

Selon les différents facteurs qui altèrent l'activité catalytique, quatre catégories de promiscuité enzymatique sont développées, et qui se résument comme suit:

II-2-1-3-1 Promiscuité enzymatique catalytique

La promiscuité catalytique est la capacité d'un seul site actif enzymatique de catalyser différentes transformations chimiques avec différents états de transitions.²¹⁶

Prenant l'exemple de la *CAL-B*, habituellement utilisée dans certain nombre de transestérifications industrielles, telles que : la synthèse régiosélective d'esters et de glucides, la synthèse des polyesters et d'amides, le dédoublement des alcools énantiomériquement enrichis,²¹⁷ des amines et des acides carboxyliques.²¹⁸ Outre que l'hydrolyse et la transestérification qui sont leurs spécialités natives, la *CAL-B* catalyse également diverses autres réactions qui passent par des états de transition et des mécanismes différents, comme par exemple: l'aldolisation,²¹⁹ l'époxydation,²²⁰ la réaction de *Mannich*,²²¹ la réaction de *Markovnikov*,²²² et l'addition de *Michael*.²²³

II-2-1-3-2 Promiscuité enzymatique du substrat

Dans ce cas l'enzyme peut effectuer le même type de transformation chimique avec des états de transitions similaires ou identiques grâce à l'ambiguïté du substrat qui adaptent différents états de transitions. Par exemple; si l'eau est remplacée par un autre nucléophile, la lipase peut catalyser la transestérification (fonction secondaire) au lieu l'hydrolyse (fonction

²¹⁴ Rivera-Perez, C. ; Nyati, P. ; Noriega, F. G. *Insect. Biochem. Mol. Biol.* **2015**, 64, 44-50.

²¹⁵ Villarino, L.; Chordia, S.; Alonso-Cotchico, L.; Reddem, E.; Zhou, Z.; Thunnissen, A. M. W. H.; Maréchal, J.-D.; Roelfes, G. *ACS Catal.* **2020**, 10(20), 11783.

²¹⁶ Kazlauskas, R. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9(2), 195-201.

²¹⁷ a) Basso, A.; Serban, S. *J. Mol. Catal.* **2019**, 479, 110607; b) Idris, A.; Bukhari, A. *Biotechnol. Adv.* **2012**, 30(3), 550-563; c) Naik, S.; Basu, A.; Saikia, R.; Madan, B.; Paul, P.; Chatterjee, R.; Svendsen, A. *J. Mol. Catal., B Enzym.* **2010**, 65(1-4), 18-23.

²¹⁸ a) Wikmark, Y.; Svedendahl, H. M.; Bäckvall, J. E. *Angew. Chem.* **2015**, 127(14), 4358-4362.; c) Ansorge-Schumacher, M. B., Thum, O. *Chem. Soci. Rev.* **2013**, 42(15), 6475-6490; d) Schmid, A.; Dordick, J. S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature*, **2001**, 409(6817), 258-268.

²¹⁹ Carlqvist, P.; Svedendahl, M.; Branneby, C.; Hult, K.; Brinck, T.; Berglund, P. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, 6, 331-336.

²²⁰ Törnvall, U.; Orellana-Coca, C.; Hatti-Kaul, R.; Adlercreutz, D. *Enzyme. Microb. Technol.* **2007**, 40(3), 447-451.

²²¹ Galman, L.; Slabu, I.; Parmeggiani, F.; Turner, N. *J. Chem. Commun.* **2018**, 54(80), 11316-319.

²²² Lou, F.W.; Liu, B. K.; Wang, J. L.; Pan, Q.; Lin, X. F. *J. Mol. Catal., B: Enzym.* **2009**, 60(1-2), 4-8.

²²³ Chen, X. Y.; Chen, G. J.; Wang, J. L.; Wu, Q.; Lin, X. F. *Adv. Synth Catal.* **2013**, 355(5), 864-68.

native). La transestérification et l'hydrolyse suivent le même mécanisme, c'est une promiscuité du substrat²²⁴.

II-2-1-3-3 Promiscuité enzymatique de condition

Ce type de promiscuité a été investiguée au début du **1898**, lors d'étude de réactivité de la glucosidase.²²⁵ En **1931**, la résolution des alcools et des esters chiraux a été effectuée en utilisant des lipases *pancréatiques* de porc dans des solvants organiques.²²⁶ Dans une autres étude sur la stabilité et l'activité de la sérine protéase pour la synthèse des peptides, les resultats ont démontré que l'activité de la lipase dans un milieu polaire tel que le DMF a été 256 fois plus élevé.²²⁷ Ces études confirment que la modification des conditions naturelles comme l'utilisation du solvant organique (milieu non conventionnel), du milieu anhydre, le changement de température ou du pH conduisent au changement de l'activité native de l'enzyme.²²⁸

II-2-1-3-4 Promiscuité enzymatique de produit

La promiscuité enzymatique de produit est la plus récente catégorie identifiée, elle exprime le pouvoir d'une seule enzyme à convertir un seul substrat en plusieurs produits par différents états de transitions. Par exemple, les protéases qui clivent un peptide au niveau d'une seule liaison peptidique génèrent deux peptides à partir d'un seul substrat, mais cela nécessite un seul état de transition et ne représente pas une promiscuité du produit. D'autre part, une protéase qui hydrolyse un seul peptide au niveau de plusieurs liaisons peptidiques nécessite une stabilisation de plusieurs états de transition qui sont différents dans la structure voisine.²²⁹

Notre recherche se concentre sur l'application de la promiscuité enzymatique catalytique en utilisant une lipase, qui se prouve dans ces dernières années comme un moyen vigoureux pour élargir l'utilisation des enzymes dans la synthèse organique.

➤ Pourquoi les lipases sont les plus fréquemment utilisées dans la promiscuité enzymatique?

Les enzymes sont généralement utilisées en chimie fine dans des milieux conventionnels. La faible solubilité des réactifs dans un milieu réactionnel aqueux peut être surmontée en utilisant un solvant non aqueux ou un système biphasique.²³⁰ Les lipases constituent une classe

²²⁴ Galmés, M. A.; García-Junceda, E.; Świderek, K.; Moliner, V. *ACS Catal*, **2019**, 10(3), 1938-1946.

²²⁵ Hill, A. C. *J. Chem. Soc. Trans*, **1898**, 73, 634-658.

²²⁶ Rona, P.; Trumit, H. *Biochem. Z*, **1931**, 247, 113-145.

²²⁷ Chen, K.; Arnold, F. H. *Proc. Natl. Acad. Sci*, **1993**, 90(12), 5618-5622.

²²⁸ Kapoor, M.; Gupta, M. N. *Process Biochem*, **2012**, 47(4), 555-569.

²²⁹ Atkins, W. M., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, **2015**, 151, 3-11.

²³⁰ a) Pinto, G. B.; Mendes, F. M.; Antunes, A. M. D. S. *Mini-Rev. Org. Chem*, **2020**, 17(6), 701-716; b) Bezborodov, A. M.; Zagustina, N. A. *Appl. Biochem. Microbiol*, **2014**, 50(4), 313-337.

d'enzymes bien adaptées aux systèmes réactionnels non aqueux, elles sont connues pour leurs nombreux avantages : elles sont dotées d'une grande stabilité et d'une activité élevées, elles peuvent être utilisées pour différents types de transformations à faible coût, comme elles offrent de bonne sélectivité et des produits de haute pureté avec peu de sous-produits simplement séparés, telles que diverses stratégies sont décrites pour améliorer les performances des lipases dans les milieux réactionnels organiques.²³¹ Par conséquent, l'utilisation d'une nouvelle réaction de promiscuité lipasique est plus attrayante et pourrait fournir un nouveau processus d'industrialisation.²³²

II-2-1-4 Application de promiscuité lipasique

Les enzymes ne sont pas suffisamment actifs ou stables pour pouvoir maintenir une activité et une productivité optimale dans des conditions non physiologique (substrats non naturels, concentrations élevées de substrat, milieux non conventionnel et températures plus élevées).²³³ Afin de résoudre ces problèmes, l'une des stratégies appliquées favorise l'implication des enzymes dans des réactions multi-composants et qui consiste à faire interagir l'enzyme avec plusieurs substrats sur un seul site de liaison, ce qui donne un accès simple à des molécules complexes dans des conditions optimisées. La combinaison de la promiscuité enzymatique avec les RMC forment une approche importante vers la synthèse idéale.²³⁴

La promiscuité catalytique lipasique a exposé une nouvelle boîte à outil pour la synthèse organique, en servant à la formation des liaisons C-C, C-N et C-P dans des produits importants et assez complexes. Nous citons ci-après quelques exemples des réactions multi-composants et d'autres qui ont marqué le développement de cette approche:

a. Réaction de Mannich

La réaction de *Mannich* est la réaction multi-composants la plus célèbre,²³⁵ elle se traduit par condensation en *one pot* des aldéhydes aromatiques différemment substitués, une amine et un carbonyle énolisable dans un milieu aqueux. Récemment, cette réaction a été effectuée en présence de la lipase *Mucor miehei* (*MML*) pour conduire aux β -amino-cétones.²³⁶ (**Schéma 36**)

²³¹ a) Vongvilai, P.; Larsson, R.; Ramström, O. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, 350(3), 448-452; b) Bornscheuer, U. T. *Curr. opin. Biotech.* **2002**, 13(6), 543-547; c) Merabet-Khelassi, M.; Houiene, Z.; Aribi-Zouiouèche, L.; Riant, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23(11-12), 828-833; d) Houiene, Z.; Merabet-Khelassi, M.; Bouzemi, N.; Riant, O. Aribi-Zouiouèche, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24(5-6), 290-296; e) Zaïdi, A.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouiouèche, L. *Cat. Lett.* **2015**, 145(4), 1054-1061; g) Bennamane, M.; Zeror, S.; Aribi-Zouiouèche, L.; *Biocatal. Biotransformation*, **2014**, 32(5-6), 327-332.

²³² He, T.; Li, K.; Wu, M. Y.; Feng, X. W.; Wang, N.; Yu, X. Q. *J. mol. cat. B: Enzymatic*, **2010**, 67(3-4), 189-194.

²³³ Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, 19(1), 18-43.

²³⁴ Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(14), 4657-4673.

²³⁵ Allochio Filho, J. F.; Lemos, B. C.; de Souza, A. S.; Pinheiro, S.; Greco, S. J. *Tetrahedron*, **2017**, 73(50), 6977-700

²³⁶ Li, K.; He, T.; Li, C.; Feng, X. W.; Wang, N.; Yu, X. Q. *Green Chem.* **2009**, 11(6), 777-779.

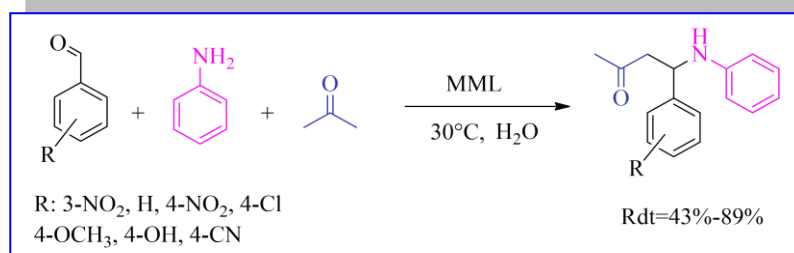


Schéma 36 : Réaction de Mannich catalysée par la lipase *Mucor miehei* (MML).

b. Synthèse de benzochromènes

Yang *et al.*,²³⁷ ont réussi de synthétiser des dérivés benzochromènes décrits comme antibactérien,²³⁸ antifongique,²³⁹ et antitumoral, ²⁴⁰ en utilisant une RMC biocatalysée. L'étude a montré que seulement la lipase *PSL* a permis d'obtenir des résultats satisfaisantes avec une quantité catalytique de 20 mg dans l'éthanol à 55°C pendant 12 heures.²⁴¹ (**Schéma 37**)

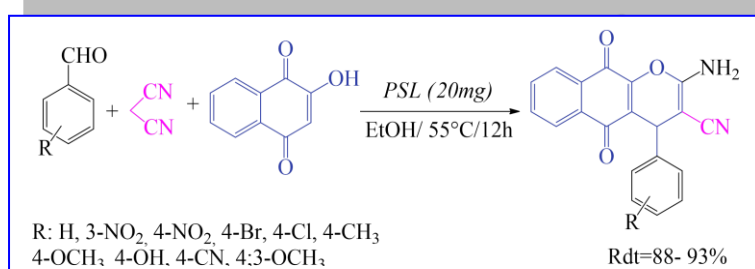


Schéma 37 : Synthèse des benzochromènes catalysée par la *PSL*.

c. Réaction de Kabachnik-Fields

L'équipe de notre laboratoire a décrit la première RMC de *Kabachnik-Fields* en utilisant la promiscuité catalytique lipasique en employant la *CAL-B* pour former la liaison P-C. La réaction a été effectuée sans solvant à température ambiante, les dérivés des α -aminophosphonates ont été acquis dans 24h avec d'excellents rendements après une simple cristallisation.²⁴² (**Schéma 38**)

²³⁷ a) Yang, F.; Wang, H.; Jiang, L.; Yue, H.; Zhang, H.; Wang, Z.; Wang, L.; *RSC adv.* **2009**, 5(7), 5213-5216; b) Tandon, V. K.; Vaish, M.; Jain, S.; Bhakuni, D. S.; Srimal, R. C. *Indian J. Pharm. Sci.* **1991**, 53, 22.

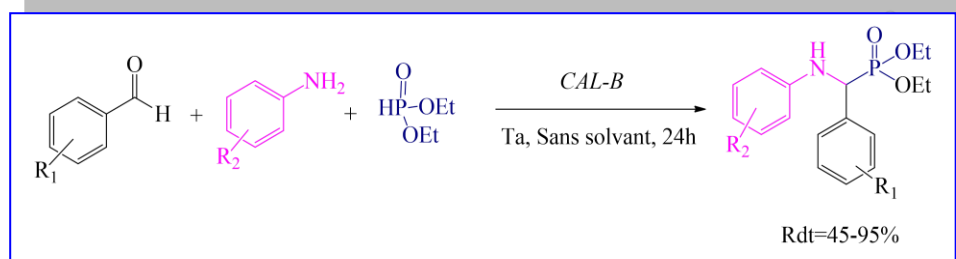
²³⁸ El-Agrody, A. M.; El-Hakim, M. H.; El-Latif, M. A.; Fakery, A. H.; El-Sayed, E. S. *Acta. pharm.* **2000**, 50(2), 111-120.

²³⁹ Mirjalili, B. F.; Zamani, L.; Zomorodian, K.; Khabnadideh, S.; Haghighijoo, Z.; Malakotikhah, Z.; Khojasteh, S. *J. Mol. Struct.* **2016**, 1116, 102-108.

²⁴⁰ El-Agrody, A. M.; Fouda, A. M.; Al-Dies, A. A. M. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23(6), 3187-3199.

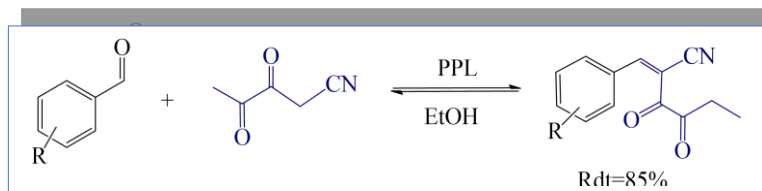
²⁴¹ Yang, F.; Wang, H.; Jiang, L.; Yue, H.; Zhang, H.; Wang, Z.; Wang, L. *RSC adv.* **2015**, 5(7), 5213-5216.

²⁴² Guezane-Lakoud, S.; Toffano, M.; Aribi-Zouieche, L. *Heteroatom Chem.* **2017**, 28(6), e21408.

Schéma 38 : Synthèse des α -aminophosphonates catalysée par la CAL-B.

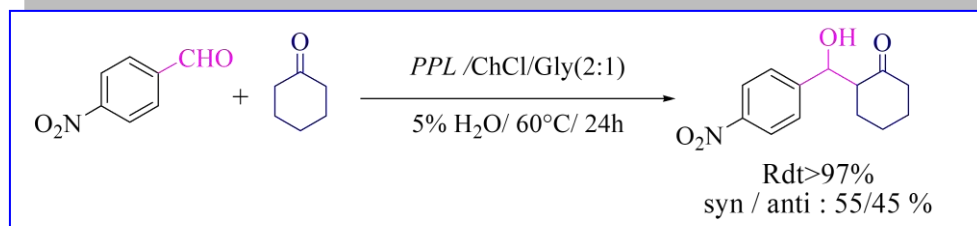
d. Réaction de Knoevenogel

La réaction de *Knoevenogel* est une voie principale pour créer la liaison C-C. *Lai et al.*²⁴³ ont découvert que la *PPL* a pu mener la réaction de condensation du benzaldéhyde et du méthyle cyanoacétate avec une excellente réactivité conduisant aux β -hydroxy-cétones avec de bons rendements. (Schéma 39)

Schéma 39 : Réaction de *Knoevenogel* catalysés par *PPL*.

e. Aldolisation

*González-Martínez et al.*²⁴⁴ ont développé une réaction d'aldolisation catalysée par la lipase *PPL*, les meilleurs résultats sont obtenus par la condensation de 4-nitrobenzaldéhyde et le cyclohexanone, en utilisant une charge d'enzyme plus élevée comparable au 4-nitrobenzaldéhyde (ég/ég) avec un excès cyclohexanone (2 ég) dans un mélange de chlorure de choline et de glycérol (ChCl/ Gly: 2/1) avec 5% en volume d'eau dans le milieu réactionnel, pendant 24 h à 60°. La réaction a conduit à la formation du produit final avec une conversion quantitative et un rapport (syn / anti : 55/45) (Schéma 40)

Schéma 40 : Synthèse des β -hydroxy-cétones catalysés par *PPL*.

²⁴³ Lai, Y. F.; Zheng, H.; Chai, S. J.; Zhang, P. F.; Chen, X. Z. *Green Chem.*, **2010**, 12(11), 1917-1918.

²⁴⁴ González-Martínez, D.; Gotor, V.; Gotor-Fernández, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2016(8), 1513-1519.

II-2-1-5 Avantages et limitations de la catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique offre un éventail d'avantages en comparant avec la chimie organique traditionnelle. Elle répond à une demande croissante en méthodes synthétiques efficaces, sélectives, simples, rapides, non toxiques, et polyvalentes.²⁴⁵ Elle se déroule dans des conditions douces à température ambiante et à une pression atmosphérique, typiquement dans des solutions aqueuses proches de pH neutre.

Les enzymes sont également des catalyseurs inoffensifs qui assurent une production à grande échelle, comme elles sont complètement biodégradables. La compagnie *Novozyme* a publié une analyse de cycle de vie (ACV) pour comparer la production biocatalytique et chimique d'esters émoullissants. Le procédé biocatalytique a marqué une réduction de 60% pour la consommation d'énergie et de 90% de réduction en émission de polluants désagréables.²⁴⁶

Le succès de l'application de la catalyse enzymatique, a défié les facteurs limitant, tels que la faible stéréosélectivité, l'étroite spécificité de substrat, et l'insuffisante stabilité dans les conditions opératoires rigoureuses (température, pH, solvant organique...).²⁴⁷ Ces limitations traditionnelles sont actuellement résolues en particulier pour la catalyse asymétrique grâce à l'évolution dirigée des techniques d'ingénierie des protéines, d'ingénierie chimique, et de la biotechnologie qui sont arrivées à des solutions comme l'immobilisation sélective,²⁴⁸ l'encapsulation des enzymes, , la création d'enzymes et des métalloenzymes artificielles, et l'introduction d'acides aminés non canoniques dans les protéines.²⁴⁹

II-2-2 L'organocatalyse

L'organocatalyse consiste à employer une petite molécule organique contenant principalement des atomes de carbone et d'hydrogène avec un hétéroatome (azote, soufre, silicium ou phosphore) synthétisée ou commercialisée, pour accélérer une ou plusieurs étapes élémentaires d'une transformation chimique, et par conséquent la formation des liaisons C-C et C-hétéroatomes avec une large portée de substrat et une haute sélectivité.²⁵⁰

²⁴⁵ Campos, K. R.; Coleman, P. J.; Alvarez, J. C.; Dreher, S. D.; Garbaccio, R. M.; Terrett, N. K.; Parmee, E. R. *Science*, **2019**, 363(6424).

²⁴⁶ Thum, O.; Oxenbell, K. M. *SOFW Journal*, **2008**, 134(1/2), 44.

²⁴⁷ Sheldon, R. A.; Brady, D. *ChemSusChem*, **2019**, 12(13), 2859-2881.

²⁴⁸ Rodríguez, K.; Martínez, R.; Bernal, C., *Process Biochem*, **2020**, 92, 214-223

²⁴⁹ a) Valldeperas, M.; Salis, A.; Barauskas, J.; Tiberg, F.; Arnebrant, T.; Razumas, V.; Monduzzi, M.; Nylander, T. *Curr. Opin. Colloid. Interface Sci*, **2019**, 44, 130-142; b) Sheldon, R. A.; Brady, D. *Chem Comm*, **2018**, 54(48), 6088-6104; c) Kille, S.; Zilly, F. E.; Acevedo, J. P.; Reetz, M. T. *Nat. Chem*, **2011**, 3(9), 738-743.

²⁵⁰ Vicario, J. L. (Ed.), Organocatalytic enantioselective conjugate addition reactions: a powerful tool for the stereocontrolled synthesis of complex molecules, *Royal Society of Chemistry*, **2010**, (5) 3-4.

La première réaction organocatalysée a été décrite en **1860** par *Justus Von Liebig*,²⁵¹ tel que le formaldéhyde a été utilisé comme un catalyseur pour la synthèse d'oxamide à partir du cyanogène et l'eau. (*Schéma 41*)

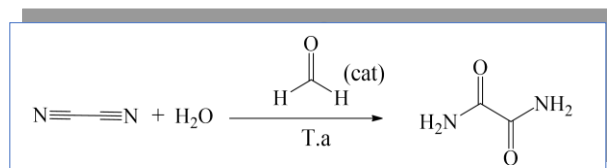


Schéma 41 : La première réaction organocatalysée.

Plus tard en **1912**, *Bredig et Fiske* ont réalisé la première réaction d'organocatalyse énantiosélective en présence de la quinine pour la synthèse du cyanohydrine optiquement actif, en faisant réagir du benzaldéhyde avec du cyanure d'hydrogène. Le produit désiré a été obtenu avec un excès énantiomérique (*ee*) inférieur à 10%.²⁵² (*Schéma 42*)

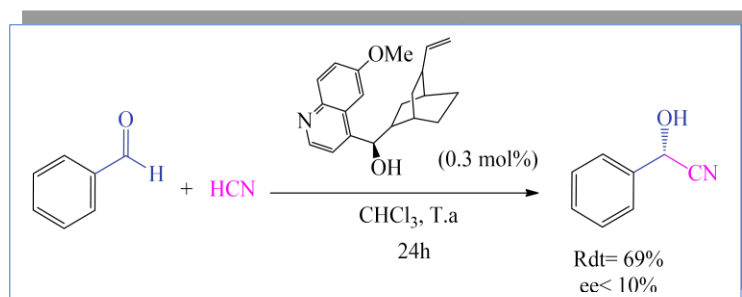


Schéma 42 : La première réaction organocatalysée énantiosélective par *Bredig et Fiske*.

Le terme « Organocatalyse » ne fait annoncer que par *Wolfgang Langenbeck* en **1928**.²⁵³ Cette approche est devenue une stratégie fondamentale et largement utilisée dans de nombreux domaines, et y compris les RMC asymétriques en particulier.²⁵⁴

II-2-2-1 Application de l'organocatalyse dans les RMCs

L'utilisation d'organocatalyse dans les réactions multi-composants offre une grande opportunité pour la modification structurelle et facilite la préparation des molécules polyfonctionnelles, ce qui conduit à concevoir et rénover de nombreuses réactions multi-composants les plus célèbres.

²⁵¹ Von Liebig, J. *Justus Liebigs An. Chem*, **1860**, 113(2), 246-247.

²⁵² Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.*, **1912**, 46(7).

²⁵³ Langenbeck, W. *Angew. Chem*, **1928**, 41(27), 740-745.

²⁵⁴ a) Gasperi, T.; Orsini, M.; Vetica, F.; de Figueiredo, R. M., (Ed.), *Organocatalytic Asymmetric, Multicomponent Reactions. Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc, **2015**, 16-71; b) Volla, C. M.; Atodiresei, I.; Rueping, M.; *Chem. Rev.*, **2014**, 114(4), 2390-2431.

a. Réactions de Mannich

En **2000**, Benjamin Lis ²⁵⁵ a présenté la première réaction multi-composants asymétrique de Mannich, organocatalysée par (S)-proline (35 mol %). La réaction a été effectuée avec deux fonctions carbonyles et une aniline en obtenant les β -aminocétone avec de bons rendements et une haute sélectivité (94%). En **2002**, le même auteur avec ses collaborateurs,²⁵⁶ ont changé les conditions de la réaction afin d'améliorer l'énantiosélectivité et le rendement, en utilisant un aldéhyde aromatique, 1,3 éq d'hydroxyacétone et le 4-méthoxyaniline en réduisant la quantité catalytique de (S)-proline de 35 mole % à 20 mole %, la réaction donne le produit désiré avec un excellent rendement et des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%. (**Schéma 43**)

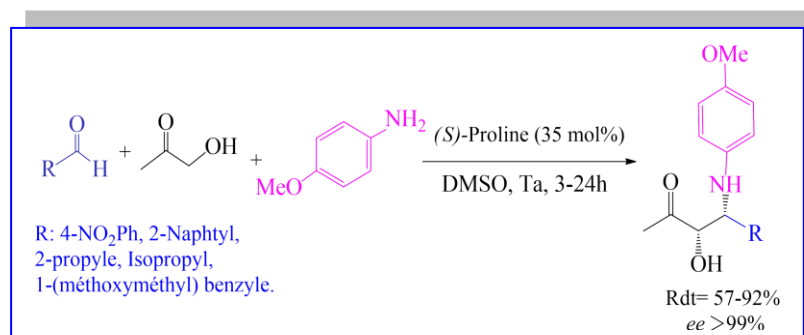


Schéma 43 : Réaction de Mannich catalysée par (S)-Proline.

Les organocatalyseurs bifonctionnels à base de thiourée sont largement utilisés dans les réactions multi-composants.²⁵⁷ La thiourée dérivée de la quinidine est utilisée dans la réaction de Mannich, le produit désiré est obtenu avec de bons rendements (75-97%), d'excellentes diastéréosélectivités (dr >99:1) et excès énantiomériques (93% <ee< 99%).²⁵⁸ (**Schéma 44**)

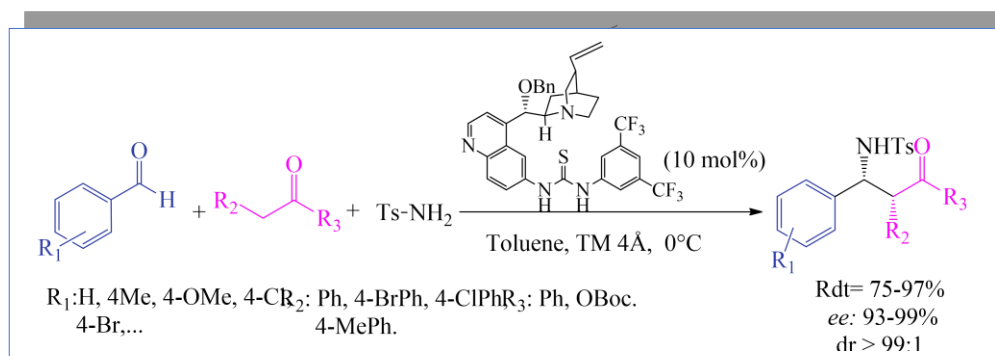


Schéma 44 : Réactions de Mannich catalysée par un organocatalyseur base de thiourée.

²⁵⁵ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122(38), 9336-9337.

²⁵⁶ List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(5), 827-833.

²⁵⁷ Parvin, T.; Yadav, R.; Choudhury, L. H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18(29), 5513-5532.

²⁵⁸ Guo, Q.; Zhao, J. C. G. *Org. Lett.* **2013**, 15(3), 508-511.

b. Réaction de Biginelli

Il a été démontré que le dérivé d'acide phosphorique chiral *BINOL* (3, 3'- bis-(3, 5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl) -1,1'-binaphtalène-2, 2'-diol) est un excellent organocatalyseur pour la réaction de *Biginelli*. Cette réaction multi-composants se traduit par la condensation en *one pot* d'un aldéhyde, du β -céto esters et l'urée pour créer le 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones avec de bon rendements (50-89%) et d'excellentes énantiosélectivité (73-87%).²⁵⁹ (**Schéma 45**)

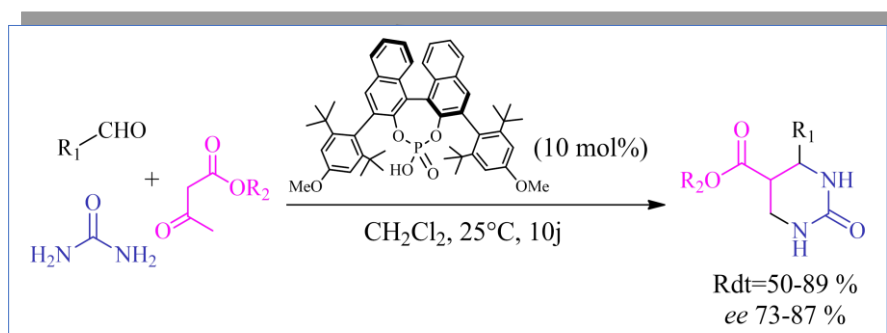


Schéma 45 : Réaction de *Biginelli* catalysée par un acide phosphorique chiral.

c. Réaction asymétrique de Michael

Dans une autre alternative, le squaramide dérivé de quinine (0,5 mol %) a catalysé la réaction de *Michael*, suivie in situ par la réaction *Aza-Henry*, et d'une cyclisation. La réaction a été effectuée à partir du 1,3-dicarbonyl, β -nitro oléfines et 1,2-imines substituées pour fournir le 1,4,5,6-tétrahydropyridines, potentiellement bioactifs avec de bons rendements et d'excellentes diastéréo et énantiosélectivités.²⁶⁰ (**Schéma 46**)

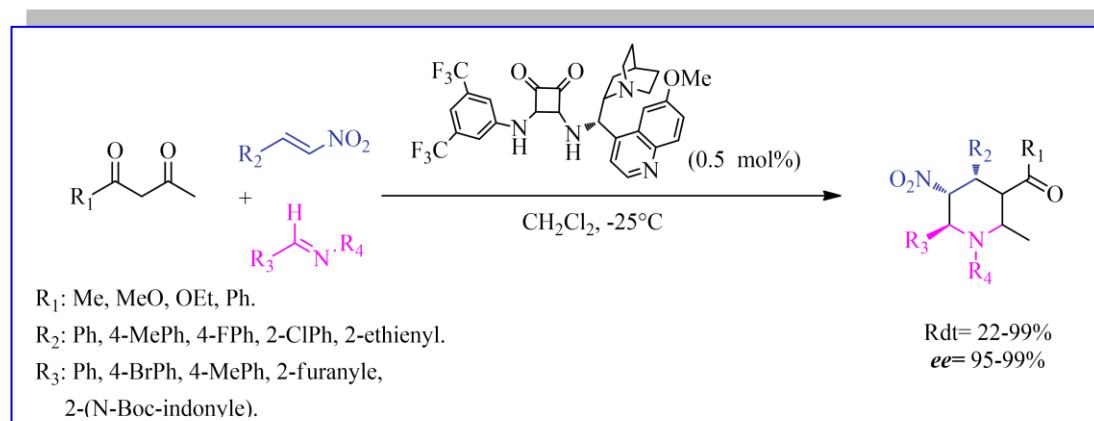


Schéma 46 : Réaction asymétrique de *Michael* / *Aza-Henry* / Cyclisation.

²⁵⁹ Guo, Y.; Gao, Z.; Meng, X.; Huang, G.; Zhong, H.; Yu, H.; Ding, X.; Tang, H.; Zou, C., *Syn. Lett.*, **2017**, 28(15), 2041-2045.

²⁶⁰ Khan, M. M.; Khan, S.; Iqbal, S. *RSC adv*, **2016**, 6(48), 42045-42061.

II-2-2-2 Mécanisme de l'organocatalyse

Les différents mécanismes d'organocatalyse montrent que la nature des interactions entre les substrats et le catalyseur peut se classer en deux catégories: la première se fait avec une activation par liaison covalente et la seconde avec une activation par liaison non-covalente.²⁶¹

II-2-2-2-1 Activation par liaisons covalentes

Dans cette voie, les catalyseurs de type base de Lewis, tels que ; les amines, les carbènes N-hétérocycliques, les ylures, et les sels de N-acylammonium sont introduits par liaisons covalentes.²⁶² Chaque type de ces catalyseurs implique la formation de l'intermédiaire adéquat. Par exemple; l'amine secondaire peut jouer le rôle d'un catalyseur aminé, qui réagit de manière réversible avec un carbonyle énolisable (un aldéhyde ou une cétone) pour fournir une énamine, qui réagit ensuite avec un électrophile et donne un ion d'iminium. Après l'hydrolyse, le produit désiré est formé et l'aminocatalyseur est récupéré (*Schéma A.47*).

La réaction de Michael est une autre méthode pour générer l'aminocatalyse via l'addition d'une amine secondaire sur un composé carbonylé α, β -insaturé comme *accepteur de Michael*, qui donne un ion d'iminium, qui réagit ensuite avec un nucléophile en conduisant à une activation en position β avec l'énamine récupérée (*Schéma B.47*).²⁶³

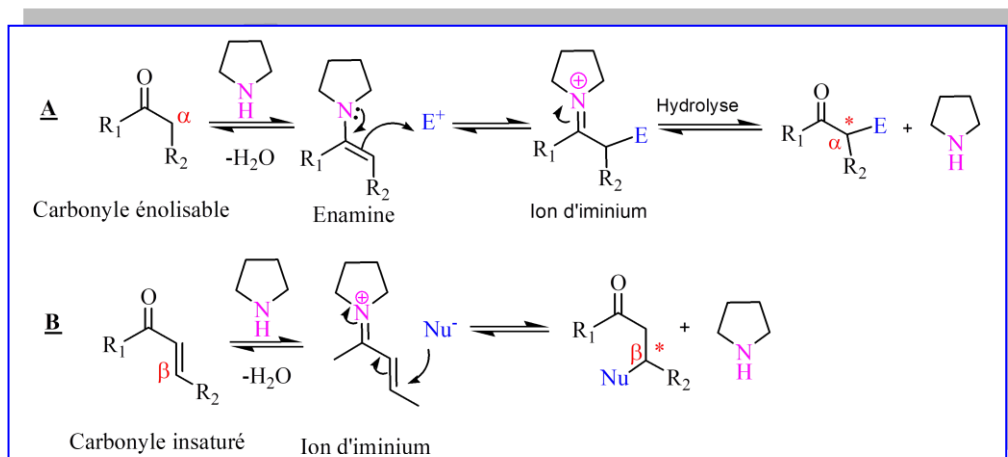


Schéma 47 : Mode d'activation covalente d'organocatalyseur aminé.

²⁶¹ a) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Cat.* **2009**, 351 (1-2), 33; b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5713; c) Marcia de Figueiredo, R.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (16), 2575; d) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (25), 4638; e) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63 (38), 9267; f) Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (44), 12036; g) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (10), 1520; h) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (33), 6138.

²⁶² a) Biju, A. T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44(11), 1182-1195; b) Chiang, P. C.; Bode, J. W.; *TCI Mail*, **2011**, 149, 2-17; c) MacMillan, D. W. *Nature*, **2008**, 455(7211), 304-308.

²⁶³ List, B. *Synlett*, **2001**, (11), 1675-1686.

II-2-2-2-2 Activation par liaisons non-covalentes

Dans ce mode, les catalyseurs de type base de *Brønsted*, acide de *Brønsted*, ou acide de *Lewis*, tels que ; l'urée, les thiourées, les squaramides et les acides phosphoriques agissent par des interactions faibles non covalentes de type électrostatiques ou liaisons hydrogènes créées entre le catalyseur et le substrat.²⁶⁴ (Schéma 48)

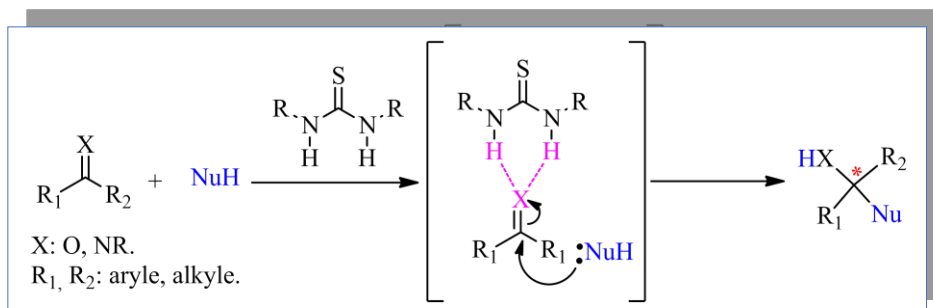


Schéma 48 : Mode d'activation par liaison hydrogène.

II-2-2-3 Les avantages de l'organocatalyse

D'après la littérature, il est constaté que les organocatalyseurs présentent des avantages majeurs pour la synthèse chimique, parmi ceux-ci:

- Ils offrent un dispositif précieux pour la synthèse sélective de molécules énantiomériquement enrichies par différents type de réactions.²⁶⁵
- Ils sont plus disponibles ou aisés à synthétiser, moins chers et stables, avec séparation facile des produits finaux sans contamination.²⁶⁶
- Ils sont employés à grande échelle avec une toxicité réduite par rapport aux organométalliques.²⁶⁷
- Ils s'effectuent généralement dans des conditions moins rigoureuses sans avoir recours à un environnement inerte ou sec, grâce à la stabilité des catalyseurs.
- Les RMC organocatalysées peuvent suivre une réaction *en one-pot*, ce qui mènent aux molécules complexes, y compris les produits pharmaceutiques. Par exemple, la synthèse du *Tamiflu*®, un antivirale pour le traitement de la grippe, nécessite neuf réactions, répartient en trois opérations séparées et une purification par chromatographie sur

²⁶⁴ Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107(12), 5744-5758.

²⁶⁵ Chauhan, P., Chimni, S. S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24(7), 343-356.

²⁶⁶ Torres, R. R., *Stereoselective organocatalysis: bond formation methodologies and activation modes*, John Wiley & Sons, **2013**, 30-32.

²⁶⁷ a) Berkessel, A.; Gröger, H.; Large-Scale Applications of Organocatalysis, "Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis". John Wiley & Sons, **2006**, 393-408.

colonne. L'utilisation de 5% du diphenylprolinol silyl éther comme catalyseur sans soin particulier pour exclure l'eau ou l'air a réduit le nombre d'étape de procédé de synthèse à grande échelle en quatre étapes.²⁶⁸ (Schéma 49)

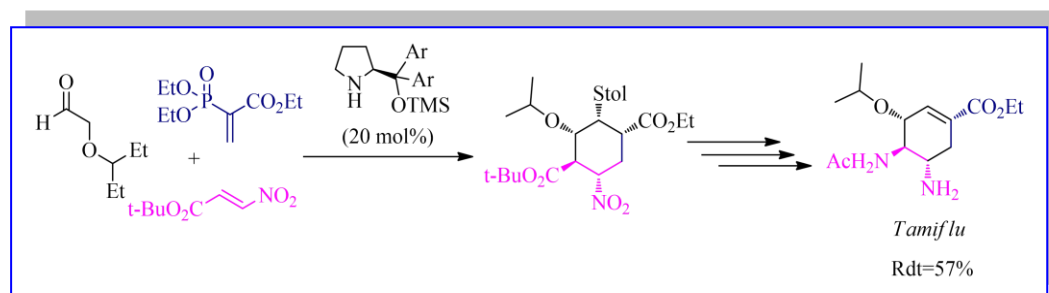


Schéma 49: Tamiflu® par réaction multi-composant

²⁶⁸ Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48(7), 1304-1307

Conclusion

Grâce au bref voyage à travers la bibliographie présentée dans ce chapitre, nous avons montré le concept de la chimie durable et la chimie verte, ses avantages et ses applications pour l'amélioration des voies de synthèses, la prévention des dangers, la protection des écosystèmes et de la vie d'une manière générale.

Parmi les stratégies prévues pour aboutir à la chimie verte, nous avons souligné le potentiel énorme des réactions multi-composants qui se prouve comme une machine prompte de génération moléculaire qui ouvre aux chercheurs un espace étendu de création de nouveaux procédés, et de mécanismes, vers une vaste diversité de composés au niveau de la complexité souhaité.

D'autre part, le besoin d'adaptation d'RMC cibles, stéréo-, régio-, et chimio-sélective ne cesse d'évoluer pour développer des méthodologies conduisant à des applications accrues de production. Ces derniers seront particulièrement dédiés à l'industrie pharmaceutique pour la conception de nouveaux composés biologiquement actifs constituant de médicament potentiel. Pareillement, l'industrie agro-alimentaire et d'autres secteurs importants vont se servir de ces stratégies.

L'intégration de la catalyse par ces différents procédés, tels que la promiscuité enzymatique et l'organocatalyse dans les transformations multi-composants a pu répondre aux nouvelles exigences prescrites par les communautés scientifiques et industrielles. En offrant des stratégies et des procédés efficaces, rapides et moins coûteux, donnant un accès direct hautement stéréosélective à des variétés structurelles avancées, avec de bons rendements et une haute pureté.



Deuxième Partie
Résultats et discussion

Chapitre III

*Synthèse des
bis α -aminophosphonates par
promiscuité enzymatique*

Introduction

Depuis la première synthèse organique obtenue accidentellement par le chimiste allemand *Friedrich Wöhler* en 1828,²⁶⁹ la synthèse organique est devenue le cœur de la chimie. Elle permet l'émergence de nouveaux marchés dans divers secteurs avec d'innombrables molécules organiques complexes fabriquées à partir des précurseurs plus simples. Les stratégies de synthèses n'ont jamais cessé de s'évoluer pour satisfaire les besoins en composés nécessaires à la continuité du progrès humain, parmi ceux-ci les organophosphorés qui ont attiré une attention particulière.

Vu l'importance et les multi-utilités biologiques et industriels des aminophosphonates, nous avons consacré notre première recherche sur la préparation de nouveaux bis- α -aminophosphonates selon des procédés efficaces, simples et éco-compatibles. Pour se faire, nous avons choisi de développer une réaction de *Kabachnik-Fields* biocatalysée, en intégrant une lipase qui engage le concept de la promiscuité catalytique enzymatique.

III-1 Objectif du travail

La promiscuité catalytique enzymatique a contribué à l'accroissement d'utilisation des enzymes dans la synthèse organique. Les travaux antérieurs de notre équipe ont approuvé la faisabilité d'application de cette nouvelle méthodologie dans la réaction de *Kabachnik-Fields*, qui se traduit par la condensation d'un aldéhyde aromatique, une amine primaire et le diéthylphosphite conduisant aux α -aminophosphonates.²⁴⁷

Dans nos investigations, et afin de mieux comprendre le mode d'action de la promiscuité lipasique en milieu organique, nous avons envisagé l'étude de la réaction double de *Kabachnik-Fields* pour préparer des bis α -aminophosphonates sous forme de diastéréoisomères. L'étude des paramètres pouvant influencer le processus catalytique de cette réaction, tels que la nature des lipases, la quantité catalytique des lipases, l'hydrophobicité du solvant, la température et le temps réactionnel, est essentiel pour accéder à des nouveaux bis α -aminophosphonates avec un excellent rendement et une haute diastéréosélectivité.

²⁶⁹ Wöhler, F. *Annal. Physik*, **1828**, 88(2), 253-256.

III-2 Mise au point bibliographique

La majorité des études investiguant le phénomène de la promiscuité catalytique enzymatique ont utilisé des lipases. Dans le but de trouver la meilleure lipase pour le système de la promiscuité catalytique utilisé dans la synthèse des α -aminophosphonates, un récent travail de Guezane Lakoud *et al.*,²⁷² a démontré que les meilleurs résultats sont obtenus en présence de la CAL-B, en comparant avec d'autres lipases libres et immobilisées qui sont testées.

III-2-1 Définition et origines

La levure *Candida antarctica* a été isolée en 1988 à l'Antarctique, en produisant deux lipases *Candida antarctica* A et B.²⁷⁰

La *Candida antarctica* B est une protéine globulaire de type hydrolase d'ester carboxylique appartenant aux triacylglycérol acyl-hydrolase (E.C.3.1.1.3). Son rôle native est l'hydrolyse des lipides naturels préférentiellement les triacylglycérides d'acides gras à chaînes courtes en position 1 et 3,²⁷¹ l'hydrolyse en position 2 est moins fréquent.²⁷²

La lipase de *Candida Antarctica B* immobilisée est commercialisée sous la dénomination *Novozym 435* (Novozymes A/S) ou **SP435**, immobilisée sur résine acrylique, *Chirazyme L-2* (Roche Molecular Biochemicals), et encore **SP435** ou *Randozyme*,²⁷³ avec une activité qui peut être >10000 Unité/g. Elle se compose de 317 acides aminés avec un poids moléculaire de 33,5 kDa, son pH isoélectrique est environ 6, l'optimale est 7,²⁷⁴ et elle peut préserver 75% d'activité après incubation pendant 20 h à température ambiante dans un virage de PH entre 7 et 10. Elle se considère comme une lipase thermostable jusqu'à 70°C.²⁷⁵ Sa structure tridimensionnelle a été élucidée par cristallographie aux rayons X, en 1994.²⁷⁶ La technologie d'immobilisation rend les enzymes plus robustes et résistantes vis-à-vis de la dénaturation, ainsi leurs séparation facile du mélange réactionnel et sa réutilisation.²⁷⁷ Différentes réactions synthétiques régio- ou énantiosélectif sont réalisées dans diverses conditions expérimentales, dont beaucoup ont été

²⁷⁰ a) Hoegh, I.; Patkar, S.; Halkier, T.; Hansen, M. T. *Can. J. Bot.*, **1995**, 73, S869-S875; b) Michiyo, I. *Chem. Abstr.*, **1988**, 110, 20529.

²⁷¹ Pleiss, J.; Fischer, M.; Schmid, R. D. *Chem. Phys. Lipids*, **1998**, 93, 67-80.

²⁷² Peter, J.; Freund, A.; Bel-Rhliid, R.; Hansen, C.-E.; Reuss, Rolf, D.; Schmid, S. C. *Lipids*, **2007**, 42, 947-953.

²⁷³ Kirk, O.; Christensen, M. W.; *Org. Process. Res. Dev.*, **2002**, 6(4), 446-451.

²⁷⁴ Martinelle, M.; Holmquist, M.; Hult, K. *Biochim. Biophys. Acta*, **1995**, 1258, 272-276.

²⁷⁵ Patkar, S. A.; Bjorkling, F.; Zundel, M.; Schulein, M.; Svendsen, A.; Heldt Hansen, H. P.; Gormsen, E. *Indian. J. Chem.*, **1993**, 32B, 76-80.

²⁷⁶ Uppenberg, J.; Hansen, M.T.; Patkar, S.; Jones, T. A. *Structure*, **1994**, 2, 293-308.

²⁷⁷ Liu, D. M.; Chen, J.; Shi, Y. P. *Trends. Analyt. Chem.*, **2018**, 102, 332-342.

étendues à l'échelle industrielle.²⁷⁸ La *CAL-B* a démontré son efficacité et rentabilité selon nombreux travaux, tels que ; la conversion d'huile végétale en biodiesel,²⁷⁹ la production de polyester,²⁸⁰ la résolution cinétique d'alcools secondaires,²⁸¹ et la synthèse des polymères biodégradables pour des applications biomédicales.²⁸²

III-2-2 Structure de la *CAL-B*

La *Candida Antarctica B* renferme une structure commune à toutes les lipases, qui se caractérise par un repliement α/β comprenant, un feuillet de sept brins β dont six sont parallèles et un septième est antiparallèle entouré de dix hélices α . L'une des hélices α est reliée par un virage serré au milieu du réseau des feuilles β , appelé le coude nucléophile ou le « γ turn ». ²⁸³ (*Figure 41*)



Figure 41 : Structure et les motifs secondaires du repliement α/β de la *CAL-B*.
Les brins β en jaune, les hélices α en violet, et en bleu, et les motifs « γ turn » en cyan.

Le site actif possède une topographie en forme d'entonnoir, et se trouve à environ 12 Å de la surface de l'enzyme ce qui est relativement profond par rapport aux autres lipases.²⁸⁴ (*Figure 42*)

²⁷⁸ Ortiz, C. ; Ferreira, M. L. ; Barbosa, O. ; dos Santos, J. C. ; Rodrigues, R. C. ; Berenguer-Murcia, Á. ; Fernandez-Lafuente, R. *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, 9(10), 2380-2420.

²⁷⁹ Watanabe, Y. ; Shimada, Y. ; Sugihara, A. ; Noda, H. ; Fukuda, H. ; Tominaga, Y. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, 77(4), 355-360.

²⁸⁰ Weinberger, S. ; Pellis, A. ; Comerford, J. W. ; Farmer, T. J. ; Guebitz, G. M. *Catalysts*, **2018**, 8(9), 369.

²⁸¹ Zhang, K. ; Pan, Z. ; Diao, Z. ; Liang, S. ; Han, S. ; Zheng, S. ; Lin, Y. *Enzyme Microb. Technol.*, **2018**, 110, 8-13.

²⁸² Lu, Y. ; Lv, Q. ; Liu, B. ; Liu, J. *Biomater. Sci.*, **2019**, 7(12), 4963-4983.

²⁸³ Ludovic Chaput. Compréhension de l'énantiosélectivité de la lipase B de *Candida antarctica* : étude par modélisation moléculaire et expérimentation. Sciences agricoles. Université de La Rochelle, **2012**, 11-14.

²⁸⁴ Pleiss, J. ; Fischer, M. ; Schmid, R. D. *Chem. Phys. Lipids*, **1998**, 93 (1-2), 67-80.

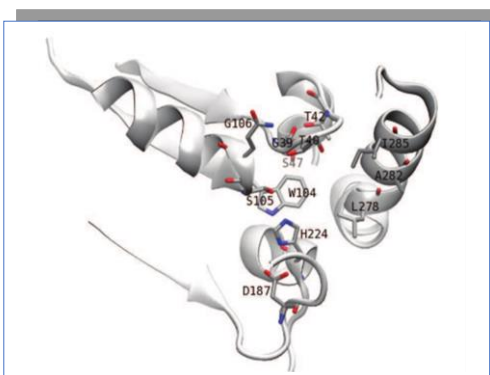


Figure 42 : Structure du site actif de la CAL-B.

La CAL-B est une protéase à sérine son mécanisme catalytique est identique à celui des enzymes de cette catégorie, c'est un mécanisme de sérine hydrolase qui fait intervenir la triade catalytique Asp187, His224 et Ser105.²⁸⁵ (**Figure 43**)

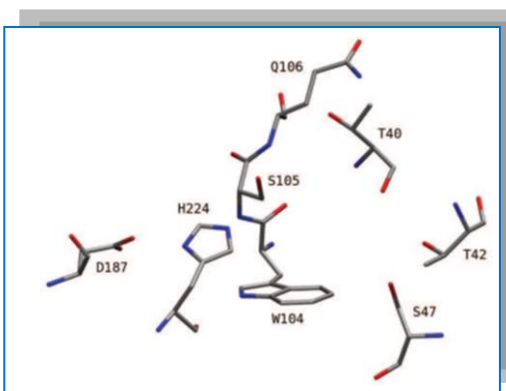


Figure 43 : La triade catalytique (Ser (S)105, His(H) 224, Asp (D)187) de la CAL-B.

Le résidu sérine situé au γ turn est entouré par le résidu d'histidine et du **trou oxyanion** qui constitue une petite poche formée par les protons amides des squelettes de Thr40 et Gln106 et la chaîne latérale de Thr40, il sert à la stabilisation de la charge négative par les interactions des liaisons hydrogènes.

III-2-3 Mécanisme catalytique de la CAL-B

La CAL-B peut catalyser des réactions d'hydrolyse et de transestérification, ainsi que des réactions d'acylation,²⁸⁶ d'estérification,²⁸⁷ d'amidation,²⁸⁸ et d'aminolyse.²⁸⁹

²⁸⁵ Błaszczyk, J.; Kielbasiński, P. *Crystals*, **2020**, 10(5), 404.

²⁸⁶ Avelar do Nascimento, M.; Ester Gotardo, L.; Miguez Bastos, E.; C. L. Almeida, F.; A. C. Leão, R.; O. M. A. de Souza, R.; Wojcieszak, R.; Itabaiana, I. *Sustainability*, **2019**, 11(21), 6044.

²⁸⁷ Foukis, A.; Gkini, O. A.; Stergiou, P. Y.; Papamichael, E. M. *Mol. Catal*, **2018**, 455, 159-163.

²⁸⁸ Sun, M.; Nie, K.; Wang, F.; Deng, L. *Front. Bioeng. Biotechnol*, **2020**, 7, 486.

²⁸⁹ Priego, J.; Ortiz-Nava, C.; Carrillo-Morales, M.; Lopez-Mungua, A.; Escalante, J.; Castillo, E. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 536-539.

Le cycle catalytique de cette enzyme est conduit par une cinétique de type *ping-pong* ou *bi-bi* incluant la formation de deux intermédiaires tétraédriques, qui commence par la formation d'un complexe substrat-enzyme nommé *Michaelis-Menten*.²⁹⁰ Ce mécanisme est démontré dans le **Schéma 50** pour une réaction de transestérification.

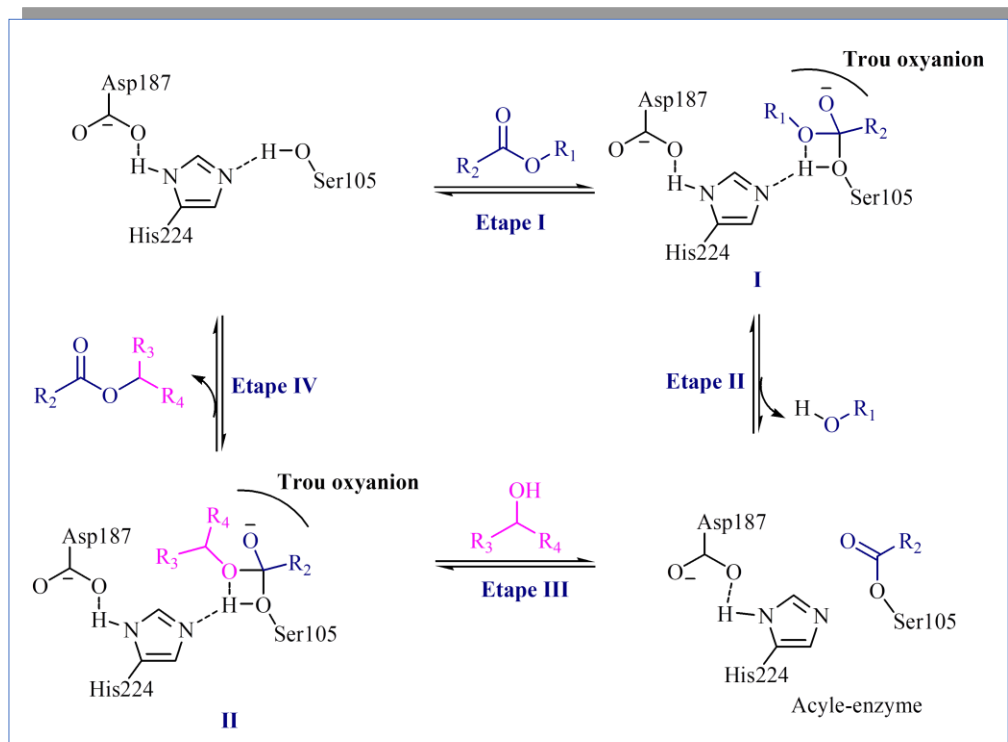


Schéma 50 : Mécanisme catalytique de la CAL-B dans la réaction de transestérification.

Au début, un transfert de proton dans la triade catalytique augmente le caractère nucléophile de l'hydroxyle de la Ser 105, qui attaque le groupe carbonyle du substrat en formant le premier intermédiaire tétraédrique (acyl-enzyme) (**I**), avec libération d'alcool. (**Étape I**)

La charge positive sur l'His 224 est stabilisée par interaction avec l'Asp 187, alors que la charge négative de l'oxygène du carbonyl est stabilisée par une triple interaction de liaison hydrogène avec le *trou oxyanion*.

La partie alcoolique du résidu est libérée de l'enzyme par un transfert du proton de His224 au substrat alkyl-oxygène et l'intermédiaire acyle-enzyme devient lier d'une manière covalente. (**Étape II**)

Après, le second intermédiaire tétraédrique est formé suite à la désacylation de l'intermédiaire acyle-enzyme (**II**) par l'effet d'alcool (le nucléophile est fréquemment l'eau dans

²⁹⁰ Hult. K.; A kinetic interpretation of acids and alcohols influence on the enantioselectivity in enzyme catalysed resolutions. In Servi S (ed.), *Microbial reagents in organic synthesis*. Kluwer academic publishers, The Netherlands, springer, **1992**, 289-298.

le cas d'une réaction d'hydrolyse un alcool ou une amine dans d'autres réactions). (**Etape III**)

En fin, l'enzyme native est régénérée suite à la libération du produit finale.²⁹¹ (**Etape IV**)

III-2-4 Avantages d'utiliser la *CAL-B*

La *CAL-B* est amplement exploitée par les chercheurs et les industriels des secteurs agroalimentaires et biotechnologiques en vue des avantages qu'elles présentent.²⁹² Voici les plus importants :

- En plus de son activité physiologique, la *CAL-B* a approuvé une seconde fonction de promiscuité catalytique, qui lui offre des nouvelles opportunités pour contribuer à la chimie propre, et élargir son champ d'application en synthèse organique par la création des liaisons C–C, C–N, C–P et C–S par plusieurs réactions, permettant la formation de divers produits à haute utilités pour des secteurs variées.²⁹³
- Les lipases sont caractérisées par le phénomène d'activation interfaciale dirigé par l'ouverture de boucle amphiphile (une ou deux hélices α) qui couvre le site actif et qui s'ouvre uniquement lorsque la lipase est à l'interface eau/lipide. Cette fonction n'existe pas chez la *CAL-B*, ce qui explique sa bonne réactivité dans les milieux organiques.²⁹⁴
- Elle offre, plusieurs sélectivités envers les substrats employés dans diverses réactions ; par exemple ; dans l'acylation des aminoalcools, la *CAL-B* catalyse préférentiellement l'*N*-acylation en présentant une haute chimiosélectivité.²⁹⁵ Elle a aussi exhibé une régiosélectivité en favorisant la conversion des alcools primaires par rapport à celle des alcools secondaires.²⁹⁶ La *CAL-B* a montré une énantiopréférence envers l'énantiomère (R) dans plusieurs réactions de résolution racémique.²⁹⁷

Suite aux notions exposées, nous pouvons conclure que la lipase *Candida antarctica* immobilisée **B** est une enzyme de choix qui convient à l'objectif de notre travail.

²⁹¹ a) Zhu, K.; Liu, H.; Han, P.; Wei, P. *Front. Chem. Eng.* **2010**, 4 (3), 367–371; b) DeTar, D. F. *Biochemistry*, **1981**, 20 (7), 1730–1743.

²⁹² Ghanem A. *Tetrahedron*, **2007**, 38, 1721–1754.

²⁹³ a) Milivojević, A.; Ćorović, M.; Simović, M.; Banjanac, K.; Bezbradica, D. *Biochem. Eng.* **2020**, 163, 107748; b) Huynh, F.; Tailby, M.; Finniear, A.; Stephens, K.; Allemann, R. K.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59(38), 16490–16495; c) Duleba, J.; Cziron, K.; Siódmiak, T.; Marszał, M. P. *Med. Res. J.* **2019**, 4(3), 174–177; d) Willis, N. J.; Fisher, C. A.; Alder, C. M.; Harsanyi, A.; Shukla, L. J.; Adams, P.; Sandford, G. *Green Chem.* **2016**, 18, 1313–1318.

²⁹⁴ a) P. L. A. Overbeeke, G. C. N. Khalaf, J. A. Jongejan, J. J. Heijnen. *J. Mol. Catal. B : Enzym.* **2000**, 10, 385–393; b) Martinelle, M.; Holmquist, M.; Hult, K. *Biochim. Biophys. Acta*, **1995**, 1258: 272–276.

²⁹⁵ Couturier, L.; Taupin, D.; Yvergnaux, F. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2009**, 56 (1), 29–33.

²⁹⁶ A. Nascimento; M. Ester Gotardo; L. Miguez Bastos; E. CL Almeida; F. AC Leão; R. OMA de Souza; I. Itabaiana, *Sustainability*, **2019**, 11(21), 6044.

²⁹⁷ a) Knežević, A.; Landek, G.; Dokli, I.; Vinković, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22 (9), 936–941; b) Mavrynsky, D.; Päiviö, M.; Lundell, K.; Sillanpää, R.; Kanerva, L. T.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (9), 1317–1320; c) Jacobsen, E. E.; Andresen, L. S.; Anthonsen, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16 (4), 847–850.

Il est important de noter que la promiscuité catalytique lipasique a été utilisée pour la première fois par notre équipe pour créer la liaison P-C par la formation des α -aminophosphonates. Dans ce chapitre, nous présentons nos investigations en appliquant cette méthodologie sur la réaction double Kabachnik-Fields.

III-3 Résultats et discussion

La synthèse des bis α -aminophosphonates a été réalisée par la promiscuité catalytique lipasique comme une nouvelle approche sous des conditions douces selon la réaction de *Kabachnik-Fields*. Pour se faire, nous avons choisi une réaction modèle qui implique la condensation en *one-pot* de deux équivalents de benzaldéhyde (**1a**), un équivalent de benzidine (**2**) et deux équivalents de diéthylphosphite (**3**), en présence d'une lipase dans 2 ml de solvant. Le mélange est maintenu sous agitation magnétique à 40°C pendant 24h. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. La lipase est filtrée et le solvant est évaporé sous vide. Le nouveau produit (**4a**) est obtenu sous forme d'un solide jaune après cristallisation dans l'hexane.

Afin de trouver les meilleures conditions pour cette réaction, plusieurs paramètres sont testés, tels que ; la nature de lipase, l'hydrophobicité du solvant, la température et le temps réactionnel.

II-3-1 Influence de la nature de la lipase

Cinq lipases sont examinées, dont trois sont d'origine microbiennes, comme : la *lipase du pseudomonas cepacia (PCL)* (30000 U/g), la *lipase de candida cylindracea (CCL)* (2.8 U/g), et la *lipase de Candida antarctica B* immobilisée sur résine acrylique (*CAL-B*) (10000U/g), et deux de nature animales, qui sont : la *lipase pancréatique porcine (PPL)* (100-500 U/mg) et la *lipase gastrique du lapin (RGL)* (100 mg) (1170 U/mg). Toutes ces lipases sont utilisées avec une quantité catalytique basée sur les travaux antérieurs de notre laboratoire: *PCL* (80 mg), *CCL* (100 mg), *CAL-B* (100 mg), and *PPL* (100 mg), dans le THF pendant 24h. Tous les résultats sont regroupés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Effet de la nature de la lipase sur la synthèse des bis α -aminophosphonates.

Entrée ^a	Lipase (mg)	T °C	Rdt(%) ^c
1^b	--	70	--
2	CAL-B (100)	40	80
3	<i>PCL</i> (80)	40	29
4	<i>CCL</i> (100)	40	22
5	<i>PPL</i> (100)	40	16
6	<i>RGL</i> (100)	40	20

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diéthylphosphite, en présence de lipase dans THF. ^b Réaction sans lipase dans THF à 70°C. ^c Purification après cristallisation dans l'hexane.

Dans un premier temps, nous avons examiné la réaction modèle sans lipase, aucun avancement n'a été observé même en augmentant la température à 70°C (**Tableau 4, entrée 1**).

La nature de lipase a un effet significatif sur la réaction, les résultats du **Tableau 4** montrent que seulement la *CAL-B*, lipase immobilisée sur résine acrylique, peut promouvoir la promiscuité catalytique de double *Kabachnik-Fields* en présence de THF à 40°C, qui permet d'obtenir les bis α -aminophosphonate **4a** avec un rendement de 80% (**Tableau 4, entrée 2**), en comparant avec l'utilisation des lipases libres: *PCL*, *CCL*, *PPL* et *RGL*, qui conduisent sous les mêmes conditions au composé **4a** avec des rendements faibles (<29%) (**Tableau 4, entrées 3–6**).

III-3-2 Influence de la température

Pour une meilleure performance, l'effet de température a été également testé. A 50°C et en présence de la *CAL-B* la réaction donne le produit désiré **4a** avec un excellent rendement de 90%. L'avancement de la réaction reste stable jusqu'à 70°C (Rdt=90%), et qu'au-dessous de

cette température la réaction perd son efficacité. La *CAL-B* est thermostable en milieu organique et peut être utilisée entre 60 et 80°C pour une longue durée sans perte d'activité.²⁹⁸

Il est important de noter que, l'immobilisation d'enzymes joue un rôle important dans la stabilisation du catalyseur, permettant sa réutilisation dans des réactions successives. Ainsi, l'utilisation de la *CAL-B* est basée sur beaucoup d'avantages, le fait qu'elle est immobilisée, réutilisable, et douée d'une stabilité structurale augmentée.²⁹⁹ De ce fait, les réactions sont réalisables à des températures plus élevées que dans le cas de l'enzyme libre en solution.³⁰⁰ Sachant que la *CAL-B* dénaturée a été testé et il n'y a pas eu d'avancement.

III-3-3 Influence du taux catalytique de la *CAL-B*

Le taux catalytique minimum s'inscrit également dans une démarche de chimie verte. Nos investigations montrent que la réaction a été obtenue avec un rendement similaire (90%) à la même température (50°C) dans le THF durant 24h, en diminuant la quantité de la *CAL-B* de 100 mg à 50 mg. En revanche, aucune avancée n'a été observée en utilisant moins de 50mg de *CAL-B*. (Figure 44)

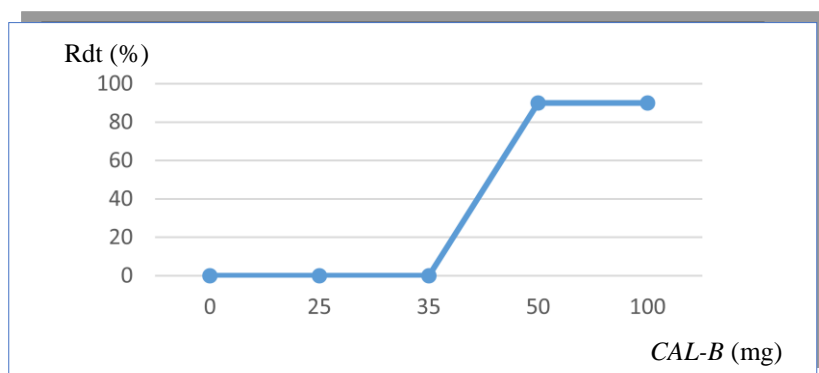


Figure 44 : Effet du taux catalytique sur la synthèse lipasique des bis α -aminophosphonates.

III-3-4 Influence du solvant

L'étude d'effet du solvant en présence de 50 mg *CAL-B* pendant 24h à 50°C, montre l'influence de l'hydrophobicité du solvant organique, interprété par $\log p$, parallèlement proportionnelle au rendement chimique de la réaction. (Tableau 5)

²⁹⁸ Zhang, N.; Suen, W. C.; Windsor, W.; Xiao, L.; Madison, V.; Zaks, A. *Protein Eng.* **2003**, 16, 599-605.

²⁹⁹ Idris, A.; Bukhari, A. *Biotechnol. Adv.*, **2012**, 30, 550-563.

³⁰⁰ Lye, G. J.; Pavlou, O. P.; Rosjidi, M.; Stuckey, D.C. *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, 51(1),69-78.

Tableau 5 : L'effet du solvant sur la synthèse lipasique des bis α -aminophosphonates.

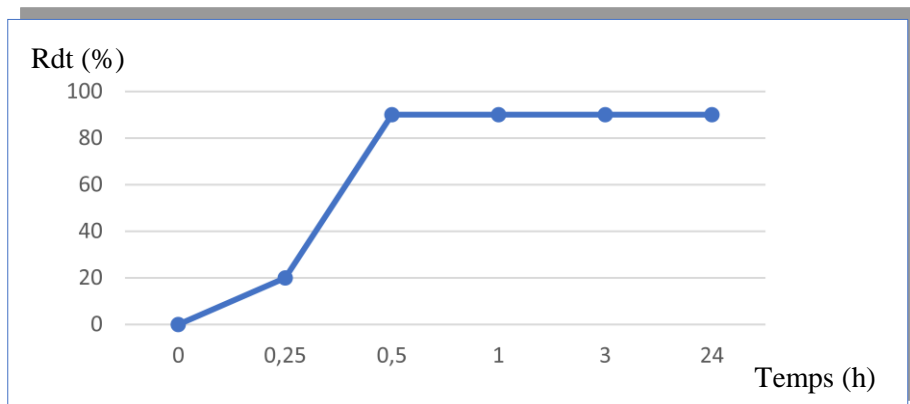
Entrée ^a	Solvant (<i>logP</i>)	Rdt (%) ^b
1	THF (0.4)	90
2	TBME(1,35)	Traces
3	PhMe (2,5)	Traces
4	Et ₂ O (0.85)	26
5	AcOEt (0.9)	62

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldehyde, 1 mmol de benzidine et 2.4 mmol de diethylphosphite, en présence de 50 mg CAL-B avec 2ml de solvant, 24h à 50°C. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane.

Les résultats du **Tableau 5** montrent que la réaction dans les solvants les plus hydrophobes (TBME et PhMe) ne donne que des traces du produit (**entrées 2 et 3**). Les rendements ont amélioré avec l'utilisation des solvants moins hydrophobes ou le meilleur rendement de 90% a été obtenu avec le THF, alors que le Et₂O et le AcOEt ont donné des rendements entre 26% et 62% (**entrée 1 vs entrées 4 et 5**). Ces résultats peuvent être encore expliqués par la solubilité des réactifs dans les solvants utilisés ce qui assure un meilleur contact entre eux.

III-3-5 Effet du temps

L'effet du temps sur l'évolution de la réaction de promiscuité catalytique enzymatique a été également étudié, nous avons remarqué qu'avec les conditions optimiser précédentes et à partir de 30 minutes la réaction atteint un excellent rendement (90%) qui reste stable jusqu'à 24 heures. Des rendements médiocres (<20%) sont observés pour un temps réactionnel moins de 30 minutes (**Figure 45**).

**Figure 45** : L'effet du temps sur la synthèse lipasique des bis α -aminophosphonates.

III-3-6 Caractérisation

L'avancement de la réaction est déterminé par les analyses spectroscopiques usuelles ; RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P et HRMS:

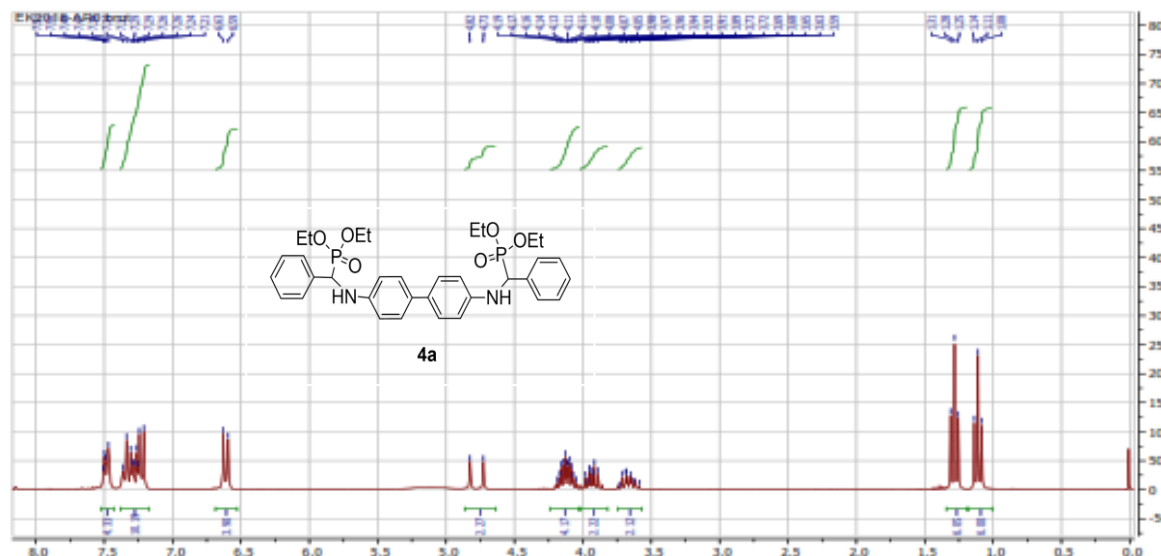
En RMN ^1H : La structure **4a** est caractérisée par l'apparition d'un doublet vers 4,78 ppm d'un proton du carbone asymétrique avec une constante de couplage de 24,3 Hz, trois massifs vers 4 ppm correspondent aux quatre protons éthyle des deux groupements du $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ -, deux triplets vers 1,2 et 1,1 ppm avec même constante de couplage (7.1 Hz) correspondent aux protons du méthyl de deux groupement du $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}$ -. Les protons aromatiques apparaissent vers 7 ppm.

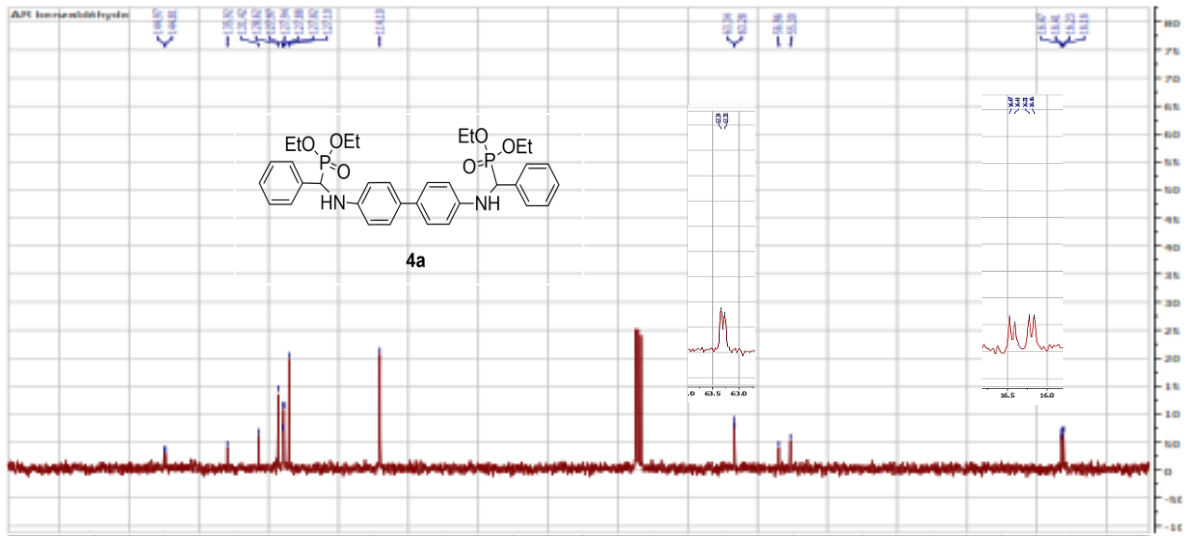
En RMN ^{13}C : La structure est confirmée par deux pic vers 16 ppm qui correspondent aux carbones de méthyl du groupement $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ avec une constance de couplage lointin J^3 qui explique le couplage du carbone avec le phosphore, deux pics vers 57 et 54 ppm correspondent aux carbones de éthyle du groupement $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ et un autre pic vers 60 ppm correspond au carbone asymétrique, les pics des carbones aromatiques apparaissent entre 112 et 144 ppm.

En RMN ^{31}P : Les α -aminophosphonates sont caractérisés par l'apparition d'un seul pic vers 22,45 ppm du groupement phosphonates, ce qui indique la formation d'un seule diastéréoisomères et que la réaction est totalement diastéréosélective.

Les données **HRMS** distribuent une formule brute $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{NaP}_2$ et une masse atomique de $[M + \text{Na}^+]$: 659.2410.

Spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et HRMS respectivement du Tetraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(phényl) méthylène] bisphosphonate :

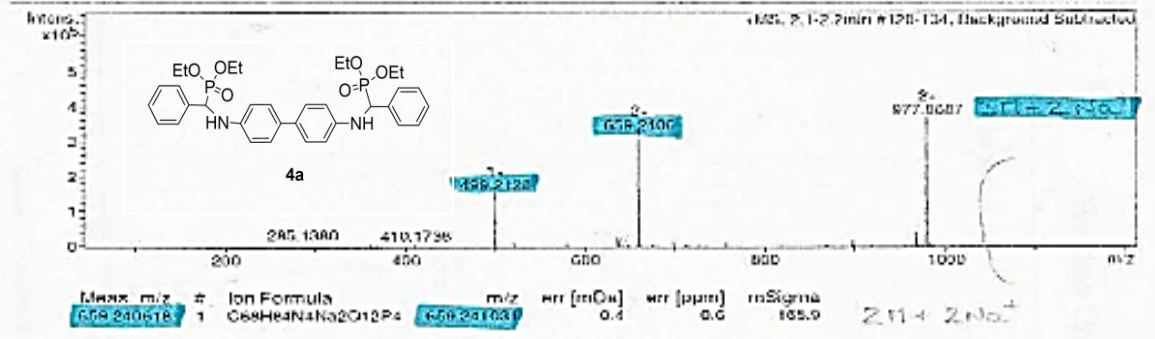




Analysis Info
 Analysis Name: D:\Data\2016\cm\kolodziej\bisphospho_1652_U1_5244.d
 Method: ms_ba_is_50_1200_pos.m
 Sample Name: bisphospho
 Comment:
 Acquisition Date: 12/15/2016 5:09:08 PM
 Operator: EDAL@DE
 Instrument / Ser#: microTOF-Q II 8228588.1 0027

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Dwell Valve	Waste



III-3-7 Exemplification

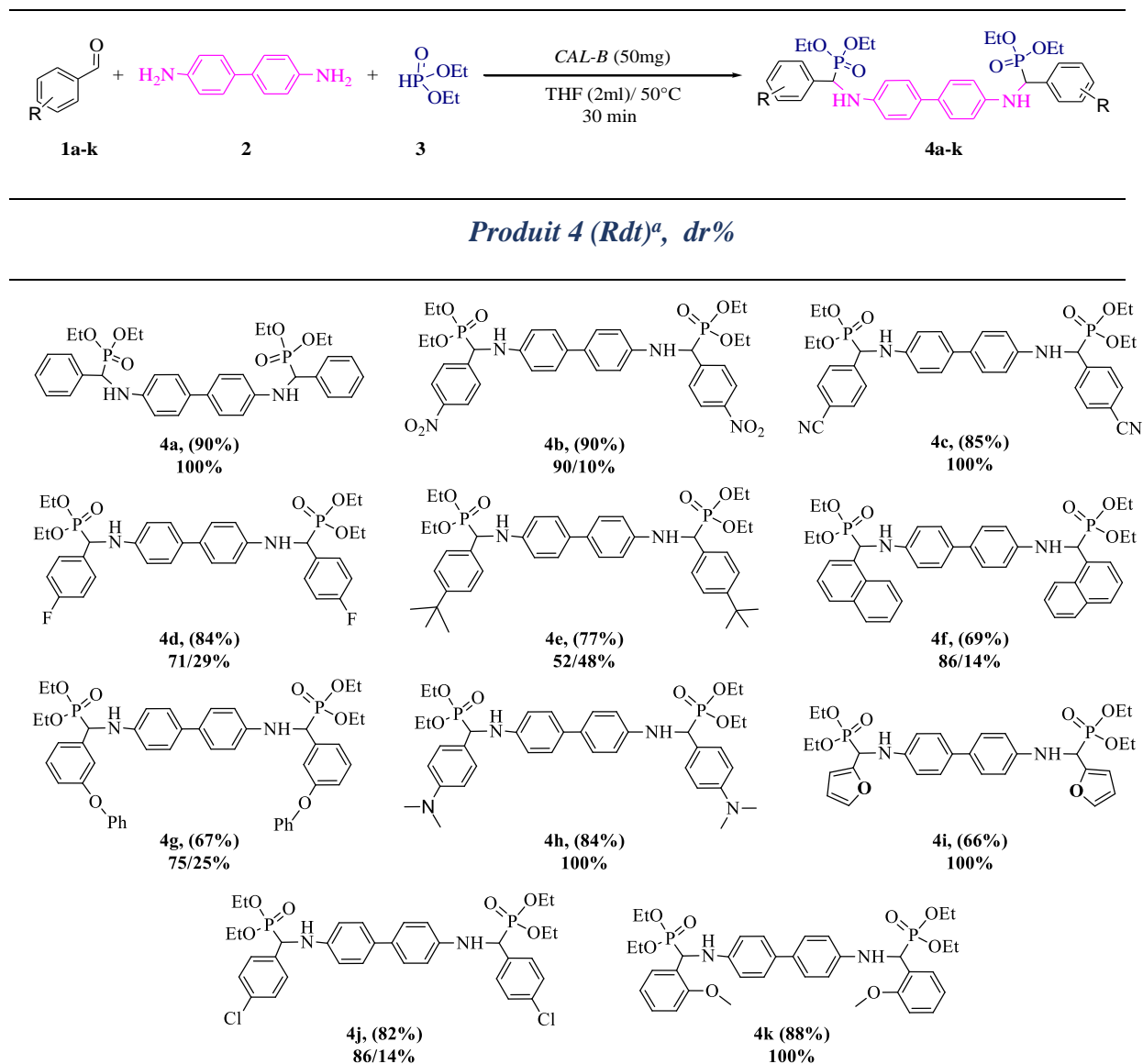
Afin d'assurer l'efficacité de la promiscuité catalytique lipasique en utilisant la **CAL-B**, nous avons appliqué les conditions améliorées de la réaction multi-composants sur une série d'aldéhydes différemment substitués par des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs, et la benzidine en présence de diéthylphosphite pour obtenir les bis α -aminophosphonates. Les structures moléculaires de tous les bis α -aminophosphonates ont été confirmées par des analyses spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P et HRMS. Les analyses de RMN ^1H et de ^{31}P ont été étudiées pour la quantification des diastéréoisomères (rapport méso/*dl*). Tous les dérivés de bis α -aminophosphonates synthétisés qui sont regroupés dans le **Tableau 6**, n'ont pas été rapportés dans la littérature, à l'exception du composé **4h**.³⁰¹ Ces dérivés sont obtenus soit par cristallisation dans l'hexane, soit par purification sur colonne de gel de silice.

Les résultats du **Tableau 6** montrent l'efficacité de la RMC de double *Kabachnik-Fields* en utilisant la promiscuité catalytique en présence de la **CAL-B**, la réaction donne des rendements de 66 à 90% avec un contrôle élevé de diastéréosélectivité dépendant des effets électroniques des aldéhydes.

Les composés **4b**, **4c** sont obtenus avec d'excellents rendement (90% et 85%) respectivement, et cela dû aux effets électro-attracteurs des substituants NO_2 et CN qui jouent en faveur de la réaction. De bons rendements sont ainsi notés pour les composés **4d**, **4h**, **4j** et **4k** ($82 < \text{Rdt} < 88\%$) à cause des groupements électro-attracteurs par effet inductif et électro-donneurs par effet mésomère. On outre, une diminution relative des rendements sont observés pour les composés **4e**, **4f**, **4g** et **4i** ($66\% < \text{Rdt} < 77\%$), qui s'explique par la présence des groupements électro-donneurs des substituants.

Les bis α -aminophosphonates **4a**, **4c**, **4h**, **4i** et **4k** sont obtenus avec une diastéréosélectivité totale (100% *dr*), et avec une proportion de diastéréosélectivité de 96/4% pour le composé **4b** et des proportions de 71/29, 80/20, 75/25 et 86/14 pour les **4d**, **4f**, **4g** et **4j** respectivement, qui sont chitals une proportion faible est obtenue pour le **4e**, ceci est due peut être à l'encombrement stérique causé par les substituants des aldéhydes.

³⁰¹ Eshghia, H.; Mirzaeia, M.; Hasanpour, M.; Mokaber-Esfahani, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, **2015**,190(10), 1606–1620.

Tableau 6 : Synthèse des bis- α -aminophosphonates par promiscuité catalytique lipasique.

^a Purification après cristallisation dans l'hexane ou par chromatographie sur colonne.

III-3-8 Réutilisation de la CAL-B

De plus, la réutilisation de la **CAL-B** a été étudiée dans la réaction modèle après sa récupération par filtration et le lavage avec l'acétate d'éthyle. Il a été constaté que la lipase a pu conserver une bonne réactivité, et quelle a commencé à perdre sa performance à partir du quatrième cycle. (**Figure 46**)

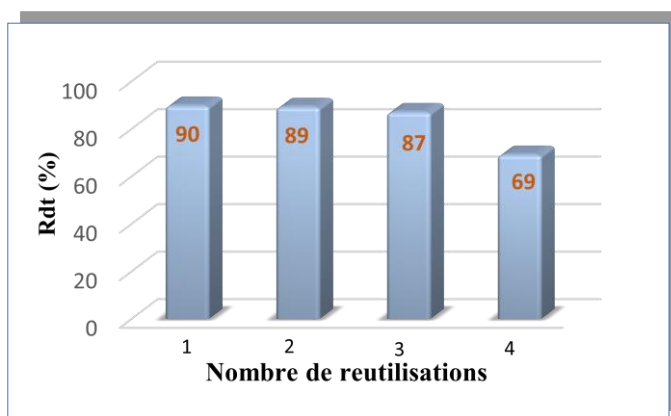


Figure 46 : Réutilisation de la CAL-B.

III-3-9 Catalyse à grande échelle

Nous avons terminé notre étude par une mise à l'échelle de la procédure réalisée à partir de 0,636g (6 mmol) d'aldéhyde aromatique, 0,636g (3mmol) de la benzidine, (0,828 g, 6mmol) de diéthylphosphite dans le THF et une quantité appropriée de la lipase. Les rendements quantitatifs sont obtenus quelle que soit l'échelle, le produit restant a été isolé avec un rendement allant jusqu'à 92%. Et cela, explique le fait que la **CAL-B** est considérée comme catalyseur industriel important.³⁰²

III-3-10 Mécanisme proposé

Afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel de la promiscuité catalytique lipasique en utilisant la réaction de double *K-F*. Nous avons investigué la quantité des réactifs utilisés. En premier temps, une réaction équimolaire des matières premières (rapport 1/1/1 : aldéhyde / benzidine / diéthylphosphite) a été examinée, les résultats montrent que le bis α -aminophosphonate était le seul composé obtenu, et aucune trace du mono-phosphoré n'a été observé. Cela explique la formation simultanée des liaisons C–P sur les deux côtés de l'amine de la benzidine, ce qui était probablement favorisé par la proximité du couple monophosphonate / enzyme. A ce stade, on suppose que l'enzyme joue un rôle crucial dans la sélectivité privilégiée pour la formation des composés bis-phosphonates.

Combinant les points de vue développés par *Per Berglund et al.*,³⁰³ et sur la base de nos observations, nous sommes arrivés à établir le mécanisme proposé dans le **Schéma 51**.

³⁰² E Cunha, D. B.; Bartkevihi, L.; Robert, J. M.; Cipolatti, E. P.; Ferreira, A. T. S.; Oliveira, D. M. P.; Anobom, C. D. *In. J. Bio. Macromol.*, **2019**, 140, 761-770.

³⁰³ Hult, K.; Berglund, P. *Trends Biotechnol.*, **2007**, 25, 231–238.

Le mécanisme catalytique proposé implique dans la première étape une activation de l'aldéhyde sous l'action du *trou oxyanion* qui augmente son caractère électrophile et facilite l'attaque nucléophile de l'amine de benzidine pour former une imine. (**Schéma 51, Etape I**) sachant que le trou d'oxyanion a un double rôle: d'une part, il est responsable de l'orientation du substrat dans le site actif, et d'autre part, il stabilise la charge négative accumulée sur le substrat.³⁰⁴

Dans la deuxième étape, l'histidine du site actif et l'aspartate agissent comme une base, ou ils activent le diéthylphosphite et le rend plus nucléophile pour attaquer l'imine formant le composé correspondant. (**Schéma 51, Etape II**).

De manière concomitante et dans le même site actif de la lipase, le *trou oxyanion* active l'aldéhyde, pour favoriser l'attaque de la deuxième amine de la benzidine pour former la diimine correspondante. Finalement, l'attaque nucléophile du diéthylphosphite activé par le couple histidine / aspartate conduit à la formation des bis α -aminophosphonates désirés. (**Schéma 51, Etape III**)

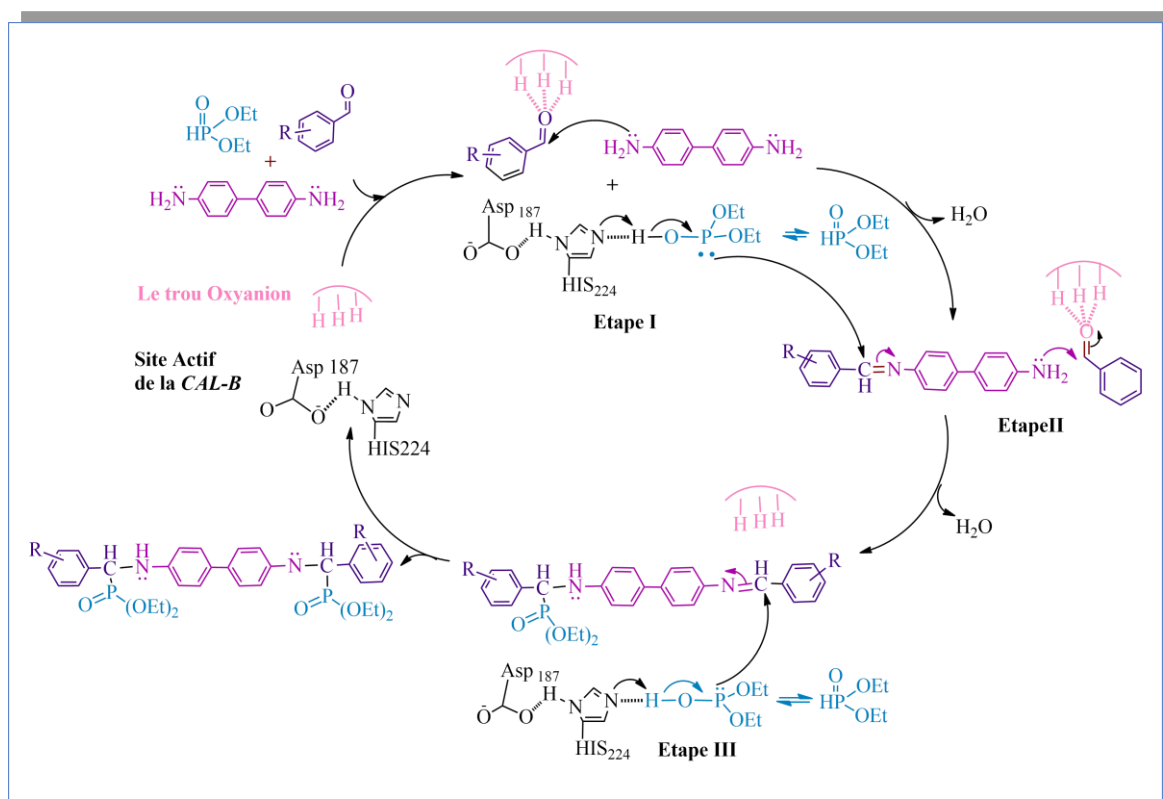


Schéma 51 : Mécanisme proposé pour la synthèse des bis aminophosphonates par promiscuité catalytique en présence de la CAL-B.

³⁰⁴ Świderek, K.; Martí, S.; Moliner, V. *ACS Catalysis*, **2014**, 4(2), 426-434.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté notre projet concernant la nouvelle méthode de préparation des bis α -aminophosphonates par la réaction multi-composants double de K-F, en se servant de la promiscuité catalytique lipasique induite par la lipase *Candida antarctica B* (*CAL-B*) qui se présente comme un biocatalyseur robuste capable à promouvoir divers transformation avec une grande efficacité et sélectivité.

Nous avons examiné l'effet de la nature de lipase, influence de la température et du temps, et l'hydrophobicité du milieu réactionnel, en démontrant que ces paramètres ont une influence sur le déroulement de la réaction multi-composants. La réactivité de la *CAL-B* dans la promiscuité catalytique dépend de la nature du solvant, tel que, le THF, solvant hydrophobe, a donné des meilleurs résultats dans 30 minutes à 70°C

Grâce à ce concept, nous avons pu former des liaisons C-N et C-P sur deux cotés simultanément, en utilisant la lipase *CAL-B* immobilisée sur résine acrylique, ce qui nous a permis d'obtenir une nouvelle série de bis α -aminophosphonates avec une diastéréosélectivités élevées et des rendements très satisfaisants. De plus, la *CAL-B* a été réutilisé plusieurs fois.

Cette stratégie originale constitue une nouvelle voie de synthèse qui donne accès aux différents bis α -aminophosphonates hautement fonctionnalisés dans des conditions douces, ces composés peuvent former une source de substances actives à effet thérapeutique qui servent au développement de plusieurs domaines. L'ensemble de ces résultats sont publiés dans une revue internationale de *RSC*.³⁰⁵

³⁰⁵ Aissa, R., Guezane-Lakoud, S., Kolodziej, E., Toffano, M., Aribi-Zouiouche L, *New J. Chem.*, **2019**, 43, 8153.

Chapitre IV

*Synthèse des bis α -aminophosphonates
organocatalysé par un acide
phosphonique*

Introduction

La réalisation des transformations organiques avec des organocatalyseurs ouvre un domaine de recherche extraordinaire, grâce aux organocatalyseurs chiraux faisant actuellement l'une des méthodes les plus avantageuses pour la chimie asymétrique. Ils permettent un accès fiable aux énantio/diastéréo-isomères avec une haute sélectivité.³⁰⁶ L'avènement de l'organocatalyse montre diverses applications des méthodes nouvelles avec facilité d'utilisation dans des conditions respectueuses de l'environnement, avec des opérations peu coûteuses, moins toxiques, plus stables, insensibles à l'humidité et à l'air, avec une réduction des déchets chimiques.³⁰⁷

Dans ce cadre, les acides de Brønsted chiraux apparaissent comme des organocatalyseurs asymétriques précieux,³⁰⁸ notamment pour les réactions multi-composants.³⁰⁹ Ils sont des donneurs de liaisons hydrogènes qui peuvent trouver une application considérable dans des réactions contenant des substrats porteurs des hétéroatomes.³¹⁰

IV-1 Objectif du travail

Notre objectif est d'utiliser un nouveau organocatalyseur chiral et non-chiral de type acide de Brønsted dans la réaction double de Kabachnik-Fields pour la synthèse diastéréosélective des bis α -aminophosphonates. Cette nouvelle méthodologie vise précisément la comparaison entre différents organocatalyseurs d'acides phosphoriques et phosphoniques y compris le (S, S) -1-hydroxy-1-oxo-2-c, 5-t-diphénylphospholane énantiopur, nommé « acide de Fiaud » qui est employé pour la première fois dans cette réaction.

³⁰⁶ MacMillan, D. W. *Nature*, **2008**, 455(7211), 304-308.

³⁰⁷ a) Gasperi, T.; Orsini, M.; Vetica, F.; de Figueiredo, R. M. *Concepts and Applications for Design and Synthesis*, **2015**, 16-71; b) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. Chiral Brønsted acids for asymmetric organocatalysis. In *Asymmetric organocatalysis* Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**, 1-37

³⁰⁸ a) Rueping, M.; Theissmann, T.; Stoeckel M.; Antonchick, A. P. *Org. Biomol. Chem*, **2011**, 9, 6844–6850; b) Shen, K.; Liu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J*, **2009**, 15, 6008–6014.

³⁰⁹ a) Khoshnevis, M.; Eshghi, H.; *J. Chem. Sci.* **2020**, 132, 41; b) Guo, Y.; Gao, Z.; Meng, X.; Huang, G.; Zhong, H.; Yu, H.; Ding, X.; Tang, H.; Zou, C. *Syn. Lett.* **2017**, 28, c) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304–1307.

³¹⁰ Jansen, D.; Gramüller, J.; Niemeyer, F.; Schaller, T.; Letzel, M. C.; Grimme, S.; Niemeyer, *J. Chem. Sci.* **2020**, 11(17), 4381-4390.

IV.2 Mise au point bibliographiques

Le terme «organocatalyse asymétrique» décrit l'accélération des réactions chimiques par l'addition d'une quantité catalytique d'un composé organique chiral. Par conséquent, les dérivés de *L*-proline,³¹¹ de peptides,³¹² ainsi des acides de *Brønsted* chiraux et non chiraux sont développés et employés comme organocatalyseurs dans différentes RMC, pour accéder aux divers produits polyfonctionnels, y compris les dérivés d'aminophosphonates.³¹³

IV-2-1 Les acides phosphoriques chiraux

Les acides phosphoriques chiraux constituent une nouvelle classe d'acides de *Brønsted* synthétiques hautement fonctionnalisés, tels que: (BINOL, SPINOL, VAPOL et VANOL,...etc) portant une unité de phosphore et possédant une grande capacité à diriger des transformations stéréosélectives.³¹⁴ (**Figure 47**)

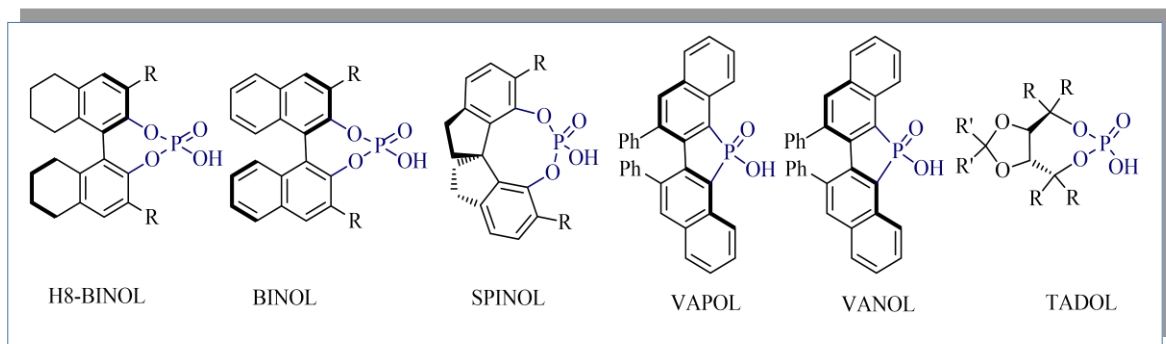


Figure 47 : Principales classes de dérivés d'acides phosphoriques chiraux.

La polyvalence de ces catalyseurs a été de plus en plus explorée dans plusieurs RMC. Par exemple, ce type de catalyseur a été utilisé dans la réaction *acyl-Mannich* asymétrique pour la synthèse de dérivés d'isoquinoléines chiraux. Dans cette réaction, l'acidité du catalyseur a été suffisante pour mener efficacement la réaction avec les dérivés imines activées, en donnant de bons rendements et des excellents excès énantiomériques à partir du α -(diazométhyl) phosphonate (**Schéma 52-A**) ou du diazoacétate (**Schéma 52-B**).³¹⁵

³¹¹ Beadham, I.; Gurbisz, M.; Gathergood, N.; Designing Safer Organocatalysts—What Lessons Can Be Learned When the Rebirth of an Old Research Area Coincides with the Advent of Green Chemistry. *Handbook of Green Chemistry: Online*, **2010**, 159-226.

³¹² a) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10012; b) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12964.

³¹³ Gasperi, T.; Orsini, M.; Vetica, F.; de Figueiredo, R. M. *John Wiley & Sons, Inc.*, **2015**, 16-71.

³¹⁴ a) Xia, Z. L.; Xu-Xu, Q. F.; Zheng, C.; You, S. L. *Chem.Soc. Rev.*, **2020**, 49(1), 286-300; b) Tran, V. T.; Nimmagadda, S. K.; Liu, M.; Engle, K. M. *Nature Catal.*, **2020**, 2(6), 504-513; c) Maji, R.; Mallojjala, S. C.; Wheeler, S. E. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 1142–1158.

³¹⁵ Wu, W.; Wang, Y.; Guo, J.; Cai, L.; Chen, Y.; Huang, Y.; Peng, Y. *Chem. Comm.*, **2020**, 56(76), 11235-11238.

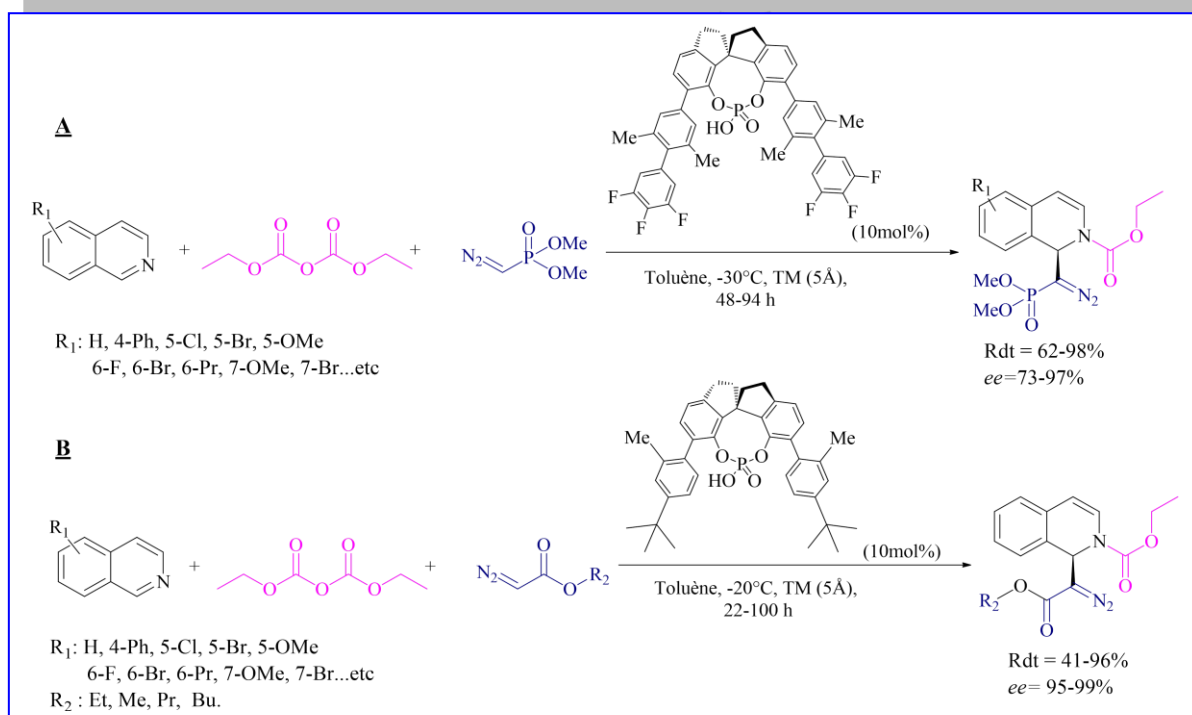


Schéma 52 : Réaction d'acyle-Mannich catalysée par d'acides phosphoriques chiraux.

D'autre part, l'acidité forte de ces catalyseurs n'est pas faisable pour activer d'autres substrats comme les composés carbonylés en présence d'une amine primaire, ce qui nécessite des modifications structurales. Ceci peut être illustré par une nouvelle synthèse hautement stéréosélective d'*aza-Diels-Alder*. (**Schéma 53**)

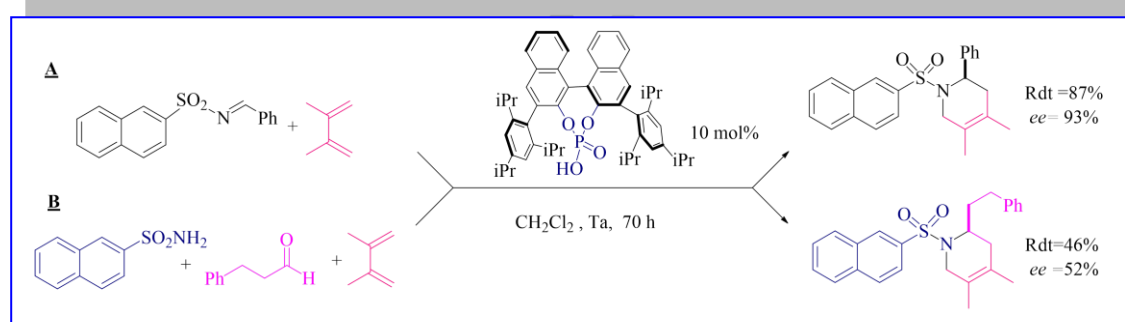


Schéma 53 : Réaction d'*aza-Diels-Alder* catalysée par des acides phosphoriques chiraux.

En comparant les résultats de cette étude, on retrouve que dans les deux voies **A** et **B** catalysées par un dérivé d'acide phosphorique *BINOL* modifié, les rendements et les énantiosélectivités obtenus par la condensation d'un diène, et de l'imine qui joue un rôle de diénophile (**Schéma 53.A**), sont plus élevés que ceux de la voie **B** qui utilise une réaction à trois composants dont l'imine est formée *in-situ* (**Schéma 53.B**).³¹⁶

³¹⁶ Hatanaka, Y.; Nantaku, S.; Nishimura, Y.; Otsuka, T.; Sekikaw, T. *Chem. Commun*, **2017**, 53, 8996-8999.

Le mode catalytique des acides phosphoriques se caractérise par la formation des liaisons non-covalentes hydrogènes avec les substrats, ce qui augmente leur électrophilie et facilite l'attaque nucléophile de manière stéréosélective. Le catalyseur distingue l'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) pour la diminuer et rendre l'addition du nucléophile plus facile, il est capable également d'activer la plus haute orbitale moléculaire occupée du nucléophile en tant qu'accepteur de liaisons hydrogène.³¹⁷ (**Schéma 54**)

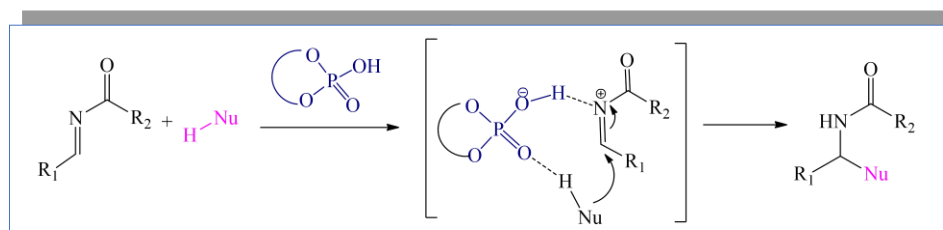


Schéma 54 : Mode d'activation par liaisons non-covalentes des acides phosphoriques.

IV-2-2 Acide 1-oxide-1-hydroxy-2, 5-diphénylphospholane

Compte tenu de l'utilisation répandue d'acides phosphoriques comme acides de *Brønsted* chiraux dans les transformations organiques asymétriques, une limitation majeure provient de l'utilisation continue des acides BINOL-phosphoriques performants comme des structures privilégiées. Cependant, les modifications structurales des squelettes du BINOL sont limitées, il est souhaitable d'avoir le choix d'emploi d'autres types d'acide phosphorique chiraux avec des squelettes alternatifs ayant de nouvelles propriétés stériques et électroniques.

En 2008, *Fiaud* et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse de l'acide 2,5-diphénylphospholane reconnu par « L'acide de Fiaud », considérés comme un élément de base précieux pour la synthèse des ligands chiraux pour la catalyse asymétrique. (**Figure 48**)

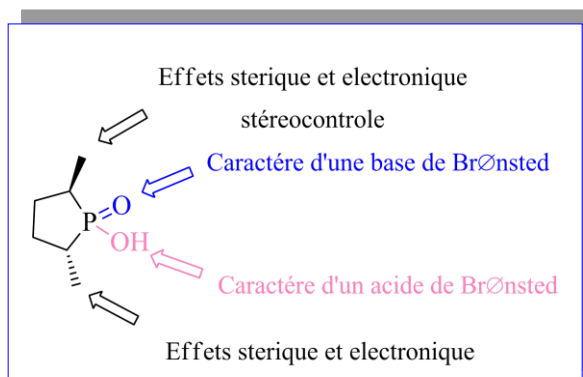


Figure 48 : Propriétés stéréosélectives et électroniques d'acide de Fiaud énantiopur.

³¹⁷ a) Nunes, P. S. G.; Vidal, H. D. A.; Corrêa, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18(39), 7751-7773; b) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 13, 2583-2585.

En 2017, S. Chatterjee et al ont utilisé l'acide de *Fiaud* pour la première fois comme acide de *Brønsted* chiral dans une réaction énantiosélective d'alkylation de *Friedel–Crafts*.³¹⁸ (*Schéma 55*)

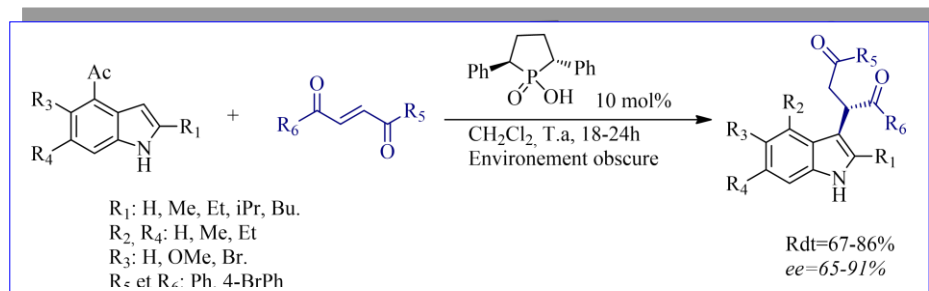


Schéma 55 : Utilisation d'acide de *Fiaud* dans la réaction de *Friedel–Crafts*

Dans ce chapitre, nous allons investiguer l'utilisation d'acide de *Fiaud* comme acide de *Brønsted* énantio pur dans la réaction double de *K-F* comme une nouvelle approche pour préparer des bis α -aminophosphonates sous forme de diastéréoisomères avec haute sélectivité. Ainsi, des activités biologiques intéressantes des produits synthétisés seront présentées.

IV-3 Résultats et discussion

La synthèse diastéréosélective des bis α -aminophosphonates a été réalisée par la condensation de trois composants en *one pot* selon la réaction de *Kabachnick-Fields*, en utilisant un acide phosphorique chiral de *Brønsted*. Nous avons procédé avec une réaction modèle constituée de 2 mmol de benzaldéhyde (**1a**), 1 mmol de benzidine (**2**) et 2 mmol de diéthylphosphite (**3**) dans 2 ml d'AcOEt. (*Schéma 56*)

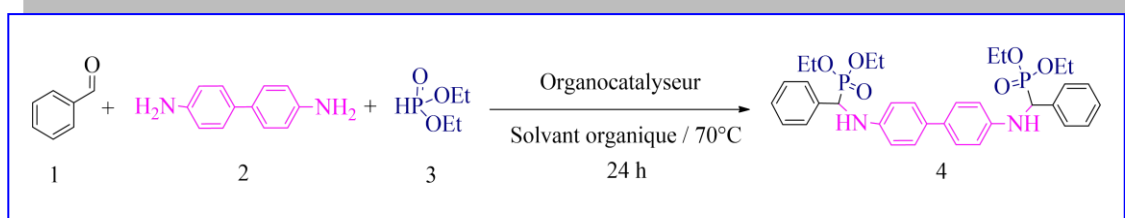


Schéma 56 : Synthèse de bis α -aminophosphonate catalysé par un acide phosphorique de *Brønsted*.

En premier temps, nous avons testé plusieurs acides de *Brønsted* à base de phosphore, tels que ; le (S, S) -1-oxo-1-hydroxy-2-c, 5-t-diphénylphospholane (**A**), le 1,1'-binaphtyl-2,2'-dihydrogène-phosphonate (**B**), l'acide diphénylphosphorique cyclique énantio pure (**C**) et l'acide diphénylphosphinique (**D**). (*Figure 49*)

³¹⁸ Chatterjee, S.; Hintermann, L.; Mandal, M.; Achari, A.; Gupta, S.; Jaisankar, P. *Org. Lett.*, 2017, 19, 3426–3429.

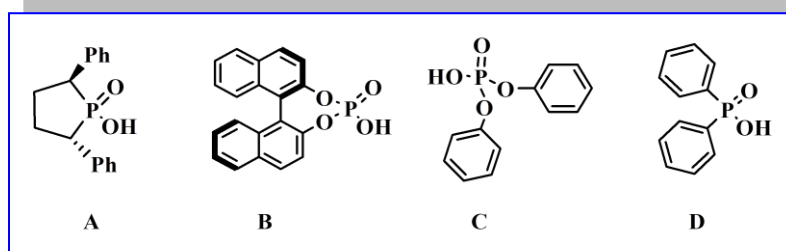


Figure 49 : Quelques catalyseurs d'acides phosphoriques testés.

Les organocatalyseurs ont été examinés avec une quantité catalytique de 10 moles % dans l'acétate d'éthyle à 70°C pendant 24h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM élué dans l'acétate d'éthyle et le *n*-hexane (30/70). (**Tableau 7**)

Tableau 7: Effet de différents acides phosphoriques sur la synthèse du bis α -aminophosphonate.

Entrée ^a	Cat (10mol%)	Rdt (%) ^b
1	---	---
2	A	93
3	B	55
4	C	75
5	D	30

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diethylphosphite, en présence de l'organocatalyseur (A-D) dans 2ml du AcOEt, à 70°C. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane.

En premier temps, nous avons testé la réaction sans catalyseur dans 2 mL d'AcOEt, aucun avancement a été détecté pendant 24h même en augmentant la réaction jusqu'à 70°C (**Tableau 7, entrée 1**).

Les résultats du **tableau 7** montrent que l'utilisation du catalyseur **A** permet d'obtenir le produit (**4a**) avec un excellent rendement (**Entrée 2**). Les deux organocatalyseurs **B** et **C** conduisent au produit désiré avec un rendement de 55% et 75% respectivement (**Tableau 7, Entrée 3 et 4**). En revanche, l'organocatalyseur **D** donne un rendement médiocre (30%) (**Tableau 7, Entrée 5**).

La haute réactivité du catalyseur **A**, pourrait être accordée à sa faible acidité (l'acide dialkylphosphinique) par rapport au diarylphosphinique **D** ou acides phosphoriques **B** et **C**.

IV-3-1 Optimisation des conditions de la réaction

Après l'investigation des organocatalyseurs phosphoriques qui montre que l'acide de *Fiaud* est le plus adapté à la synthèse des bis α -aminophosphonates, plusieurs d'autres paramètres sont étudiés afin de déterminer les conditions optimales de cette réaction.

La réaction multi-composants de la synthèse des bis α -aminophosphonate est réalisée avec 1 mmol de la benzidine, 2 mmol du benzaldéhyde et 2 mmol de diéthylphosphite en présence de 10 mol% de l'Acide de *Fiaud* (**A**) dans 2 mL de solvant organique. La réaction est menée sous agitation magnétique à 70°C pendant 24 heures.

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le produit désiré est obtenu après une cristallisation dans l'hexane.

IV-3-1-1 Etude de solvant

Des solvants d'hydrophobicités différentes sont testés: le THF, l'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle, le toluène et le *t*-butylméthyléther. Les résultats du **Tableau 8** montrent une influence importante du solvant sur l'efficacité et la diastéréosélectivité de la réaction multi-composants. En utilisant les solvants moins hydrophobes (THF, Et₂O et AcOEt), de bon a moyen rendements sont acquis (85%, 43% et 93%) respectivement. Les rendements sont accrus le meilleur résultat a été obtenu dans l'AcOEt et qui donne une diastéréosélectivité totale de 100% (**Tableau 8, Entrée 1, 2 et 3**). Des traces de produit sont obtenus avec le PhMe et le TBME, solvants plus hydrophobes, (**Tableau 8, Entrée 4 et 5**). Ces résultats peuvent être expliqués par le pouvoir solubilisant qui est faible du (*S, S*) -1-oxo-1-hydroxy-2-c, 5-*t*-diphénylphospholane (**A**) dans ces solvants hydrophobes qui diminue leur réactivité.

Tableau 8 : Effet de solvant sur la synthèse du bis α -aminophosphonate catalysé par l'acide de *Fiaud*.

Entrée ^a	Solvant (<i>logP</i>)	Rdt (%) ^b
1	THF(0,4)	85
2	Et ₂ O(0,85)	43
3	AcOEt(0,9)	93
4	PhMe(2,5)	Traces
5	TBME(1,35)	Traces

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diéthylphosphite, en présence du 10 mol % du catalyseur (**A**) dans 2ml du solvant à 70°C pendant 24h. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane.

IV-3-1-2 Effet de la température

L'effet de la température montre l'influence de l'augmentation de la température qui est proportionnelle au rendement chimique de la réaction modèle avec 10mol% de l'acide de Fiaud (**A**) dans 2 mL d'AcOEt pendant 24 h. (**Tableau 9**)

L'augmentation de la température joue aussi en faveur de la diastéréosélectivité, le produit désiré **4a** est obtenu avec une proportion de 100%.

Tableau 9 : Effet de la température sur la synthèse du bis α -aminophosphonate par l'acide de Fiaud.

Entrée	T °C	Rdt (%)
1	25	--
2	50	31
3	70	93

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diethylphosphite, en présence du 10 mol % du catalyseur (A) dans 2ml du AcOEt à différentes températures pendant 24h. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane

IV-3-1-3 Influence de la quantité du catalyseur

Nous avons examiné différentes quantités catalytiques du catalyseur (*S, S*)-1-oxo-1-hydroxy-2-c, 5-*t*-diphénylphospholane **A** dans les mêmes conditions. Nous avons trouvé qu'avec les deux quantités 15 mol% et 10 mol%, le composé (**4a**) est obtenu avec un excellent rendement (93%) (**Tableau 10, entrées 1 et 2**). En diminuant la quantité catalytique jusqu'à 5%, une chute de rendement de 65% a été observée (**Tableau 10, Entrée 3**).

Tableau 10: Effet du taux catalytique de l'acide de Fiaud sur la synthèse du bis α -aminophosphonate.

Entrée	Cat (mol%)	Rdt (%)
1	A (15 mol%)	93
2	A (10 mol%)	93
3	A (5 mol%)	65

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diethylphosphite, en présence du catalyseur (A) dans 2ml de l'AcOEt à 70°C pendant 24h. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane

IV-3-1-4 Effet du temps

L'effet du temps a été également examiné, nous avons constaté que la réaction multi-composants de double *Kabachnik-Fields* donne 93% de rendement à 35 min (**Tableau 11**,

entrées 1 et 2). La diminution du temps influe inversement parallèle à l'efficacité de la réaction en obtenant un rendement de 56% (*Tableau 11, entrée 3*).

Tableau 11 : Effet du temps de réaction sur la synthèse des bis α -aminophosphonate catalysé par l'acide de Fiaud.

Entrée	Temps	Rdt (%)
1	24 h	93
2	35 min	93
3	20 min	56

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diethylphosphite, en présence du catalyseur (A) dans 2ml de l'AcOEt à 70°C. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane

IV-3-2 Caractérisation

L'avancement de la réaction est déterminé par les analyses spectroscopiques usuelles; RMN ¹H, ¹³C et ³¹P et HRMS.

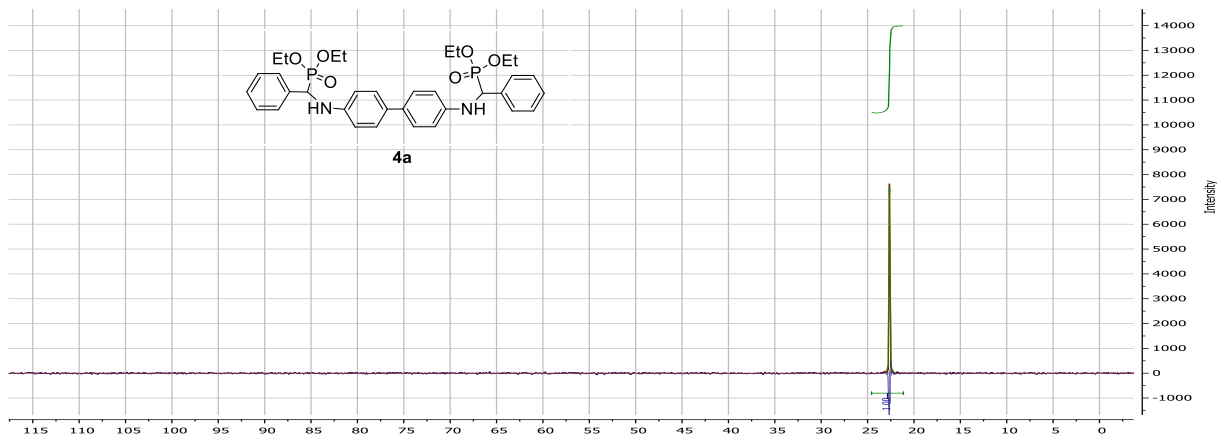
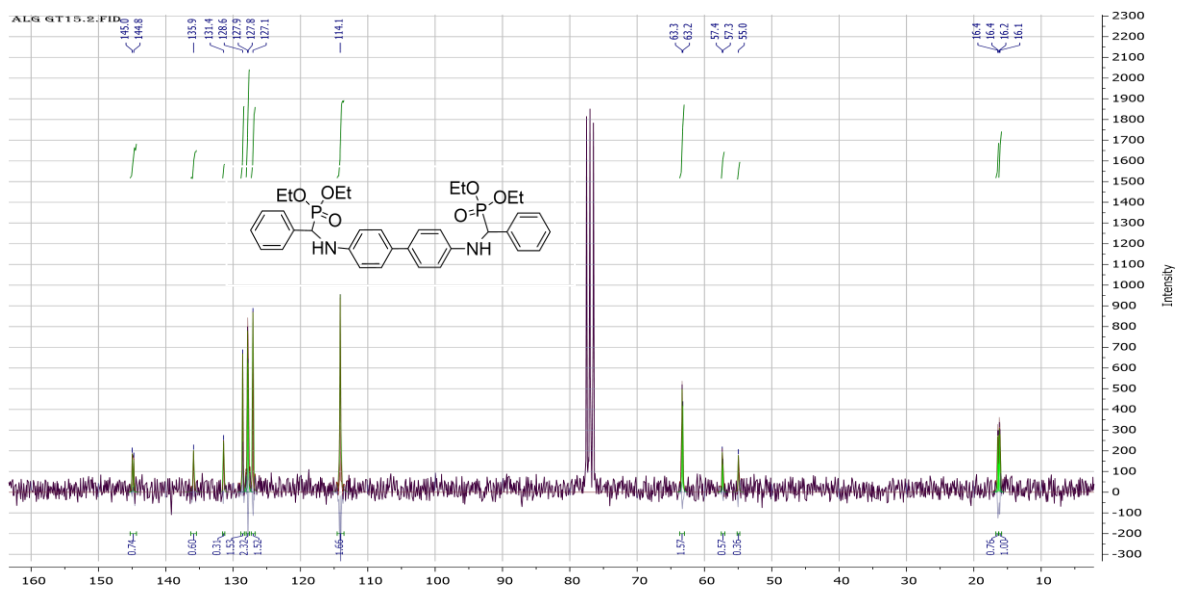
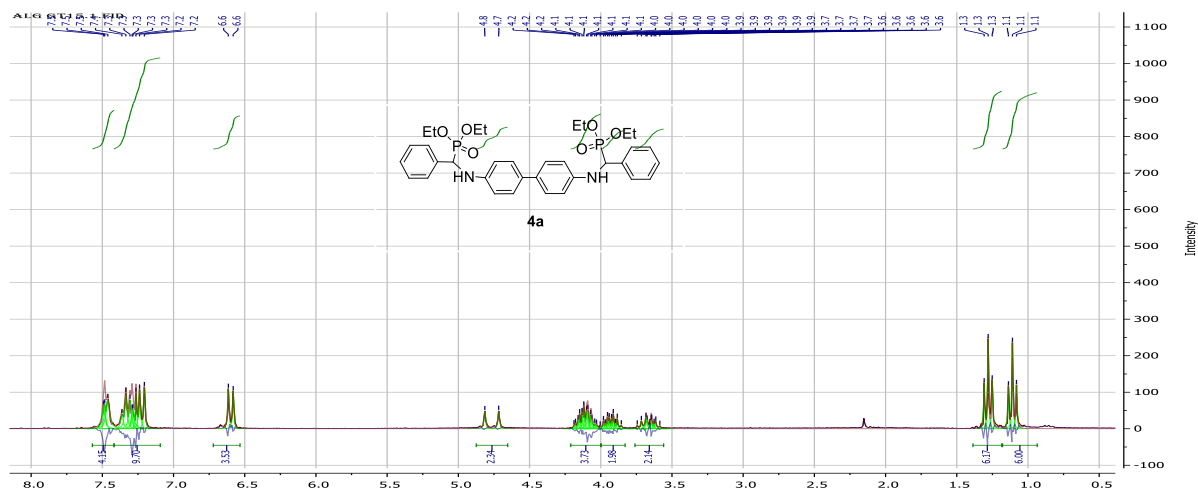
En RMN ¹H: la structure **4a** est caractérisée par l'apparition d'un doublet vers 4,77 ppm d'un proton lié au carbone asymétrique avec une constante de couplage de 24,3 Hz, trois massifs vers 4 ppm correspondent aux quatre protons de deux groupements du CH₃-CH₂-O-, deux triplets vers 1,28 et 1,11 ppm avec même constante de couplage (7,1 Hz) correspondent aux protons du méthyl de deux groupement du CH₃CH₂OH, et les protons aromatiques apparaissent vers 7 ppm.

En RMN ¹³C: La structure est confirmée par deux doublets vers 16 ppm qui correspondent aux carbones de méthyl du groupement CH₃-CH₂-O avec une constance de couplage lointain J^3 qui explique le couplage du carbone avec le phosphore, un doublet vers 61 ppm qui correspond au carbone asymétrique. Les pics d'aromatiques apparaissent entre 112 et 114 ppm, deux pics vers 57 et 54 ppm correspondant aux carbones de méthylène du groupement CH₃-CH₂-O et un autre pic vers 60 ppm correspond au carbone asymétrique.

En RMN ³¹P: les α -aminophosphonates sont caractérisés par l'apparition d'un seul pic vers 22,63 ppm du groupement phosphonates, ce qui indique la formation d'un seule diastéréoisomères et que la réaction est totalement diastéréosélective.

Les données **HRMS** distribuent une formule brute C₃₄H₄₂N₂O₆NaP₂ et une masse atomique de [$M + Na^+$]: 659,2406.

Les Spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et HRMS du Tetraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediy)] bis [(phényl) méthylène] bisphosphonate sont respectivement :



IV-3-3 Synthèse d'une série de bis α -aminophosphonates dans les conditions améliorées

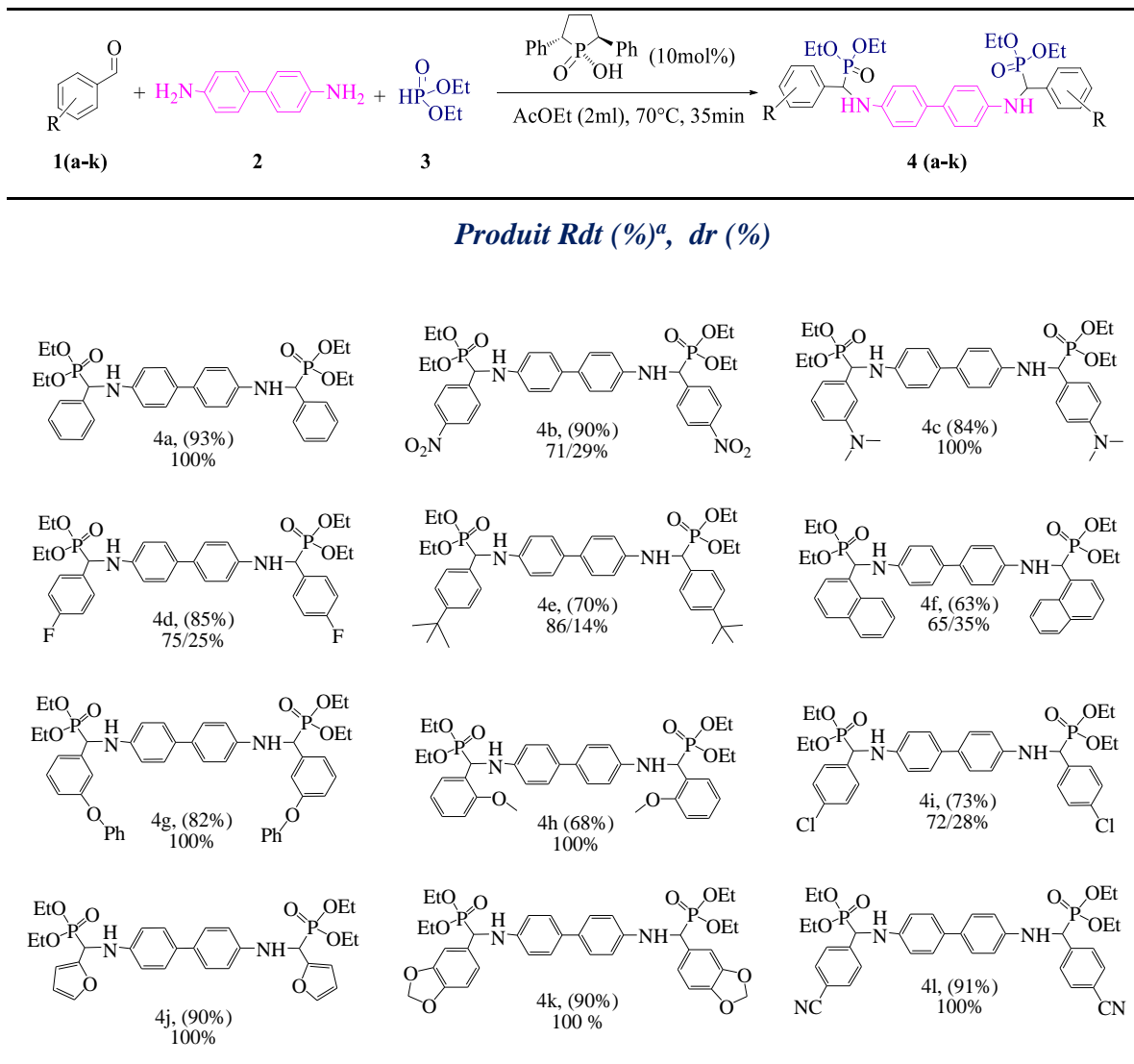
La méthodologie développée illustre un protocole simple avec une large applicabilité. Pour évaluer l'utilité synthétique de cette nouvelle méthode en présence du (S, S) -1-oxo-1-hydroxy-2-c, 5-t-diphénylphospholane énantio pur (10 mol%), une variété d'aldéhydes aromatiques substitués avec des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs d'électrons a été utilisée. La réaction est effectuée par la condensation de trois composants en *one pot* d'aldéhyde substitué, la benzidine et le diéthylphosphite à 70°C pendant 30 minutes dans l'acétate d'éthyle. Les résultats illustrés dans le **Tableau 12**, montrent l'efficacité de l'acide de *Fiaud* utilisé comme catalyseur de *Brønsted* chiral dans la RMC double de *Kabachnik-Fields*. Les bis α -aminophosphonates sont obtenus avec des rendements chimiques entre 63% et 93%, sous forme de deux diastéréoisomères, leurs structures sont confirmées par les analyses usuelles spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P et analyse HRMS.

Les rendements chimiques dépendent de la nature des effets électroniques des substrats. Les meilleurs rendements (82% < Rdt < 93%) sont obtenus pour les composés **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4g**, **4j**, **4k** et **4l** tandis que des rendements moyens (63% < Rdt < 77%) ont été atteints pour les composés **4e**, **4f**, **4h** et **4i**.

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{31}P ont démontré l'apparition de mélange diastéréoisomères d/l et méso, qu'ils sont séparés par chromatographie sur colonne. De plus, la réaction catalysée par l'acide de *Fiaud* conduit à une forme d/l de sept dérivés de bis α -aminophosphonates; **4a**, **4c**, **4g**, **4h**, **4k** **4l** et **4j** obtenus avec une diastéréosélectivité totale (dr=100%), tels que leurs pouvoirs rotatoires sont:

$$[\alpha]_D^{20} = -10 (c 0.002, \text{CH}_2 \text{Cl}_2), \quad [\alpha]_D^{20} = -54,54 (c 0.001, \text{CH}_2 \text{Cl}_2), \quad [\alpha]_D^{20} = +4 (c 0.002, \text{CH}_2 \text{Cl}_2), \\ [\alpha]_D^{20} = +13 (c 0.002, \text{CH}_2 \text{Cl}_2), \quad [\alpha]_D^{20} = -25 (c 0.002, \text{CH}_2 \text{Cl}_2), \\ [\alpha]_D^{20} = -10 (c 0.002, \text{CH}_2 \text{Cl}_2), \quad [\alpha]_D^{20} = -25 (c 0.002, \text{CH}_2 \text{Cl}_2) \text{ respectivement.}$$

La configuration relative des centres chiraux, il n'a pas été possible de la déterminer, car les produits ne permettent pas d'obtenir des monocristaux de qualité suffisante pour une radiographie.

Tableau 12 : Synthèse des bis α -aminophosphonates en utilisant l'acide de Fiaud énantiopur.

^a Réaction s'est déroulée avec 2 mmol de benzaldéhyde, 1 mmol de benzidine et 2 mmol de diéthylphosphite, en présence du catalyseur (A) dans 2 ml de l'AcOEt à 70°C pendant 35 min. ^b Purification après cristallisation dans l'hexane

IV-3-4 Mécanisme proposé

Il est important de noter que le mécanisme de la réaction double de K-F catalysée par (*S,S*)-1-oxo-1-hydroxy-2-*c*, 5-*t*-diphénylphospholane énantiopur est basé sur la nature des substrats et l'acidité du catalyseur. (**Schéma 57**)

Dans un premier temps, le (*S,S*)-1-oxo-1-hydroxy-2-*c*, 5-*t*-diphénylphospholane active l'aldéhyde aromatique par des liaisons hydrogènes, ceci conduit à une attaque nucléophile simultanée des deux amines de benzidine pour la formation *in situ* de diimine. (**Étape I**). Ensuite, le même catalyseur se coordonne à nouveau avec les deux fonctions d'azotes de diimine pour rendre les deux carbones adjacents plus électrophiles, ce qui accélère l'attaque nucléophile

du diéthylphosphite présent sous leurs formes tautomères sur les deux côtés de diimine pour enfin obtenir le produit désiré (**4**) (Etape II).

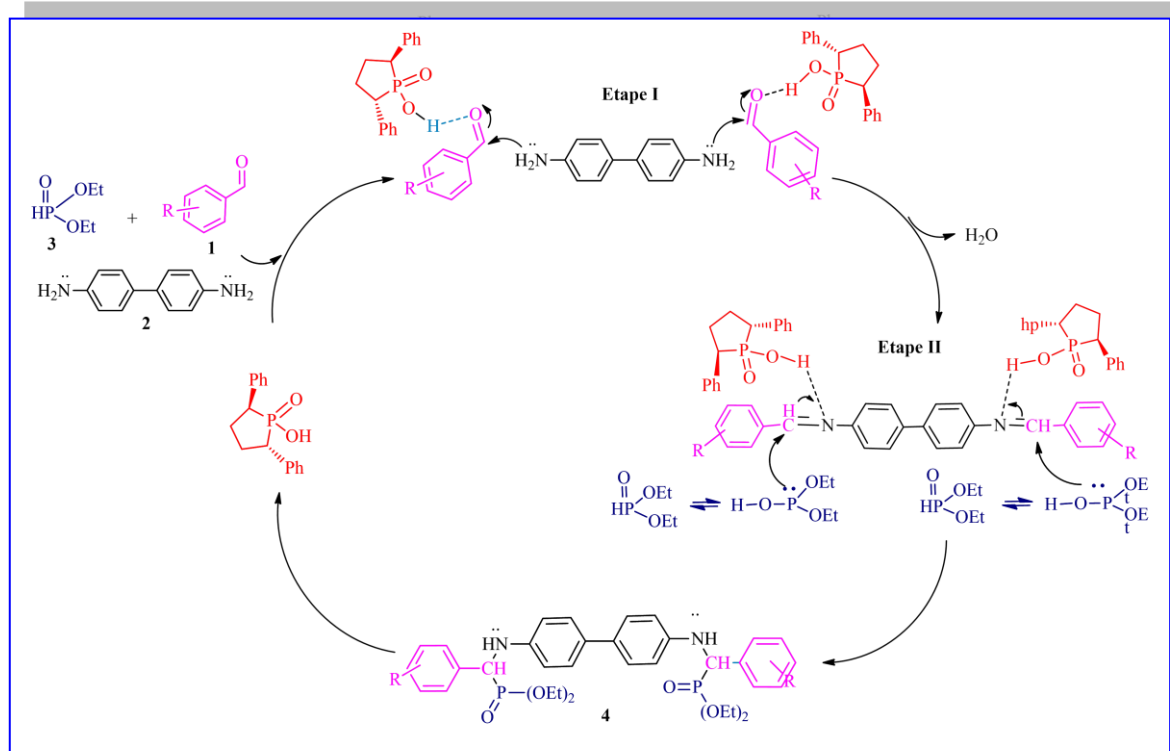


Schéma 57 : Mécanisme proposé pour la synthèse des bis α -aminophosphonates catalysé par acide de Fiaud.

IV-4 Résultats de l'évaluation biologique

IV-4-1 Analyses de l'activité antifongique

Les résultats de l'activité antifongique contre les deux phytopathogènes *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL) et *Botrytis cinerea* ont démontré le grand potentiel antifongique des bis α -aminophosphonates testés; par exemple la **Figure 50** démontre l'inhibition de la croissance du *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL) avec quelques composés à 0.14 mg/ml.



*Figure 50 : Quelques résultats d'effet antifongique sur le *Fusarium oxysporum f.sp. Lycopersic* à 0.14mg/ml*

La **Figure 51** illustre la détermination de la valeur d'IC₅₀ du **4f** effectué avec différentes dilutions et par trois répétitions pour chacune en présence du témoin.

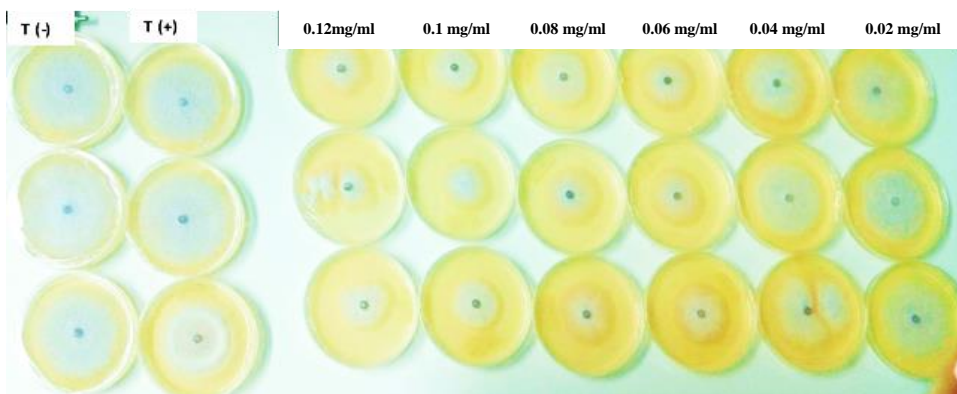


Figure 51 : Résultats d'effet antifongique du **4f** sur le *Fusarium oxysporum f.sp. Lycopersic* à différentes concentrations.

L'ensemble des résultats de l'activité antifongique des bis α -aminophosphonates sont présentés dans l'histogramme de la **Figure 52**, exposant le taux d'inhibition à la concentration de 0,14 mg/ml, et l'histogramme de la **Figure 53** exprime les résultats de IC₅₀.

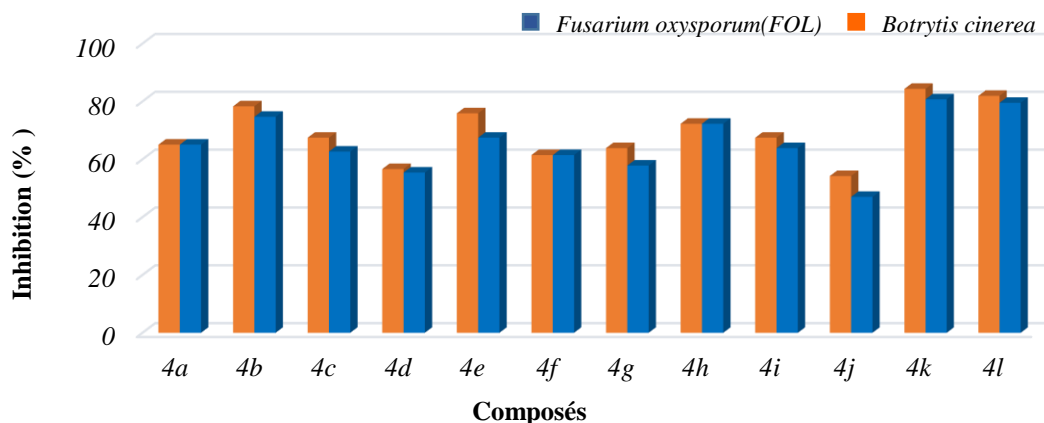


Figure 52 : Inhibition antifongique à 0,14 mg/ml des bis α aminophosphonates.

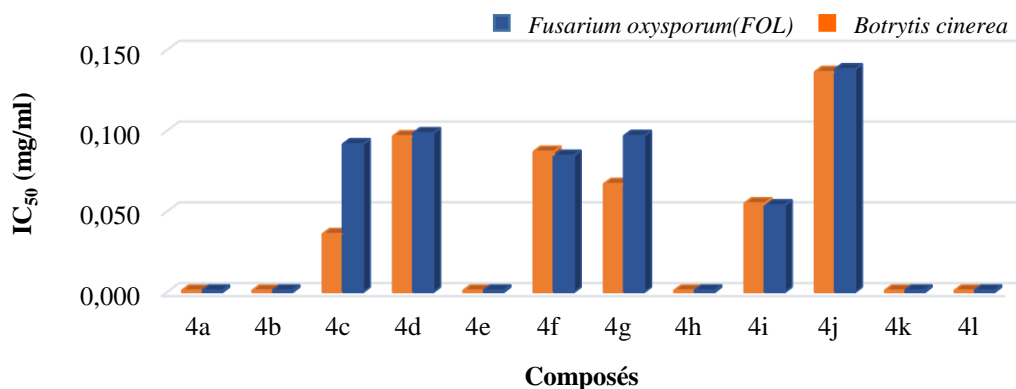


Figure 53 : Les valeurs de la IC₅₀ de l'activité antifongique des bis α -aminophosphonates.

Nous avons observé qu'après 7 jours d'incubation, les composés **4a**, **4b**, **4e**, **4h**, **4l** et **4k** ont inhibé la croissance des deux champignons de 67% à 84% à 0,14 mg/ml avec des valeurs de CI_{50} inférieures à 0,02 mg/ml, tandis que les autres produits ont présenté une inhibition variant de 47% à 64% contre *Fusarium oxysporum* avec des valeurs IC_{50} comprises entre 0,053 et 0,148 mg/ml, et de 54% à 67% contre *Botrytis cinerea* avec des valeurs IC_{50} allant de 0,054 à 0,136 mg/ml. Nous avons remarqué que le champignon *Botrytis cinerea* a été plus sensible que *Fusarium oxysporum*.

Les composés **4a**, **4b**, **4e**, **4h**, **4l** et **4k** ont présenté l'activité antifongique la plus élevée, par conséquent, ils sont sélectionnés pour l'étude de leur effet antioxydant et inhibiteur d'enzymes.

IV-4-2 Activité antioxydant

L'activité antioxydant a été étudiée par les cinq méthodes de spectrophotométries : dosage de l'acide azinobis-3-éthylbenthiazoline-6-sulfonique, piègeur de radicaux (dosage ABTS), piégeage des radicaux libres 1, 1-diphényl, 2-picrylhydrazy (dosage DPPH), réduction du fer par le dosage de la phénanthroline (Phen assay), le dosage de la capacité antioxydant réductrice cuivrique (CUPRAC assay) et le piégeage des radicaux Galvinoxyl (GOR assay).

La **Figure 54** illustre quelques résultats observés et le **Tableau 13** résume les résultats des activités antioxydants étudiées qui sont rapportés sous forme de valeurs de $A_{0,5}$ et IC_{50} .

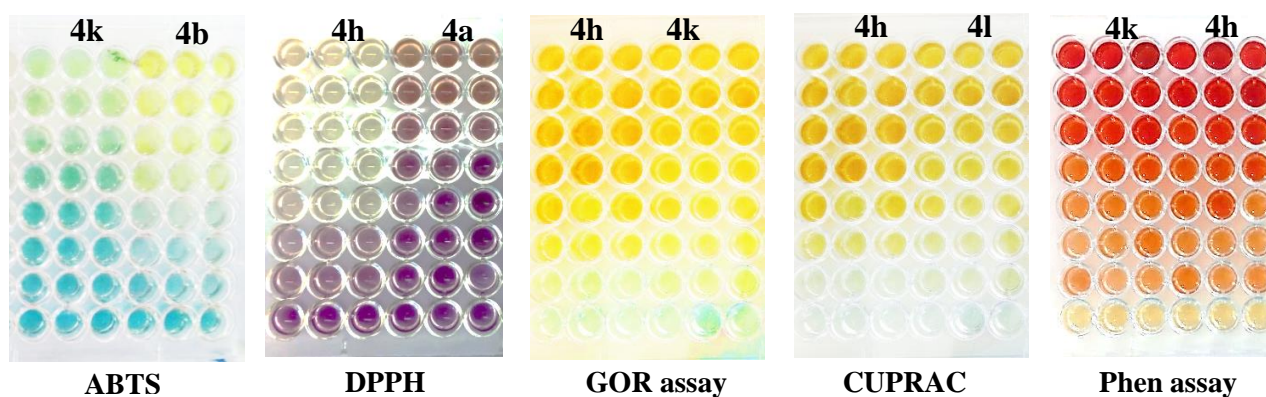


Figure 54 : Quelques résultats des activités antioxydantes.

Nous avons observé que tous les composés ont présenté un effet réducteur significatif des ions du fer avec des valeurs $A_{0,5}$, allant de $1,14 \pm 0,26 \mu\text{g} / \text{ml}$ pour **4h** jusqu'à $6,26 \pm 0,05 \mu\text{g} / \text{ml}$ pour **4b**, ils ont montré un effet antioxydant supérieur à celui des étalons Trolox et l'acide ascorbique ($A_{0,5}$: $5,21 \pm 0,27$ et $3,08 \pm 0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$) respectivement. Cependant, la capacité de réduction des ions cuivre a été inférieure à celle de la réduction du fer, ou le composé **4h** s'est

également révélé le plus efficace dans la réduction des ions cuivre avec une valeur $A_{0,5}$ de $3,41 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$ suivie de **4l** avec une valeur $A_{0,5}$ de $14,47 \pm 0,23 \mu\text{g/ml}$.

Tableau 13: Résultats des activités antioxydants des bis α -aminophosphonates.

Entrée	ABTS	DPPH	GOR assay	CUPRAC assay	Phen assay
	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	A _{0.50} ($\mu\text{g/ml}$)	A _{0.5} ($\mu\text{g/ml}$)
4a	40.50 \pm 7.49 ^b	159.44 \pm 2.15 ^a	25.90 \pm 0.32 ^e	58.40 \pm 0.94 ^a	2.08 \pm 0.12 ^b
4b	30.06 \pm 0.81 ^c	118.02 \pm 1.08 ^b	7.34 \pm 0.59 ^d	53.31 \pm 1.02 ^a	6.26 \pm 0.05 ^a
4e	20.34 \pm 1.96 ^d	>800	>200	25.27 \pm 1.08 ^b	1.80 \pm 0.46 ^b
4h	14.32 \pm 1.47 ^a	22.43 \pm 0.89 ^c	3.41 \pm 0.19 ^a	24.82 \pm 1.27 ^b	1.14 \pm 0.26 ^a
4k	97.92 \pm 0.67 ^a	>800	6.62 \pm 0.42 ^d	3.17 \pm 0.93 ^a	1.29 \pm 0.12 ^c
4l	21.28 \pm 0.48 ^d	>800	120.10 \pm 0.85 ^a	14.47 \pm 0.23 ^c	1.22 \pm 0.19 ^c
Trolox*	3.21 \pm 0.06 ^a	5.12 \pm 0.21 ^a	4.31 \pm 0.05 ^b	8.69 \pm 0.14 ^b	5.21 \pm 0.27 ^b
Acide ascorbique*	3.04 \pm 0.05 ^a	4.39 \pm 0.01 ^a	5.02 \pm 0.02 ^c	8.31 \pm 0.15 ^b	3.08 \pm 0.02 ^e

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.D de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (test de comparaison multiple de Tukey, $p < 0,05$). (*) Composés de référence.

L'activité de piégeage la plus forte est contre le radical ABTS. Le composé **4h** a montré l'effet antiradicalaire le plus élevé contre les radical ABTS, DPPH, et Galvinoxyl meilleurs que les produits de référence pour ce dernier, avec des valeurs d' IC₅₀ de $14,32 \pm 1,47$, $22,43 \pm 0,89$ et $3,41 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$ respectivement. Les composés **4e**, **4k** et **4l** ont exercé un très faible potentiel de réduction du radical DPPH (IC₅₀ > 800 $\mu\text{g/ml}$), tandis que les composés **4k** et **4b** ont un excellent effet de piégeage du radical galvinoxyl (IC₅₀: $6,62 \pm 0,42$ et $7,34 \pm 0,59 \mu\text{g} / \text{ml}$) respectivement. Il était clair que le potentiel de piégeage des radicaux a diminué dans l'ordre suivant: Dosage GOR assay > Dosage ABTS > Dosage DPPH, indiquant que les bis α -aminophosphonates agissent mieux via un mécanisme de transfert d'électrons pour le piégeage des radicaux comme dans le cas du GOR assay, et selon la théorie rapportée par Wang et Zhang.³¹⁹ En outre, il est à noter qu'un encombrement stérique peut être causé à la fois par la taille des composés testés et par les radicaux libres affectent l'activité antioxydants, ceci est observée entre le test de galvinoxyl réalisé ayant le plus petit radical libre et le test DPPH, présentant la plus grand radical libre. D'autre part, les propriétés structurales et électroniques des composés sont des facteurs d'influence majeur. Par exemple, le composé **4h** est le meilleur antioxydant avec pour les tests Phen assay et GOR assay, Cependant, il a exhibé une activité

³¹⁹ Wang, L-F.; Zhang, H. Y. *Bioorg. Chem.* **2005**, *33*, 108–115.

plus faible contre les radicaux ABTS et DPPH et pour la réduction des ions cuivre. De même, le composé **4k** a présenté une capacité remarquable dans la réduction des ions du fer et du cuivre ($A_{0,5} = 1,29 \pm 0,12$ et $3,17 \pm 0,93 \mu\text{g/ml}$) respectivement, et au piégé le radical Galvinoxyl ($IC_{50} = 6,62 \pm 0,42 \mu\text{g/ml}$), alors qu'il a une faible activité de piégeage des radicaux ABTS et DPPH ($IC_{50} = 97,92 \pm 0,67$ et $>800 \mu\text{g/ml}$) respectivement.

IV-4-3 Analyse de l'inhibition enzymatique

L'évaluation du pouvoir inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE), ainsi que l'inhibition de la tyrosinase ont donné les valeurs de la IC_{50} résumés dans le *Tableau 14*.

Tableau 14 : Résultats des tests d'inhibition des enzymes.

Entrée	AChE IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	BChE IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	Tyrosinase IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
4a	85.04 ± 1.35^c	87.58 ± 3.86^d	>200
4b	34.13 ± 0.65^b	62.72 ± 2.16^c	n.a
4e	>200	39.58 ± 3.05^b	n.a
4h	>200	n.a	>200
4k	82.18 ± 1.23^c	39.42 ± 2.98^b	n.a
4l	>200	>200	12.11 ± 0.36^a
Galantamine*	6.27 ± 1.15^a	34.75 ± 1.99^a	-
Acide Kojique*	-	-	25.23 ± 0.78^b

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.D de trois mesures parallèles. n.a : pas d'absorbance. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (test de comparaison multiple de Tukey, $p < 0,05$). (*) Composés de référence.

L'analyse des résultats de l'inhibition enzymatique montre que tous les composés testés présentent une activité inhibitrice modérée à faible contre l'AChE. Les composés **4b**, **4a** et **4k** ont présenté la plus forte inhibition avec une IC_{50} de $34,13 \pm 0,65$, $85,04 \pm 1,35$ et $82,18 \pm 1,23$ respectivement, mais beaucoup plus faible que la Galantamine standard, qui a donné une IC_{50} de $6,27 \pm 1,15 \mu\text{g/ml}$. Pour le BChE, **4e** s'est avérée inactive, les composés **4a**, **4b** et **4l** ont une faible inhibition ($IC_{50} = 87,58 \pm 3,86$ et $62,72 \pm 2,16 \mu\text{g/ml}$ pour **4a** et **4b** respectivement, et IC_{50} supérieure à $200 \mu\text{g/ml}$ pour **4l**), alors que des valeurs IC_{50} de $39,58 \pm 3,05$ et $39,42 \pm 2,98 \mu\text{g/ml}$ sont obtenues avec **4h** et **4k** respectivement, qui sont proches (les valeurs ne sont pas significativement différentes, $p > 0,05$) de la valeur IC_{50} enregistrée avec la Galantamine standard ($34,75 \pm 1,99 \mu\text{g/ml}$).

L'effet inhibiteur des composés sélectionnés sur la tyrosinase a montré que tous les composés sont inactifs ou avaient une IC_{50} supérieure à 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y compris **4a** et **4h** sauf **4l**, qui a une IC_{50} de $12,11 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$, et donc c'est le plus puissante que l'acide kojique ($IC_{50} = 25,23 \pm 0,78 \mu\text{g}/\text{ml}$).

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons développé une autre nouvelle synthèse des bis α -aminophosphonates sous forme de diastéréoisomères en présence d'acide phospholonique énantiopur. Cette méthode nous a permis de contribuer au développement d'un procédé organocatalytique authentique pour la chimie d'organophosphorés en utilisant des réactions multi-composants, et a l'enrichissement de la bibliothèque des organophosphorés avec de nouvelles molécules. Cela est réalisé par la préparation d'une série de bis α -aminophosphonates par condensation de trois composants en *one-pot* via la réaction double de *Kabachnik-Fields*.

Nous avons commencé par la présentation d'un aperçu bibliographique sur les acides phosphoriques chiraux en montrant leurs utilités comme des acides de *Bronsted* pour la synthèse asymétrique. Ensuite, nous avons prouvé que parmi les organocatalyseurs testés, seulement l'acide de *Fiaud* ((*S, S*) -1-oxo-1-hydroxy-2-*c, 5-t*-diphénylphospholane) préalablement synthétisé, a été capable de promouvoir une synthèse diastéréosélective des bis α -aminophosphonates. La réaction a été effectuée dans l'acétate d'éthyle dans 30 minutes à 70°C avec d'excellents rendements en obéissant aux quelques critères de la chimie verte, tels que: l'économie d'étape, l'emploi du catalyseur avec quantité catalytique et l'utilisation d'un solvant vert.

Selon les résultats des activités biologiques investigués, on peut conclure que les bis α -aminophosphonates synthétisés ont un potentiel antifongique pertinent avec un effet neurotoxique faible expliqué par le faible potentiel d'inhibition enzymatique de l'AChE et la BChE, ceci les rend des candidats parfaits à l'emploi dans le domaine d'agriculture comme antifongiques bénins. De plus les résultats des tests du pouvoir antioxydant pour les six composés testés et la capacité du **41** pour l'inhibition de la tyrosinase sont prometteurs pour des applications pharmacologiques. Ces conclusions et prédictions doivent être développées par d'autres études biologiques, toxicologiques et pharmacologiques.

Cette étude est publiée dans une revue internationale.³²⁰

³²⁰ Aissa, R.; Guezane-Lakoud, S.; Toffano, M.; Gali, L.; Aribi-Zouiouche, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2021**, 128000.

Chapitre V

Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates

Introduction

Les organophosphates et les phosphonates sont parmi les composés organophosphorés les plus importants dans la nature et dans la vie quotidienne. Ils présentent des activités importantes et de nombreuses applications en médecine et en agriculture, ainsi dans différents domaines industriels comme précurseurs ou agents actifs.

La synthèse des α -aminophosphonates s'effectue souvent à travers la réaction de *Kabachnik-Fields*, sous des conditions variées et dans des milieux respectueux de l'environnement. Cette réaction se base sur l'attaque directe du diéthylphosphite par leur forme *tautomère* dans le milieu réactionnel sur l'imine qui se forme in situ par la condensation d'un aldéhyde aromatique et d'une amine primaire.

Dans ce chapitre nous allons dévoiler la synthèse d'une nouvelle série des phosphates α -aminophosphonates qui a été réalisée en deux étapes, en utilisant deux grandes réactions; la réaction de *Kabachnik-Fields* utilisée pour préparer des hydroxy α -aminophosphonates, et la réaction d'*Atherton-Todd* utilisée pour la phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates. La réaction d'*Atherton-Todd* constitue une voie efficace pour mettre en relation directe le phosphore avec un hétéroatome, et la génération d'un grand nombre de composés intéressants dans les domaines chimiques, pharmacologiques, et industriels.

V-1 Objectif du travail

Les composés organophosphatés present un grand intérêt pour divers domaines, et particulièrement comme des pro-drogues.³²¹ Par ailleurs, les dérivés de phosphonates ou aminophosphonates sont plus stables à cause de la liaison C-P qui est beaucoup plus fortes que celle de P-O des organophosphates et qui offre une grande stabilité métabolique.³²²

Ceci, nous a mené à penser à la création de nouvelles molécules regroupant les deux motifs phosphates et α -aminophosphonates dans une seule molécule, afin d'améliorer ses propriétés et développer de nouvelles activités biologiques.

Une étude biologique comparative entre les deux molécules phosphonates et phosphate-phosphonates est menée pour examiner l'importance de la présence de ces deux groupement dans la même molécule.

³²¹ Wiemer, Andrew J., and David F. Wiemer. "Prodrugs of phosphonates and phosphates: crossing the membrane barrier." *Phosphorus Chemistry I*. Springer, Cham, **2014**, 115-160.

³²² Ramesh, S., and S. Rajeswari. "Evaluation of inhibitors and biocide on the corrosion control of copper in neutral aqueous environment." *Corrosion science*, **2005**, 47.1 (**2005**): 151-169.

V-2 Mise au point bibliographique

La synthèse des composés phosphates a été largement décrite dans la littérature en faisant appel à la réaction *d'Atherton-Todd*. Cette réaction permet d'oxyder le dialkylphosphite en phosphate et la formation des nouvelles liaisons ; telles que ; P-C, P-N, P-S et P-O.

Dans cette partie de notre travail, nous intéressons à la préparation des dérivés de phosphates à partir d'hydroxyphényle. On peut citer quelques exemples inspirant de la littérature :

Suivant la méthode décrite par *Kenner et al.*³²³ divers phosphates sont préparés à partir des phénols différemment substitués ou 2-naphtol qui ont été réagis avec le DCC et des dialkylphosphites en présence de la Et₃N ajoutée à des températures appropriées. La réaction a donné de bons rendements (67-96%) sous des conditions douces.³²⁴ (**Schéma 58**)

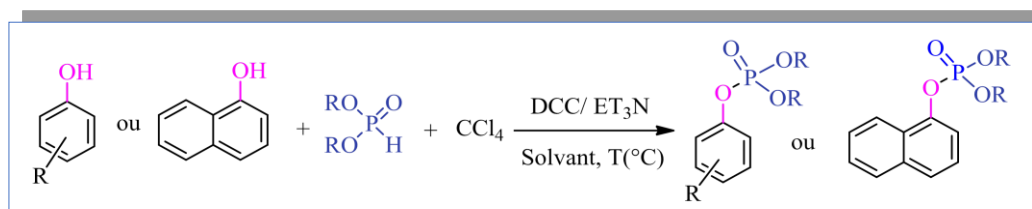


Schéma 58 : Synthèse des phosphates à partir des phénols.

Il a été également possible de créer des polyphosphates par la phosphorylation du 1-benzoxy 2, 3, 6- hydroxyphénol avec du diphenylphosphite en présence du DCC, le *N, N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) et le DMAP à -10°C dans l'acétonitrile (CH₃CN).³²⁵ (**Schéma 59**)

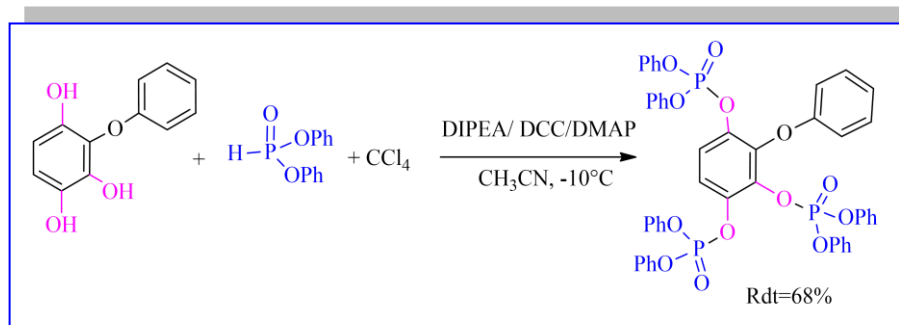


Schéma 59 : Synthèse des polyphosphates à partir de benzène-triol.

³²³ Kenner, G. W.; Williams, N. R. J. *Chem. Soc.*, **1955**, 522

³²⁴ a) Chopa, A. B., María T. L.; Viviana B. Dorn. *Organometallics*, **2002**, 21(7): 1425-1429; b) Chopa, A. B.; Lockhart, M. T.; Ibestri, G. *Organometallics*, **2000**, 19, 2249-2250; c) Dorn, V. B.; Silbestri, G. F.; Lockhart, M. T.; hopa, A. B.; Pierini, A. B. *New J. Chem.*, **2013**, 37, 1150-1156.

³²⁵ Mills, S. J.; Dozol, H.; Vandeput, F.; Backers, K.; Woodman, T.; Erneux, C.; Spiess, B.; Potter, B. V. L.; *ChemBioChem*, **2006**, 7, 1696-1706.

V-3 Résultats et discussion

V-3-1 Synthèse des hydroxy α -aminophosphonates

La synthèse des hydroxy α -aminophosphonates a été réalisée par réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields*, en adoptant la méthode décrite par *Guezane Lakoud, S. et al.*³²⁶ en utilisant l'acide de *Lewis* de $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans des conditions douces et éco-compatibles.

Dans cette étude, nous avons choisi une réaction modèle constituée d'un éq 4-hydroxy benzaldéhyde (**1a**), un éq de l'aniline (**2a**), et 1.2 éq de diéthylphosphite (**3**), condensés en *one-pot* en présence d'un acide de *Lewis*.

V-3-1-1 Effet du catalyseur et du taux catalytique

En premier temps, nous avons comparé l'efficacité de différents acides de *Lewis* choisis: $\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{CON}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeO}_4\text{S} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 , $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ avec le $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ précédemment utilisé avec différentes quantités catalytiques, sur la réaction modèle. (*Schéma 60*) Le mélange est tenu sous agitation magnétique sans solvant à température ambiante durant 20 min. L'évolution de la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince. A la fin de la réaction, le catalyseur est filtré et le solvant est évaporé sous vide. L'hydroxy α -aminophosphonates **4a** a été obtenu sous forme d'un solide jaune, après cristallisation dans l'hexane.

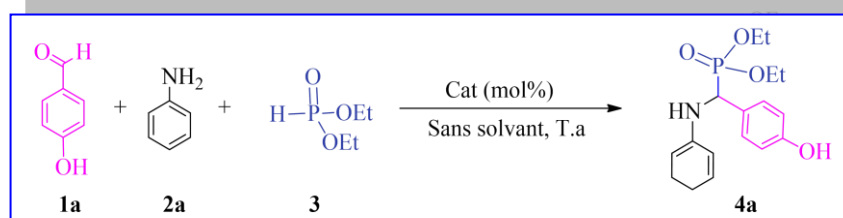


Schéma 60 : Synthèse d'hydroxy α -aminophosphonate.

Les résultats du *Tableau 15* montrent que:

- En utilisant du $\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ avec une quantité catalytique de 5mol% , la réaction ne donne aucun avancement (*Tableau 15, Entrée 1*), en augmentant la quantité catalytique jusqu'à 10 mol%, nous avons obtenu l' α -aminophosphonate avec un rendement de 50% pour une durée de 2h et de 70% pour 24h (*Tableau 15, Entrées 2 et 3*) respectivement.

³²⁶ Guezane Lakoud, S. ; Merabet-Khelassi, M. ; Aribi-Zouioueche, L. *Res. Chem. Intermed.*, **2016**, 42(5), 4403-4415.

- En employant le $\text{CON}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ à 5mol%, on n'observe aucun progrès de la réaction, en augmentant la quantité catalytique à 10%, un rendement médiocre de 30% est obtenu (**Tableau 15, Entrées 4 et 5**) respectivement.
- En présence de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeO}_4\text{S} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 ou $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, la réaction ne donne aucun avancement quelque soit la quantité du catalyseur utilisée (5mol% ou 10 mol%) (**Tableau 15, Entrées 6-10**) respectivement. Un faible rendement est acquis avec 10 mol% du $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**Tableau 15, Entrée 10 et 11**). L'augmentation de la quantité catalytique jusqu'à 10 mol%, conduit aux hydroxy- α -aminophosphonates avec un excellent rendement (80%) (**Tableau 15, Entrée 11 vs 12**). L'avancement reste stable de 20 min à 24h (**Tableau 15, Entrée 12 vs 13**).
- En présence du $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, les hydroxy- α -aminophosphonates sont obtenus avec un excellent rendement (90%) avec un temps réactionnel de 20 min. L'efficace du catalyseur reste stable jusqu'à 24h. (**Tableau 15, Entrées 14-16**)

Tableau 15 : Influence de la quantité catalytique de différents catalyseurs sur la synthèse d'hydroxy- α -aminophosphonate.

Entrée ^a	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	Rdt (%) ^b
1	$\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5mol%)	24	-
2	$\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	2	50
3	$\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	24	70
4	$\text{CON}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5mol%)	24	-
5	$\text{CON}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	24	30
6	$\text{FeO}_4\text{S} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5mol%)	24	-
7	$\text{FeO}_4\text{S} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	24	Traces
8	BiCl_3 (5mol%)	24	-
9	BiCl_3 (10mol%)	24	Traces
10	$\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	24	-
11	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5mol%)	24	35
12	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	20 min	80
13	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	24	80
14	$\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%)	20 min	94
15	$\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%)	24	94
16	$\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10mol%)	24	94

^{a)} Conditions: 4-hydroxy benzaldéhyde (1mmol), aniline (1mmol), diéthylphosphite (1.2mmol), catalyseur (de 5 à 10 mol%), température ambiante, 20 min-24h. ^{b)} Rendement après cristallisation dans l'hexane.

V-3-1-2 Caractérisation

La structure d'hydroxy α -aminophosphonate **4a** a été élucidée sur la base des données spectroscopiques usuelles: RMN ^1H , ^{31}P et ^{13}C .

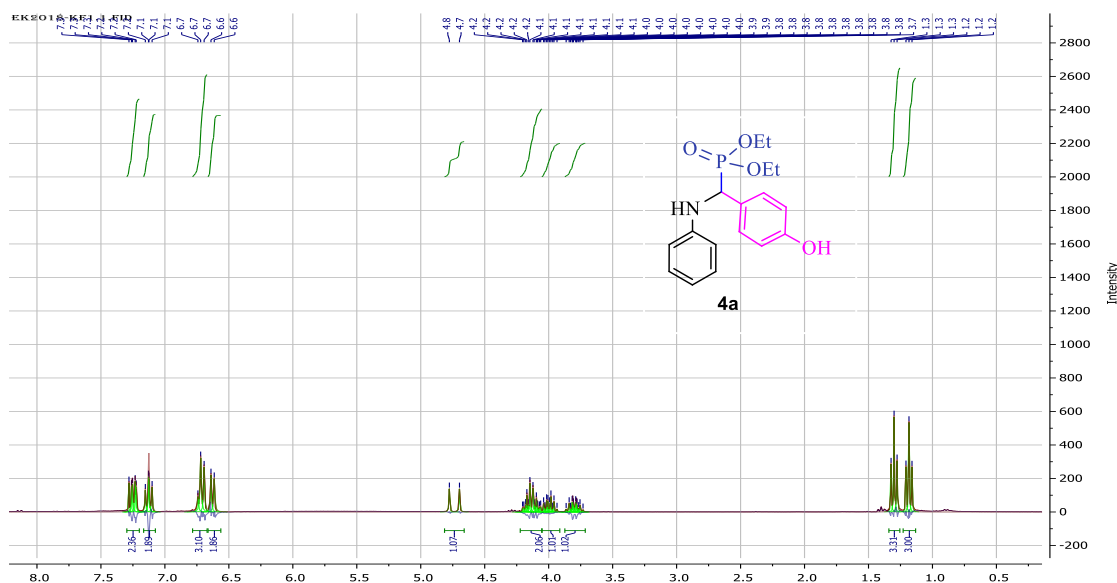
En RMN ^1H : Ce composé est caractérisé par l'apparition d'un doublet vers 4,75 ppm d'un proton lié au carbone asymétrique, un massif correspond aux protons du CH_2 d'un éthoxy vers 4,10 ppm, deux triplets vers 1,2 ppm correspondent aux protons du CH_3 d'un éthoxy. Les protons aromatiques apparaissent vers 7 ppm.

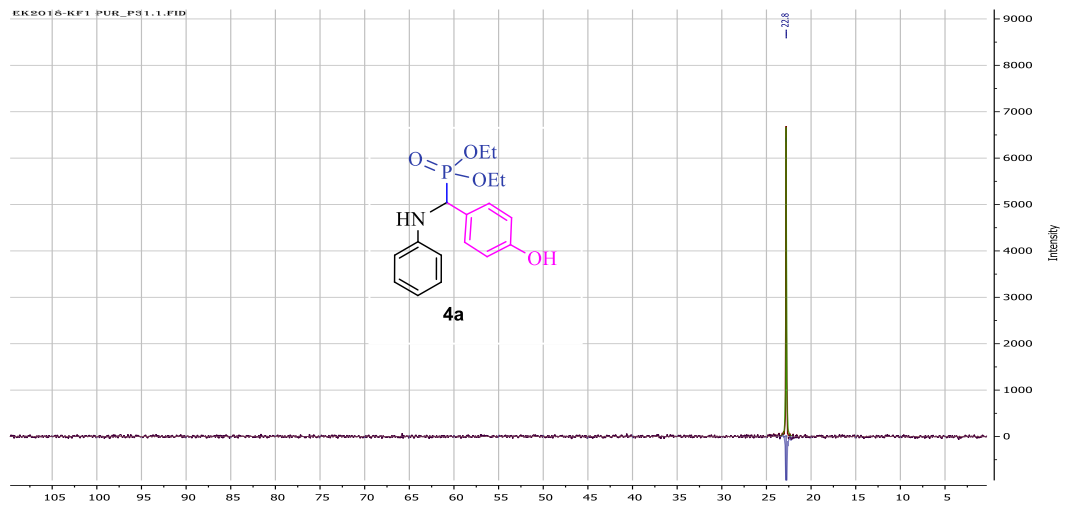
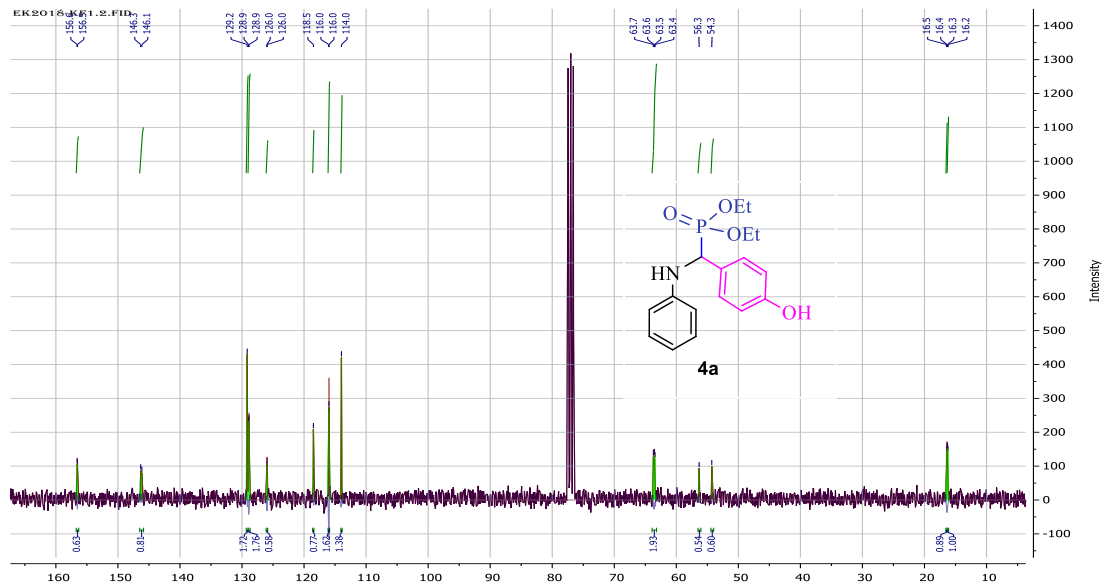
En RMN ^{13}C : La structure est confirmée par deux pic vers 16,3 ppm qui correspondent aux carbones du CH_3 de l'éthoxy ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) avec une constance de couplage J^3 , les pics d'aromatiques apparaissent entre 114 et 120 ppm, deux pics vers 54 et 56 ppm correspondant aux carbones du CH_2 d'éthoxy et un autre pic vers 63 ppm correspond au carbone asymétrique.

En RMN ^{31}P : Les hydroxy α -aminophosphonates sont caractérisés par l'apparition d'un pic vers 22.8 ppm du groupement de phosphonate.

En HRMS (ESI) m/z calculer pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NNaO}_4\text{P}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 358.1171

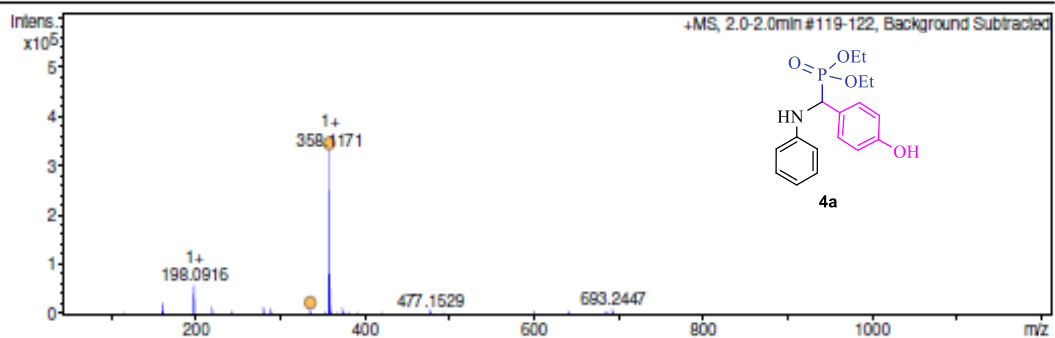
Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et HRMS du Diéthyl (4-hydroxyphényl) (phénylamino) méthylphosphonate (**4a**) sont respectivement:





Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

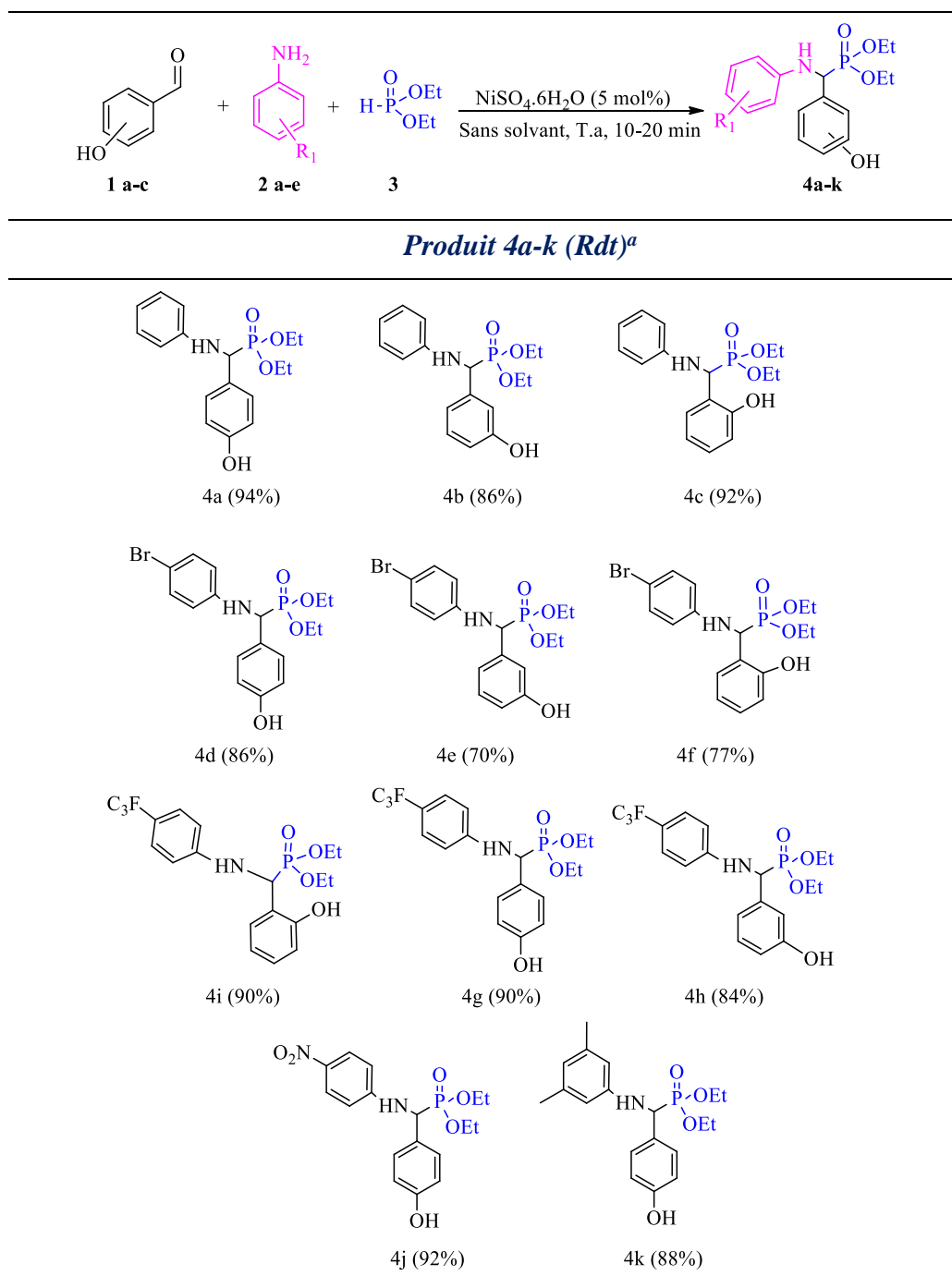


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
336.134924	1	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄ P	336.135921	1.0	3.0	2.6
358.117122	1	C ₁₇ H ₂₂ NNaO ₄ P	358.117866	0.7	2.1	11.5

V-3-1-3 Synthèse d'une série d'hydroxy α -aminophosphonates

Afin d'évaluer la réactivité catalytique du $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et l'étendue de cette réaction selon les conditions optimisées, nous avons choisi d'étudier les effets électroniques du groupement hydroxy situés en position ortho, méta, et para du benzaldéhyde, et ceux d'aniline substituée.

Tableau 16 : Les hydroxy α -aminophosphonates synthétisé par la réaction de K.F catalysée avec $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.



^a Rendements obtenus après recristallisation ou chromatographie sur colonne.

Les résultats du **Tableau 16** montrent que les hydroxy α -aminophosphonates sont obtenus avec des rendements allant de 70% à 94%, où on remarque que l'hydroxy en position ortho et para joue en faveur de la réaction contrairement à l'hydroxy en position méta.

Nous avons obtenu les produits (**4a**, **4d**, **4g**, **4j**, **4k**, **4i** et **4c**) à partir du benzaldéhyde substitué avec un groupement hydroxy en position ortho ou para, une aniline substituée par des groupements électro-attracteurs (CF_3 et NO_2) et des groupements électro-donneurs par des effets mésomères et inductifs (Br et 3,5-diméthyl-) et le DEP avec d'excellents rendements (>90%). Ceci est due aux effets mésomères en position ortho et para de l'hydroxy qui augmente le caractère électrophile du carbonyle de benzaldéhyde.

Une légère diminution des rendements est observée sous les mêmes conditions lors de l'utilisation du benzaldéhyde substitué par un hydroxyle en position méta en présence d'aniline différemment substituée et le diéthylphosphite, ce qui a conduit produits **4b**, **4e** et **4h** avec des rendements (86%, 70% et 84%) respectivement.

Toutes les structures des hydroxy α -aminophosphonates sont confirmées par les méthodes spectrales usuelles RMN ^1H , ^{13}C , et ^{31}P et HRMS.

V-3-1-4 Mécanisme proposé

A la base des points de vue développés dans la littérature et des travaux de notre laboratoire cités au-dessus, un mécanisme plausible pour la formation des hydroxy α -aminophosphonates en utilisant le $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur a été proposé (**Schéma 61**).

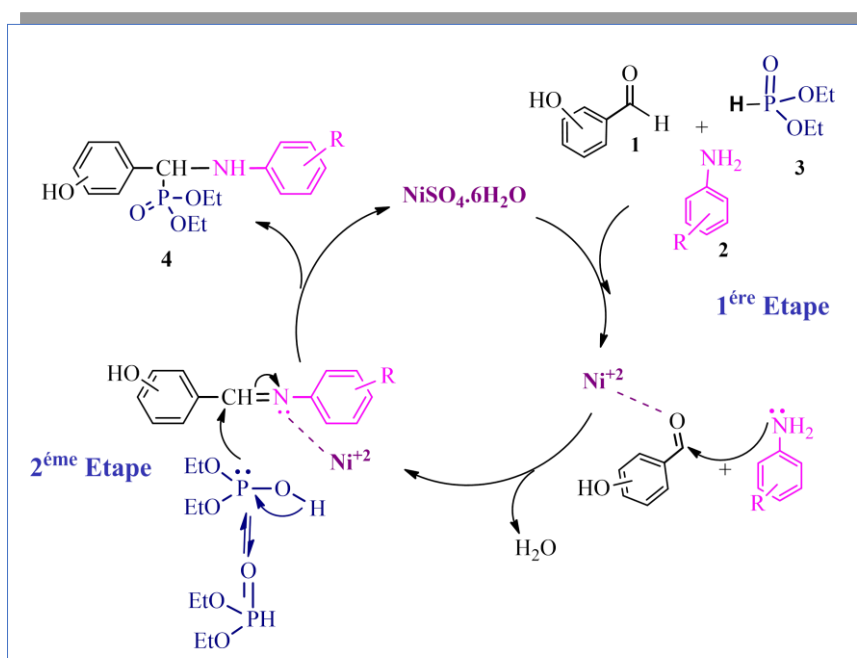


Schéma 61 : Mécanisme proposé des hydroxy α -aminophosphonates en utilisant $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.³²⁷

La première étape comporte la formation d'imine à partir d'amine aromatique et le benzaldéhyde. Il est estimé que le nickel active l'aldéhyde par coordination ce qui incite l'attaque nucléophile de l'amine primaire pour former in situ l'imine. Ensuite, le nickel se coordonne à nouveau avec imine pour faciliter l'attaque du phosphite en conduisant aux produits désirés.

V-3-2 Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates

La synthèse des composés phosphates α -aminophosphonates **6a** a été effectuée par une phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates selon la réaction d'Atherton-Todd. Cette réaction a été réalisée par la condensation en *one pot* de : 1 éq d'hydroxy α -aminophosphonate, 1 éq de diéthylphosphite, 2.5 éq de Et_3N et 1 ml du CCl_4 , à 0°C durant 10 minutes et à température ambiante pendant 30 minutes. L'évaluation de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé sous vide, et le nouveau produit est obtenu sous forme d'un solide blanc suite à une cristallisation dans l'hexane avec un rendement de 94%. (**Schéma 62**)

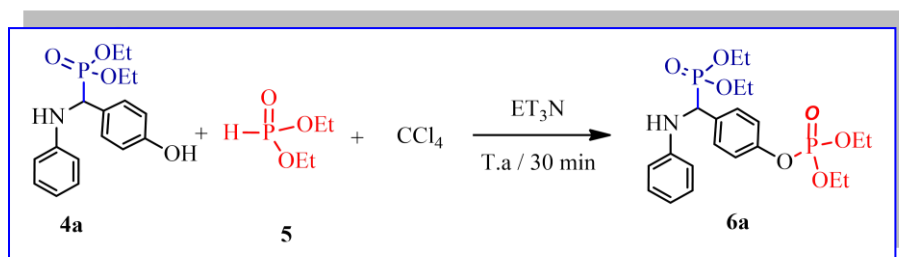


Schéma 62 : Phosphorylation de hydroxy α -aminophosphonates par la réaction d'Atherton-Todd.

V-3-2-1 Influence de la nature du réactif chloré

L'effet du solvant a été étudié, les résultats montrent une influence du solvant sur l'efficacité de la réaction, et que le CCl_4 est le meilleur qui joue en faveur de l'efficacité de la réaction, en obtenant le produit désiré avec un rendement de 94% (**Tableau 17, Entrée 1**) et cela s'explique par le mécanisme ci-après. Par contre les deux autres solvants; le chloroforme (CHCl_3) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2) n'ont prouvé aucun avancement sur cette réaction (**Tableau 17, Entrées 2 et 3**).

Tableau 17: L'effet du solvant sur la phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates.

Entrée ^a	Solvant	Rdt (%) ^b
1	CCl_4	94
2	CHCl_3	20
3	CH_2Cl_2	-

^a Conditions de la réaction: 4a (1mmol), triéthylphosphite (1mmol), 1 ml CCl_4 , Et_3N , 0°C , T.a, 30 min. ^b Cristallisation dans l'hexane.

V-3-2-2 Caractérisation

La structure du composé **6a** issue de la phosphorylation de l'hydroxy α -aminophosphonates **4a** a été déterminée grâce aux informations fournissent par les analyses spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P et HRMS :

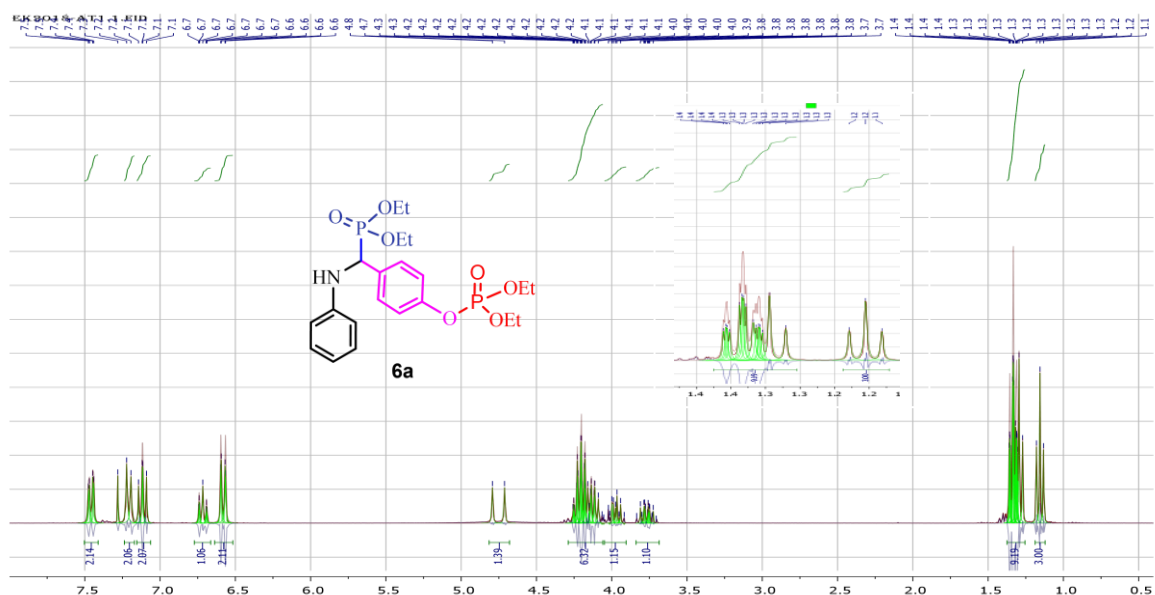
En RMN ^1H : Le composé est caractérisé par l'apparition d'un doublet vers 4,7 ppm d'un proton lié au carbone asymétrique, trois massifs correspondent aux protons du CH_2 d'éthoxy de deux groupements de phosphonate et de phosphate entre 4.1 et 4.3 ppm, un triplet et un massif vers 1.2 et 1.3 ppm correspondent aux protons du CH_3 d'un éthoxy de deux groupements de phosphonate et de phosphate. Les protons de deux aromatiques apparaissent entre 6,5 et 7,5 ppm.

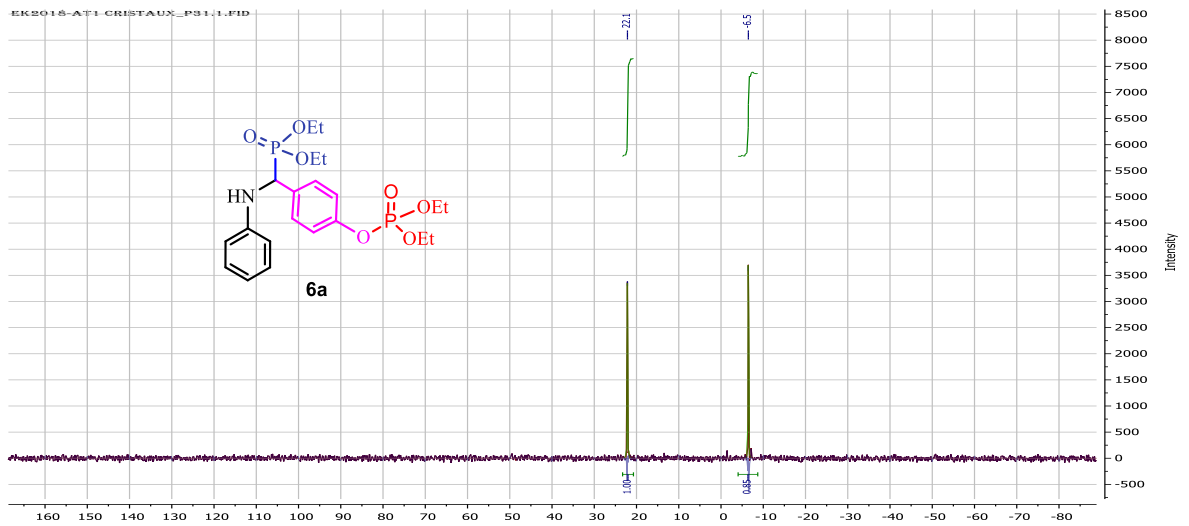
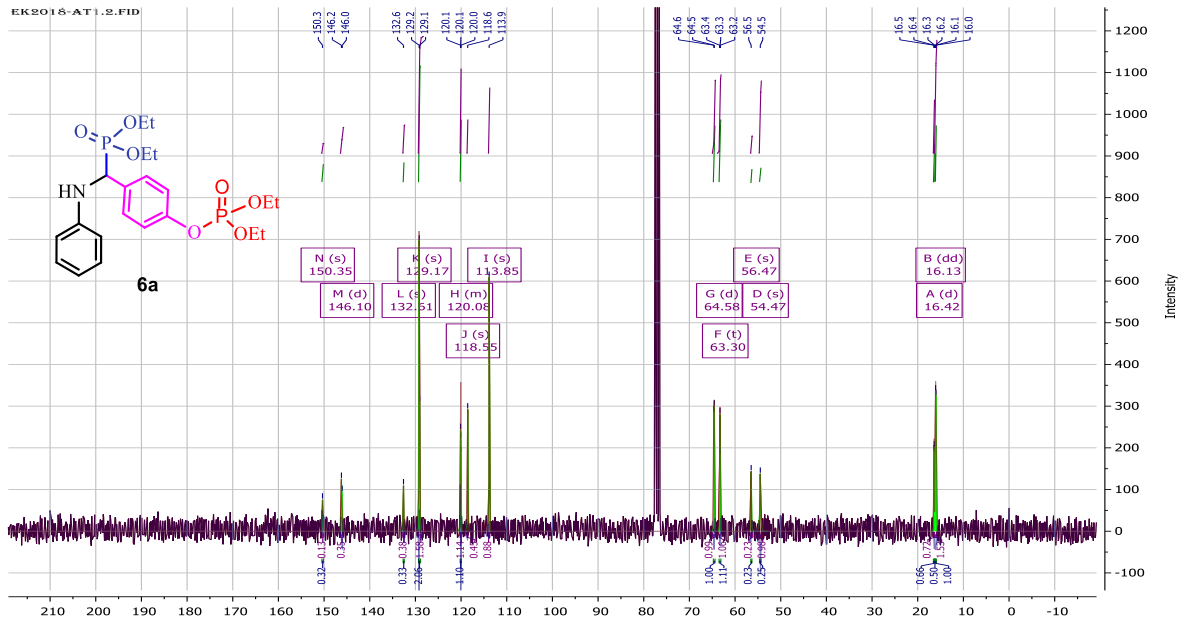
En RMN ^{13}C : La structure est confirmée par un doublet à 16.13 ppm et un doublet de doublet à 16.43 ppm qui correspondent aux carbones du CH_3 de l'éthoxy ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) de deux groupement de phosphate et de phosphonate avec une constance de couplage J^3 , deux pics vers 54.47 et 56.47 ppm correspondant aux deux carbones du CH_2 d'éthoxy et un autre pic sous forme de doublet à 64.5 ppm correspond au carbone asymétrique, les pics d'aromatiques apparaissent entre 113 et 120 ppm.

En RMN ^{31}P : deux pics apparaissent, l'un à 22.1 ppm qui correspond au groupement phosphonate et l'autre vers -6.5 ppm correspond au groupement phosphate.

En HRMS (ESI) m/z calculer pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NNaO}_7\text{P}_2$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 494.146

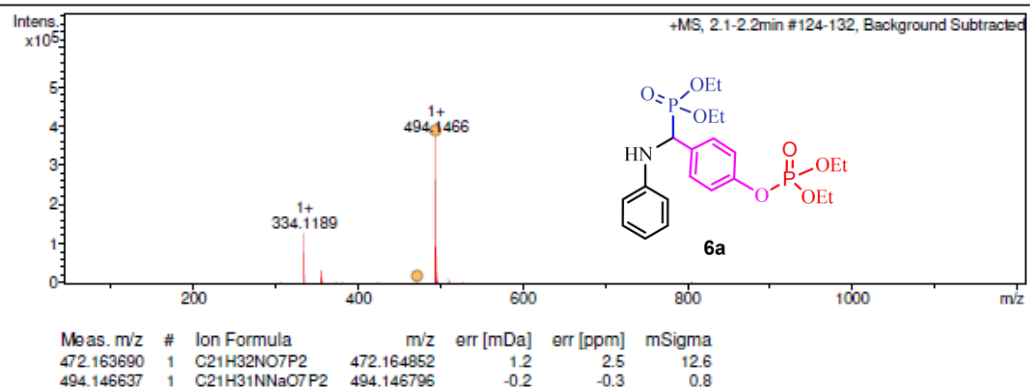
Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et HRMS du Diéthyl (4-phosphate phényl) (phénylamino) méthylphosphonate (6a) sont respectivement :





Acquisition Parameter

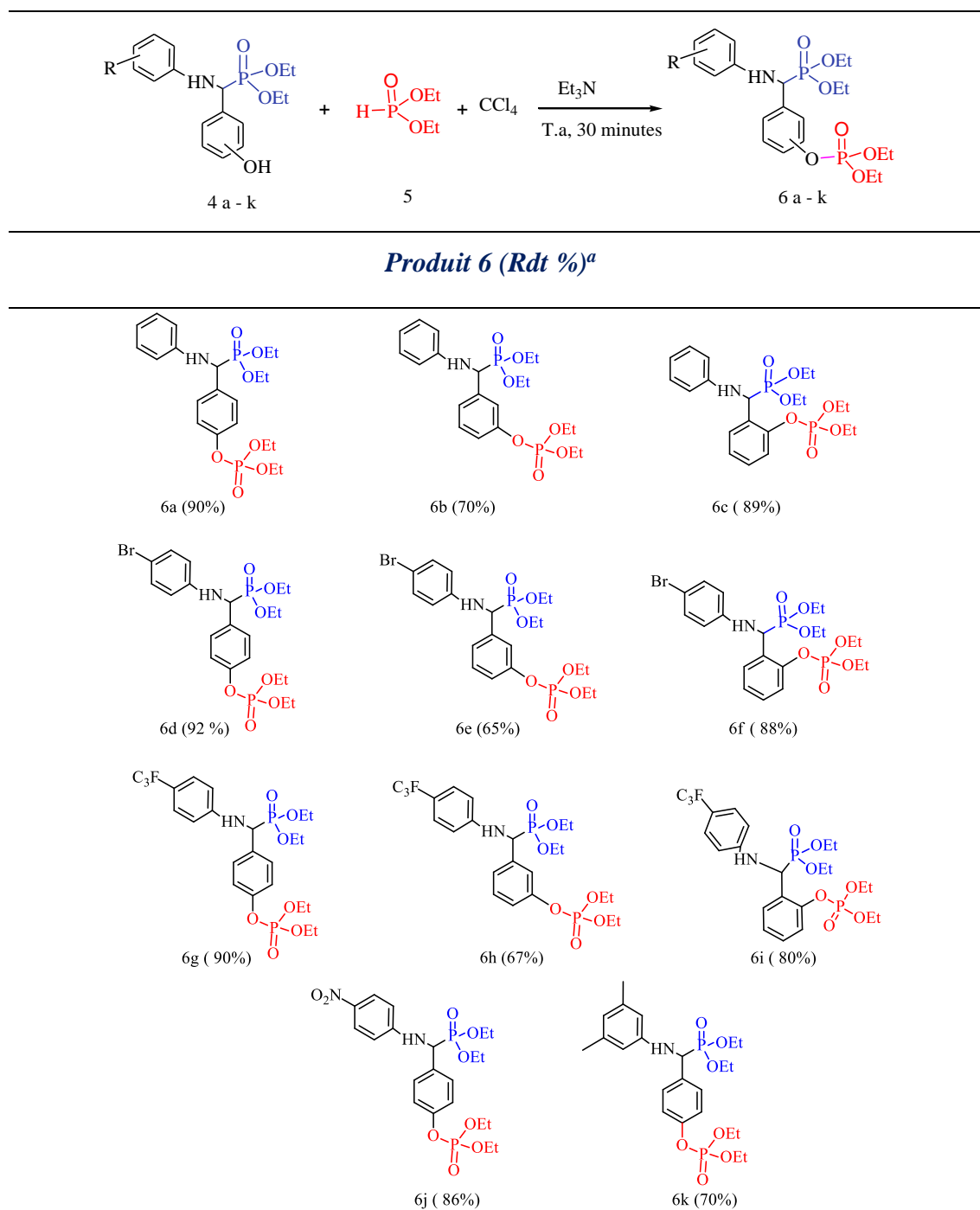
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



V-3-2-3 Synthèse d'une série de phosphates α -aminophosphonates

Après l'optimisation des conditions opératoires, nous avons procédé à la synthèse d'une série de phosphates α -aminophosphonates (**6a-k**) comme des nouvelles structures, qui se fait par la réaction d'*Atherton-Todd*, à partir des hydroxy α -aminophosphonates (**4a-k**) où l'hydroxy est différemment positionné, en présence de diéthylphosphite, la triméthylamine et le tétrachlorure à température ambiante pendant 30 minutes.

Tableau 18 : Phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates.



^a Rendements obtenus après recristallisation ou chromatographie sur colonne.

Les résultats du **Tableau 18** montrent l'efficacité de cette méthodologie pour accéder aux dérivés de phosphates α -aminophosphonates, les composés (**6a-k**) sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 90%. La phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates substitués en position ortho et para (**6a**, **6d**, **6g**, **6c**, **6f**, et **6i**) conduit aux phosphates α -aminophosphonates souhaités avec d'excellents rendements (Rdt>80%), cela est probablement due aux effets électroniques mésomères des substituants dans ces positions qui jouent en faveur de la phosphorylation. Une diminution des rendements a été observée lors de l'utilisation des hydroxy α -aminophosphonates avec OH situé en position méta qui défavorise la réaction, en donnant les produits (**6b**, **6e**, et **6h**) avec des rendements moyens ($65\% < \text{Rdt} < 70\%$) respectivement.

V-3-2-4 Mécanisme proposé

A la base des résultats de nos expériences et les mécanismes proposés pour la réaction *d'Atherton-Todd* de la littérature, nous pouvons proposer un mécanisme pour la phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates avec diéthylphosphite. (**Schéma 63**)

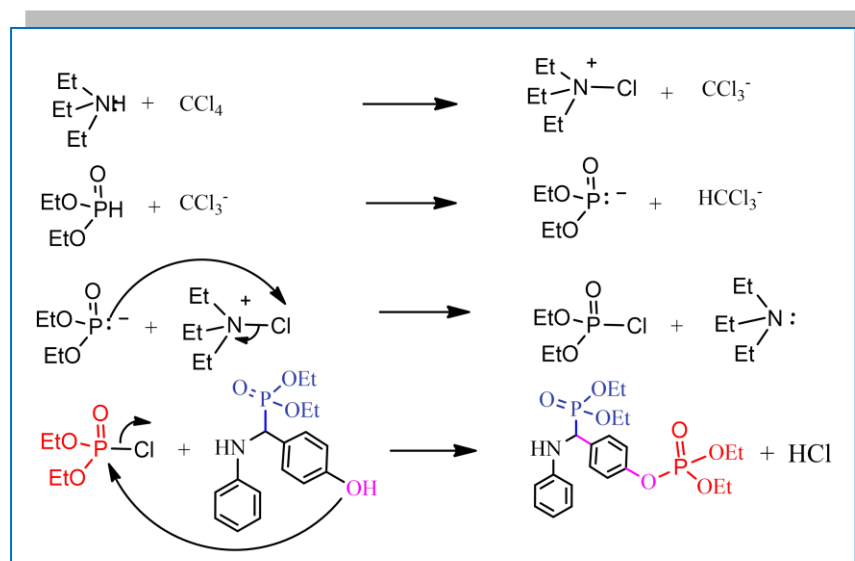


Schéma 63 : Mécanisme plausible pour la synthèse des phosphates α -aminophosphonates par la réaction *d'Atherton-Todd*.

Nous supposons que la première étape de la réaction est la formation d'un sel $[(N(Et)_3)Cl]^+ [CCl_3]^-$ entre le tétrachlorure de carbone $[CCl_4]$ et la triéthylamine $[N(Et)_3]$, dont cette étape a été confirmée par *Mitova, V et al.*³²⁷ par RMN 1H . Ensuite l'anion du $[CCl_3]^-$ arrache le proton de diéthylphosphite pour accéder aux ions de dialkylphosphonate $[(EtO)_2P(O)]^-$ et le rendre plus nucléophile, accompagner par la libération le chloroforme $[CHCl_3]$.

³²⁷ Mitova, V.; Koseva, N.; Troev, K. *RSC Adv*, **2014**, 4, 64733

L'ion de dialkylphosphonate $[(EtO)_2P(O)]^-$ réagit ensuite avec $[(N(Et)_3)Cl]^+$ conduisant au dialkyl chlorophosphate, qui réagit avec l'hydroxy α -phosphonate en formant le produit désiré.

V-4 Evaluation biologique des phosphates α -aminophosphonates

V-4-1 Analyses de l'activité antifongique

Les résultats d'évaluation de l'activité antifongique contre le *Fusarium oxysporum* f.sp. *Lycopersici* (FOL) et *Botrytis cinerea* sont susprenant, ou la **Figure 55** illustre l'inhibition de la coissance du *Fusarium oxysporum* avec une concentration de 0.14 mg/ml de quelque produits.

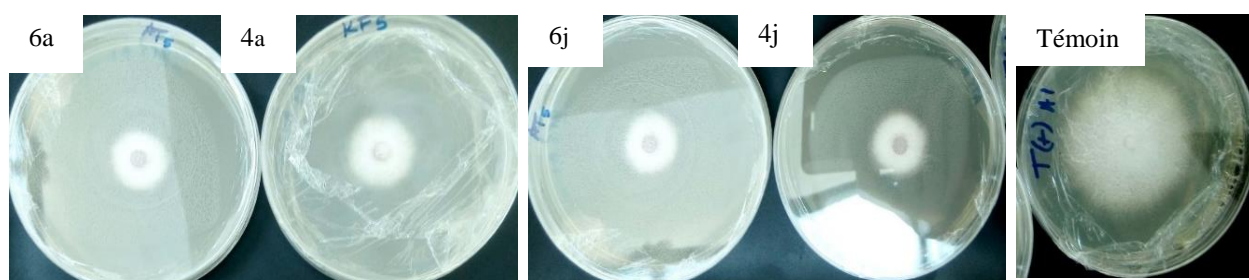


Figure 55 : Quelques resultats d'effet antifongique sur le *Fusarium oxysporum* f.sp. *lycopersi*.

Le taux d'inhibition pour l'ensemble des hydroxy α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates sont présentés dans l'histogramme de la **Figure 56**. Ainsi que dans l'histogramme de la **Figure 57** comportant les valeurs d'IC₅₀.

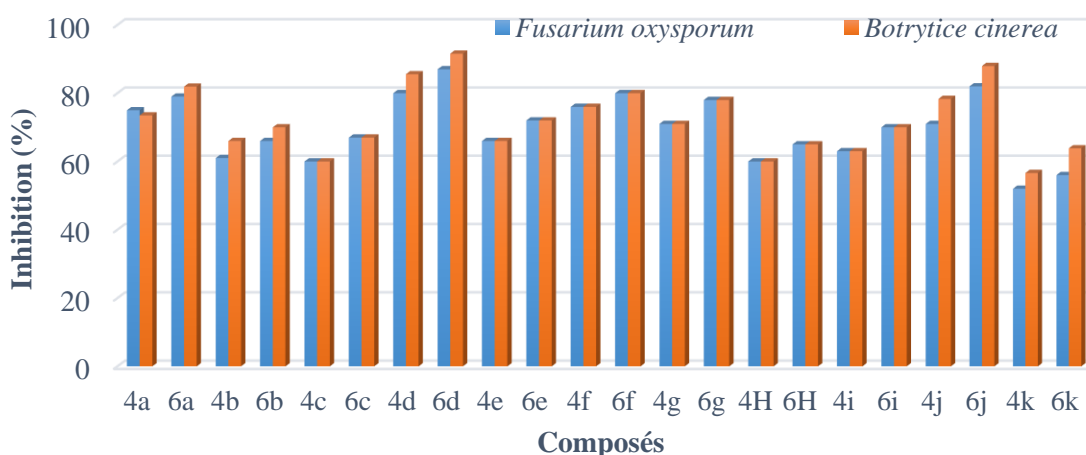


Figure 56 : Résultats de l'activité antifongique des α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.

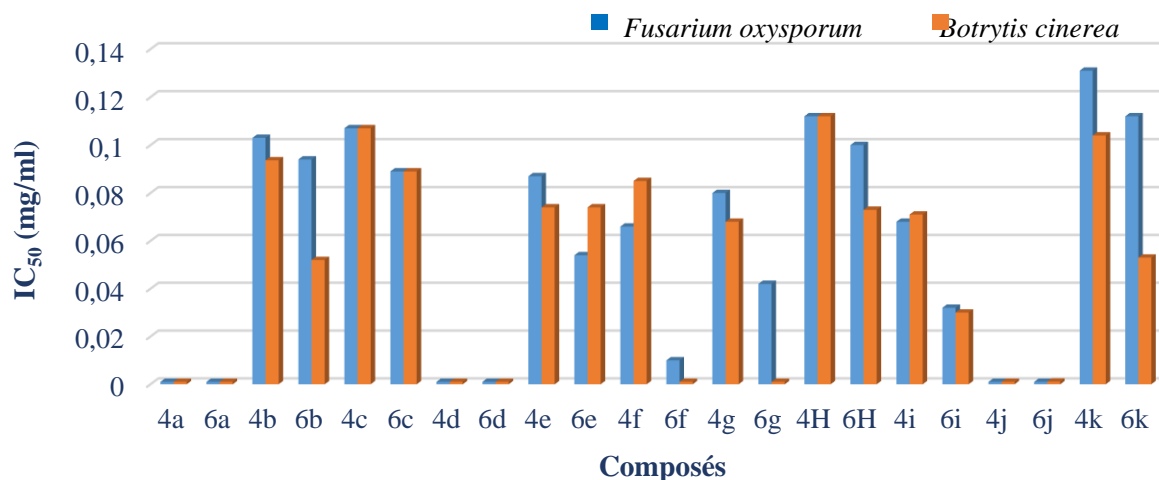


Figure 57 : Résultats IC_{50} de l'activité antifongique des α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.

L'analyse de ces résultats démontrent que le phosphate α -phosphonate **6d** a exhibé le taux d'inhibition le plus haut (87%), et les composés **4a**, **6a**, **4d**, **6i**, **6e**, **4g**, **4f**, **6f**, **6g**, **4j**, **6j** ont marqué des pourcentages d'inhibition élevées 70- 82 %, suivis par les composés **4c**, **4H**, **4b**, **4i**, **6H**, **6b**, **4e**, **6c** avec une bonne inhibition de 67 à 60 %. L'inhibition la plus faible est obtenue avec les **4k** et **6k** (52 et 56% respectivement).

La détermination des valeurs de IC_{50} affirme que les composés **4a**, **6a**, **4d**, **6d**, **6f**, **4j** et **6j** peuvent inhiber la croissance de ce champignon avec une valeur de IC_{50} inférieur à 0.02 mg/ml. Pour les composés **6i**, **6g**, **6e**, **4f** et **4i**, les valeurs de IC_{50} mesurées sont entre 0.032 et 0.068 mg/ml, et dans l'intervalle de 0.080- 0.107 pour les composés **4g**, **4e**, **6c**, **6b**, **6H**, **4b** et **4c**. Des valeurs d' IC_{50} plus élevées (0,112 \pm 0,016, 0,131 \pm 0,014, et 0.112 \pm 0.016) respectivement sont obtenues pour les composés **4H**, **4k** et **6k**.

D'autre part les résultats d'activité antifongique contre la *Botrytis cinerea* sont plus satisfaisant ou un taux d'inhibition maximale de 92% est présenté par le composé **6d**.

De même, les composés **6a**, **4d**, **6f** et **6j** ont démontré une excellente inhibition entre 88 et 80%, et pour les produits **4a**, **6b**, **6e**, **4f**, **4g**, **6g**, **4j** et **6i** donnant une inhibition de 70-78% et pour les produits **4b**, **4c**, **6c**, **4e**, **4H**, **6H**, **4i** et **4k** l'inhibition est marquée avec des valeurs entre 60-67%. Les valeurs d' IC_{50} sont minimales et inférieures à 0.02 pour les composés **4a**, **6a**, **4d**, **6d**, **4j**, **6j**, **6f** et **6g**. Les composants **4b**, **6b**, **6c**, **4e**, **6e**, **4f**, **4g**, **6H**, **4i** et **6i** ont démontré des valeurs d' IC_{50} entre 0.030 et 0.096, au moment où les deux composés **4c** et **4k** ont montré les valeurs d' IC_{50} les plus élevées avec 0.104 \pm 0.010 et 0.107 \pm 0.007 mg/ml consécutivement.

Les composés **4a**, **6a**, **4d**, **6d**, **4j** et **6j** ont exposé une activité antifongique supérieure aux autres composés, pour ceci ils ont été choisis pour l'évaluation de leurs pouvoir antioxydant et leur capacité dans l'inhibition de quelques enzymes.

V-4-2 Analyses de l'activité antioxydant

L'évaluation de pouvoir antioxydant des composés **4a**, **6a**, **4d**, **6d**, **4j** et **6j** est rapportée sous forme des valeurs IC_{50} et $A_{0,5}$ qui sont regroupées dans *Tableau 19*.

L'activité anti radicalaire a été mesurée en utilisant DPPH, ABTS et Galvinoxyl, sous forme de radicaux libres synthétiques. Les composés sont montrés plus efficaces au piégeage de l'ABTS avec des valeurs de IC_{50} de 13.4 ± 2.03 et $14,55 \pm 1,52$ $\mu\text{g/ml}$ pour les composés **6a** et **6j** respectivement. Les composés **4a**, **6d** et **4j** ont présenté des valeurs d' IC_{50} moyenne à faible ($75,37 \pm 1,36$, $57,26 \pm 1,87$ et $358,98 \pm 2,5$ $\mu\text{g/ml}$) respectivement. Pour le piégeage du DPPH, un excellent résultat est observé avec le **4d**, tel que la valeur d' IC_{50} est inférieure à 12.5 $\mu\text{g/ml}$. Les autres composés sont inactifs ou ayant une valeur d' IC_{50} supérieur à 800 $\mu\text{g/ml}$ comme le **4a**. Les résultats sont négatifs avec le test Galvinoxyl sauf le composé **6d** qui a piégé le radical avec une valeur IC_{50} de $110,59 \pm 0.86$ $\mu\text{g/ml}$.

De plus, la réduction des ions cuivrique déterminée par dosage CUPRAC est faible avec les produits **4a**, **6b** et **6j** a donnant des valeurs $A_{0,5}$ de $262,42 \pm 1,04$, $119,24 \pm 1.25$ et $130,77 \pm 0,55$ $\mu\text{g/ml}$ respectivement, et une valeur >800 $\mu\text{g/ml}$ pour les produits **4d**, **6d**, **4j**.

Tableau 19 : Résultats des activités antioxydants des hydroxy α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.

Entrée	ABTS IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	DPPH IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	CUPRAC $A_{0.5}$ ($\mu\text{g/ml}$)	GOR assay IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	Phen assay $A_{0.5}$ ($\mu\text{g/ml}$)
4a	$75,37 \pm 1,36^d$	>800	$262,42 \pm 1,04^d$	n.a	>50
6a	13.4 ± 2.03^b	n.a	$119,24 \pm 1.25^b$	n.a	>50
4d	>800	$<12,5$	>800	n.a	$3,58 \pm 0,55^a$
6d	$57,26 \pm 1,87^e$	n.a	>800	$110,59 \pm 0.86^c$	0.95 ± 0.038^c
4j	$358,98 \pm 2,55^f$	n.a	>800	n.a	>50
6j	$14,55 \pm 1,52^c$	n.a	$130,77 \pm 0,55^c$	n.a	>50
Trolox*	3.21 ± 0.06^a	5.12 ± 0.21^b	8.69 ± 0.14^a	4.31 ± 0.05^b	5.21 ± 0.27^b
L'acide Ascorbique*	3.04 ± 0.05^a	4.39 ± 0.01^a	8.31 ± 0.15^a	5.02 ± 0.02^a	3.08 ± 0.02^a

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.D de trois mesures parallèles. n.a : pas d'absorbance.

Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (test de comparaison multiple de Tukey, $p < 0,05$). (*) Composés de référence.

D'autre part, un excellent effet réducteur des ions ferriques évalués par le dosage de la phenanthroline est démontré par les composés **6d** et **4d** avec des valeurs d' $A_{0,5}$ $3,58 \pm 0,55$ et $0,95 \pm 0,038$ respectivement, est supérieurs à celui du Trolox (IC_{50} de $5,21 \pm 0,27$ $\mu\text{g/ml}$) et comparable à celui de l'acide ascorbique ($3,08 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$), les composés **4a**, **6a**, **4j**, et **6j** ont un effet faible avec des $A_{0,5} > 50$ $\mu\text{g/ml}$.

Par la comparaison de l'ensemble des résultats, on remarque que les phosphates α -aminophosphonates ont un pouvoir antioxydant supérieur à celui des α -aminophosphonates ce qui nous confirme l'utilité de l'addition de la partie phosphates.

On peut conclure que la structure du composé antioxydant et l'agent oxydant (selon la nature du test) influent l'effet antioxydant, tel qu'avec le composé **6a** qui présente un excellent effet anti radicalaire avec l'ABTS ($IC_{50} = 13,4 \pm 2,03$ $\mu\text{g/ml}$), qui est inactif avec le DPPH et dans le dosage Galvinoxyl.

V-4-3 Analyse de l'inhibition enzymatique

L'évaluation du pouvoir inhibiteur des cholinestérases pour les α -aminophosphonates et leurs correspondants phosphatés sélectionnés a révélé qu'ils ont un faible pouvoir d'inhibition pour les enzymes testés. Les résultats sont résumés dans le *Tableau 20*.

Tableau 20 : Résultats d'évaluation du pouvoir d'inhibition enzymatique des hydroxy α -aminophosphonates et des phosphates α -aminophosphonates.

Entrée	AChE IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	Tyrosinase IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
4a	>200	n.a
6a	>200	n.a
4d	$23,54 \pm 2,85^b$	n.a
6d	n.a	n.a
4j	$95,40 \pm 1,30^c$	n.a
6j	n.a	$14,18 \pm 0,13^a$
Galantamine*	$6,27 \pm 1,15^a$	-
Acide kojique*	-	$25,23 \pm 0,78^b$

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.D de trois mesures parallèles. n.a : pas d'absorbance.

Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (test de comparaison multiple de Tukey, $p < 0,05$). (*) Composés de référence.

Pour l'inhibition de l'AChE, nous avons observé que les deux composés **4a**, et **6a** n'ont pas exhibé aucun effet inhibiteur. Aussi, les valeurs d' IC_{50} des phosphates α -aminophosphonates **6d** et **6j** ont dépassé la valeur 200 $\mu\text{g/ml}$. Une faible inhibition a été mesurée avec les hydroxy α -aminophosphonates **4d** et **4j** avec des valeurs d' IC_{50} de

23.54 \pm 2.85 et 95.40 \pm 1.30 respectivement. D'autre part, aucun effet inhibiteur n'a été exercé sur la BChE par les phosphates α -aminophosphonates testés.

Les résultats d'inhibition de la tyrosinase ont prouvé qu'uniquement le composé **6j** a exhibé un excellent effet inhibiteur avec une valeur d'IC₅₀ de 14.18 \pm 0.13 μ g/ml supérieur à celle de l'acide kojique (IC₅₀ = 25.23 \pm 0.78 μ g/ml).

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté la mise en œuvre d'un nouveau procédé de synthèse d'une gamme originale de 12 molécules comportant deux entités phosphorées de types phosphates et phosphonates à partir d'une série d'hydroxy α -aminophosphonates utilisés comme intermédiaires. Cette méthodologie a été effectuée en deux étapes chacune représente une réaction multi-composants qui se déroule dans des conditions douces.

En premier temps, les hydroxy α -aminophosphonates sont synthétisés selon la réaction de *Kabachnik-Fields* sous les conditions de la chimie verte. Les catalyseurs de type acide de *Lewis* testés sont: $\text{CuN}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{CON}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeO}_4\text{S} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 , $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Les résultats montrent que seulement le $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ est le plus efficace qui a été utilisé avec une quantité catalytique de 5 mol%, donnant la série d'hydroxy α -aminophosphonates avec d'excellents rendements dans un milieu sans solvant à température ambiante pendant 20 minutes.

Dans le deuxième stade du processus, les hydroxy α -aminophosphonates différemment substitués sont utilisées comme précurseurs dans la réaction de phosphorylation selon la réaction d'*Atherton-Todd* par l'utilisation des dérivés de phénols, le diéthylphosphite, le CCl_4 et la triméthylamine à température ambiante pendant 30 minutes.. Ceci conduit aux phosphates α -aminophosphonates avec d'excellent rendement Un mécanisme de cette réaction a été proposé.

Tous les hydroxy α -aminophosphonates et les phosphates α -aminophosphonates synthétisés ont présenté une excellente activité antifongique contre des phytopathogènes résistants. Néanmoins, les composés **4a**, **6a**, **4d**, **6d**, **4j** et **6j** ont été les plus performants avec des taux d'inhibition 68-91% avec des valeurs d' IC_{50} minimales et un pouvoir antioxydant significatif. Ils ont montré aussi une activité inhibitrice faible vis-à-vis l'ACHé et la BChE ce qui correspond à l'estimation d'un faible effet neurotoxique contrairement aux autres produits de phosphates utilisés en agriculture. D'autre part, une excellente inhibition de la tyrosinase a été mesurée avec le phosphate α -aminophosphonate **6j** ($\text{IC}_{50} = 14.18 \pm 0.13$ $\mu\text{g/ml}$ supérieur à celle de l'acide kojique).

Chapitre VI

*Synthèse de nouvelles structures
d'oxydes α -aminophosphines
tertiaires.*

Introduction

Les oxydes de phosphines tertiaires (OPTs) sont largement utilisés dans la chimie des organophosphorés. Ils sont apparus comme des intermédiaires efficaces pour l'extension du domaine de l'organocatalyse.³²⁸ Aussi, ils peuvent être employés comme des ligands dans la chimie d'organométallique pour accéder aux molécules chirales.³²⁹ Pour ces raisons, l'obtention d'oxyde de phosphine optiquement pur a toujours été un défi pour le développement de la catalyse asymétrique.

Les oxydes de phosphines chiraux ont été rapportés pour la première fois dans les années 60 pour leur utilisation dans des réactions énantiosélectives. Particulièrement, pour la conception des catalyseurs organométallique chiraux.

Les oxydes de phosphines tertiaires renferment des composés de formule générale $P(O)R_3$, dont tous les radicaux sont des groupements alkyles ou aryles. Il existe des oxydes de phosphines inorganiques comme le trichlorure de phosphoryle $P(O)Cl_3$. (**Figure 58**)

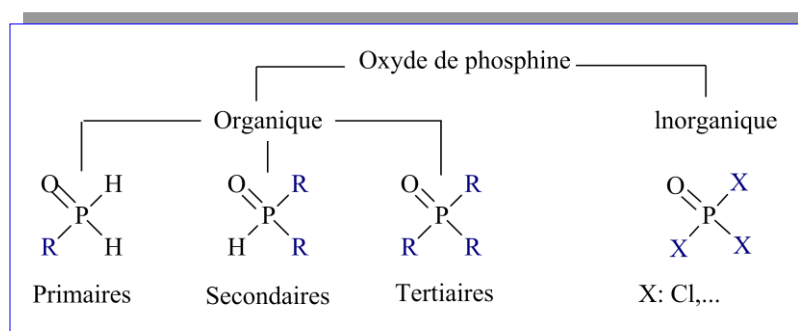


Figure 58 : Structures des oxydes de phosphines.

Les trois radicaux liés au groupement phosphoryle ($P=O$), représentent la structure chimique la plus stable de la famille des composés organophosphorés. La force motrice de la formation de la liaison ($P=O$) est thermodynamiquement plus stable (128 kcal/mol) que celle de la liaison ($C=C$) (147 kcal/mol) et ($C=O$) (191 kcal/mol).

VI-1 Réactivité et utilité des oxydes de phosphines tertiaires (OPTs)

Les oxydes de phosphines tertiaires (OPTs) chiraux sont très appréciés dans la synthèse asymétrique pour leurs pouvoir catalytique, stabilité et sélectivité fournis par la

³²⁸ a) Podyacheva, E.; Kuchuk, E.; Chusov, D. *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 575–582; b) Herault, D.; Nguyen, D. H.; Nuel, D.; Buono, G. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44(8), 2508–2528; c) Sowa, S.; Stankevič, M.; Szmigielska, A.; Małuszyńska, H.; Koziol, E. A.; Pietrusiewicz, K. M. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (3), 1672–1688; d) Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 4257–4302.

³²⁹ a) Grabulosa, A. R. S. C. *R. S. C.*, **2011**, 114–116; b) Allen, D. W.; in *Organophosphorus Chemistry*, ed. J. C. Tebby, *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, **2010**, 39, 1–48; c) Boerner, A.; *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis; Synthesis and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH; Co. KGaA, **2008**, 210–212.

haute polarisation de la double liaison oxygène-phosphore.³³⁰

Les oxydes de triarylphosphines forment une classe extrêmement importante qui contribuent amplement à la synthèse organique,³³¹ dans la formations des polymères,³³² autant qu'agents pharmaceutiques,³³³ et des matériaux photoélectriques.³³⁴ Ainsi que, dans la chimie de coordination ils peuvent être utilisés comme des ligands après leurs réductions.³³⁵ Les dérivés de bis oxydes de phosphines sont aussi largement utilisés comme catalyseurs particulièrement dans les réactions d'aldolisations.³³⁶ (**Figure 59**)

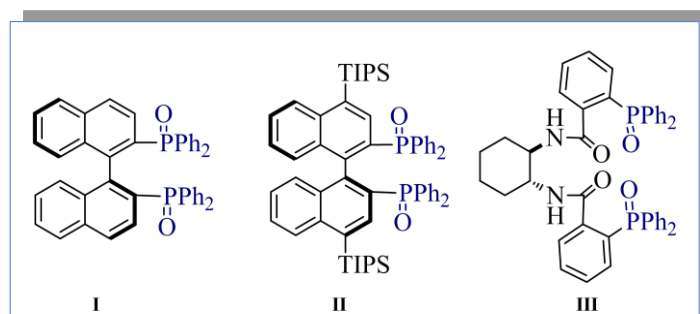


Figure 59 : Structure de quelques catalyseurs de type bis oxydes de phosphines.

VI-1-1 Réduction d'oxyde de phosphine tertiaire

Les dérivés de silanes sont les agents réducteurs les plus utilisés pour réduire les oxydes de phosphines tertiaires cycliques ou acycliques en phosphines correspondants.³³⁷ En 1964, *Fritzsche et al* ont rapporté la première réduction d'oxyde de phosphine avec le silane. En fonction de la substitution des alkyles, la réduction s'est produite des rendements variés par rapport à la densité électronique autour de l'atome du phosphore.

En 1967, *Cremer et Chorvat*³³⁸ ont utilisé le trichlorosilane (HSiCl_3) en présence de la Et_3N comme additif pour réduire l'oxyde de phosphétane, cyclique à quatre chaînons. La rétention de configuration a été principalement observée sur le *cis* ou *trans* phosphétane cyclique. Ce résultat a été aussi contrasté sous les mêmes conditions avec des

³³⁰ Bryce, D. L.; Eichele, K.; Wasylshen, R. E.; *Inorg. Chem.*, **2003**, 42(17), 5085-5096.

³³¹ Baumgartner, T.; Réau, R. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4681.

³³² (a) Watson, K. A.; Palmieri, F. L.; Connell, J. W. *Macromolecules*, **2002**, 35, 4968; b) Jin, Z.; Lucht, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5586; (c) Lin, Q.; Unal, S.; Fornof, A. R.; Armentrout, R. S.; Long, T. E. *Polymer*, **2006**, 47, 4085; (d) Bae, Y. U.; Yoon, T. H. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, 123, 3298.

³³³ a) Kumar, T. S.; Zhou, S. Y.; Joshi, B. V.; Balasubramanian, R.; Yang, T. H.; Liang, B. T.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 2562; (b) Kim, Y. C.; Brown, S. G.; Harden, T. K.; Boyer, J. L.; Dubyak, G.; King, B. F.; Burnstock, G.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 340.

³³⁴ a) Hsu, F. M.; Chien, C. H.; Shu, C. F.; Lai, C. H.; Hsieh, C. C.; Wang, K. W.; Chou, P. T. *Adv. Funct. Mater.*, **2009**, 19, 2834; b) Chou, H. H.; Cheng, C. H. *Adv. Mater.*, **2010**, 22, 2468; c) Jeon, S. O.; Lee, J. Y. *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 7239.

³³⁵ a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3029; b) Crépy, K. V. L.; Imamoto, T. *Top. Curr. Chem.*, **2003**, 229, 1; c) Grushin, V. V. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 1629; d) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 39, 1099; e) Wöste, T. H.; Oestreich, M. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 11914.

³³⁶ Kotani, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.*, **2020**, 61(4), 151421.

³³⁷ Damien, H.; Duc Hanh, N.; Didier, N.; Gerard, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 2508-2528

³³⁸ Cremer, S. E.; Chorvat, R. J. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 4066-4070.

phosphines acycliques, et cela, peut être dû à l'encombrement stérique des substrats qui empêche l'attaque d'hydruure du réducteur. (**Schéma 64**)

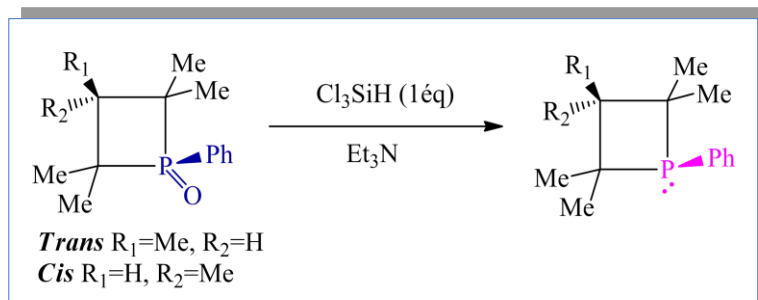


Schéma 64 : Réduction de l'oxyde de phosphétane en utilisant le HSiCl_3 et NEt_3

La désoxygénation des OPTs cycliques à cinq chaînons par le silane est également possible. Par exemple, les dérivés de méthyl-1-phényl phospholènes oxydes (**1-5**) ont été réduits en présence du phénylsilane (PhSiH_3), 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) ou polyméthylhydrosiloxane (PMHS) sans solvant ni catalyseur avec des taux de conversion $>97\%$ et des rendements entre $>85\%$.³³⁹ Les meilleurs résultats sont obtenus avec 3 équivalents du PhSiH_3 dans un temps réactionnel de 2 à 8 heures à 80°C sous atmosphère inerte (N_2). (**Schéma 65**)

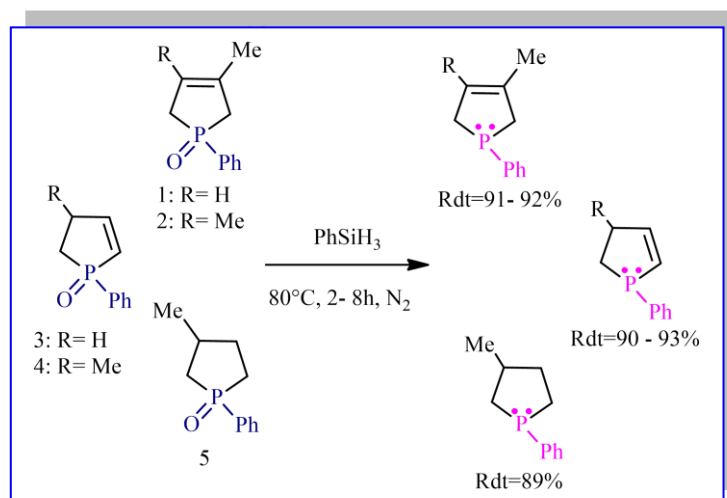


Schéma 65 : Réduction des OPTs à cinq chaînons.

VI-1-2 Réduction des oxydes de phosphines tertiaires fonctionnalisés par BH_3 avec une inversion de configuration

Un procédé fiable pour la réduction de la liaison $\text{P}=\text{O}$ des oxydes de phosphines tertiaires possédant des substituants hydroxy-alkyles a été développé, en se bénéficiant de la présence du groupement hydroxyle α ou β par rapport au phosphore ce qui augmente

³³⁹ Kovács, T.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.*, **2016**, 191(3), 359-366.

l'efficacité de cette réaction. L'absence ou l'éloignement au phosphore provoque l'inertie de la liaison P=O vis-à-vis du BH₃.

L'oxyde d'hydroxyphosphine tertiaire de configuration **1-(R)** réagit avec le BH₃-SMe₂ dans le THF à 60°C, donnant le borane de phosphine tertiaire **2-(R)** avec un rendement de 90%. Sous l'action d'acides (HBF₄), une élimination du BH₃ a été réalisée avec une inversion de configuration, suivie d'une oxydation de phosphore en utilisant le H₂O₂ dans le dichlorométhane, permettant d'avoir l'oxyde d'hydroxyphosphine tertiaire avec une configuration **3-(S)**.³⁴⁰ (*Schéma 66*)

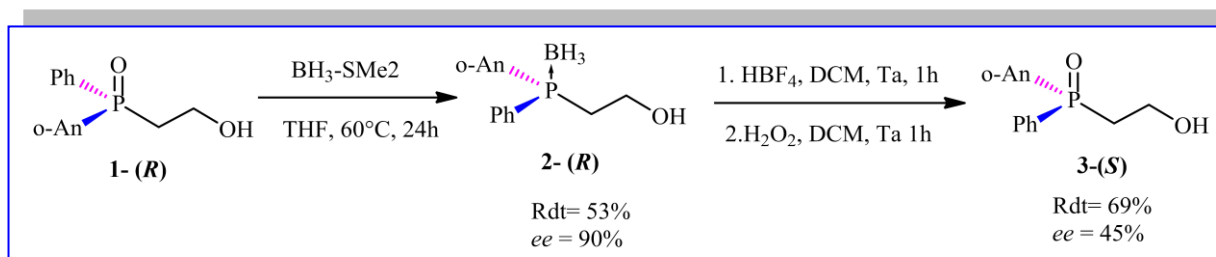


Schéma 66 : Réduction d'oxyde de phosphine tertiaire avec une inversion de configuration.

VI-1-3 Coordination avec un métal de transition

La transformation du phosphore pentavalent P(V) en trivalent P(III) par réduction, lui permet de se coordonner avec un métal de transition à l'orbitale d inoccupée. En raison de leur stabilité thermodynamique élevée et inertie cinétique, les complexes de platine ce sont mieux étudié par la chimie des métaux de transition. Particulièrement, ceux qui contiennent le *P*-hétérocyclique présentent un développement dynamique.^{341, 342}

En **2011**, György *et al.*³⁴³ ont décrit un nouveau complexe de platine avec le 1-propyl- et 1-butyl-3-méthyl 3-phospholène optiquement actif préalablement synthétisé avec le dichloro-dibenzonitrile de platine, conduisant aux ligands sous forme de diastéréoisomères. (*Schéma 67*)

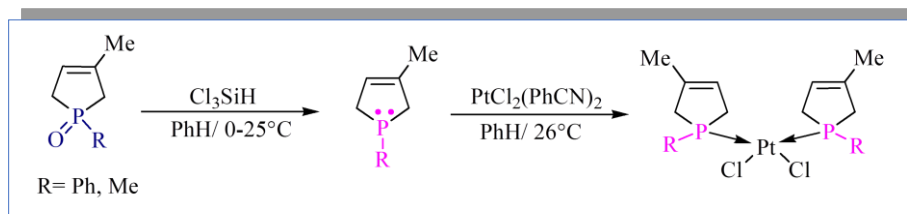


Schéma 67 : Formation d'un complexe de métal de transition à partir d'oxyde de phosphine tertiaire.

³⁴⁰ Sylwia, S.; Marek, S.; Anna, S.; Hanna, M.; Anna, K.; Pietrusiewicz K. M.; *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3, 1672-1688

³⁴¹ Mathey, F. (Ed.), Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry: The Rise of a New Domain, Pergamon, Amsterdam, 2001; L. Kollár, G. Keglevich. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4257; G. Keglevich, L. Kollár, *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 612.

³⁴² a) Kerényi, A.; Kovács, V.; Körtvélyesi, T.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2010**, 21, 63; b) Keglevich, G.; Sipos, M.; Takacs, D.; Ludanyi, K. *Heteroat. Chem.*, **2008**, 19(3), 288-292.

³⁴³ Keglevich, G.; Péter, Bagi.; Áron, S.; Tamás, K.; Péter, P.; László, K.; László, D. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3557-3563

VI-1-4 Transformation en oxyde de phosphine secondaire

Les oxydes de phosphines tertiaires peuvent être également transformés en oxydes de phosphines secondaires, en présence d'hydruure de sodium avec iodure de lithium (NaH–LiI) conduisant à la formation de phosphinite de sodium comme intermédiaire, qui donne les OPSs correspondants après une simple hydrolyse. (*Schéma 68*)

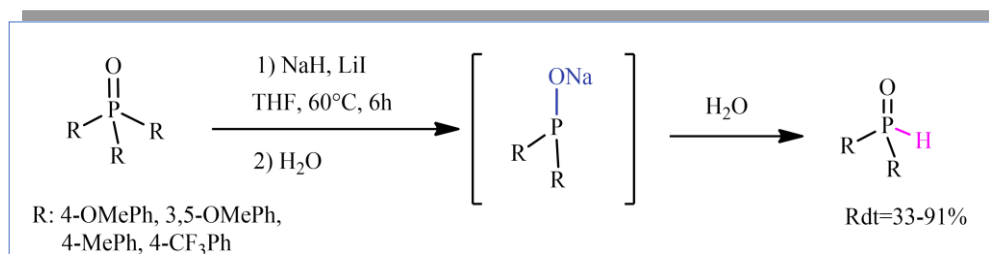


Schéma 68 : Transformation d'oxyde de phosphine tertiaire en oxyde de phosphine secondaire.

VI-1-5 Préparation des sels de phosphonium

Les sels de phosphonium se figurent comme une classe importante d'organophosphorés. Sur le plan biologique, ils sont décrits comme des agents antibactériens et antiviraux,³⁴⁴ et des retardateurs de flammes dans les polycarbonates.³⁴⁵ Ensynthétique, ils sont utilisés comme catalyseurs chimiques,³⁴⁶ liquide ionique,³⁴⁷ qui peuvent être utilisés dans l'extraction des métaux lourds comme le palatinium,³⁴⁸ ...etc.

La transformation des OPTs aux sels de phosphonium est une nouvelle voie de synthèse. Une excellente méthode est de faire réagir les OPTs (**1**) avec le chlorure d'oxalyle (COCl)₂ pour formé l'intermédiaire chlorophosphonium (**2**). Le sel de phosphonium (**3**) est formé après l'ajout du réactif de Grignard (RMgCl) à -83°C.³⁴⁹ (*Schéma 69*)

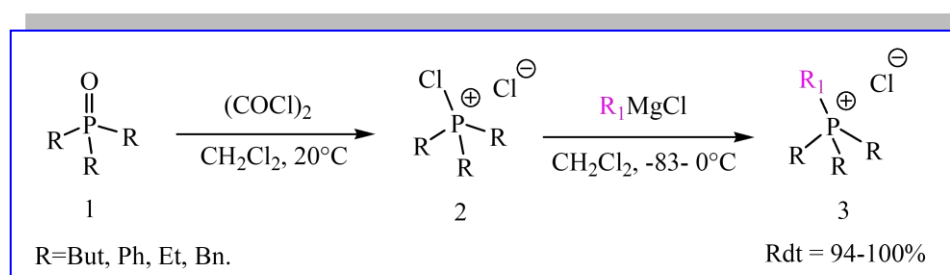


Schéma 69: Synthèse des sels de phosphonium à partir des OPTs.

³⁴⁴ a) Li, Lingdong, *RSC adv*, **2017**, 7.22,13244-13249, 4; b) Xue, Y.; Pan, Y.; Xiao, H.; Zhao, Y. *RSC Adv*, **2014**, 4(87), 46887-46895.

³⁴⁵ Xu, C.; Li, T.; Jiang, P.; Zhang, Y. *J. Tetrahedron*, **2020**, 131107.

³⁴⁶ a) Steinbauer, J.; Longwitz, L.; Frank, M.; Epping, J.; Kragl, U.; Werner, T. *Green Chem*, **2017**, 19(18), 4435-4445; b) Barrado, A. G.; Bayne, J. M.; Johnstone, T. C.; Lehmann, C. W.; Stephan, D. W.; Alcarazo, M. *Dalton Transactions*, **2017**, 46(46), 16216-16227.

³⁴⁷ Khazalpour, S.; Yarie, M.; Kianpour, E.; Amani, A.; Asadabadi, S.; Seyf, J. Y.; Zolfigol, M. A. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2020**, 1-143.

³⁴⁸ Firmansyah, M. L.; Yoshida, W.; Hanada, T.; Goto, M. *Solvent Extr. Res. Dev., Jpn*, **2020**, 27, 1-24.

³⁴⁹ Vetter, A. C.; Nikitin, K.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.*, **2018**, 54(46), 5843-5846.

VI-2 Méthode d'accès aux oxydes de phosphines tertiaires acycliques

Les oxydes de phosphines tertiaires acycliques peuvent être synthétisés par différents processus avec une multitude de conditions et catalyseurs.

L'oxyde de phosphite secondaire est un intermédiaire important dans la préparation des oxydes de phosphites tertiaires, en raison de la structure électronique et l'équilibre tautomère entre les deux formes P (V) et P (III). (**Figure 60**)

L'équilibre est généralement déplacé vers la forme P (V), mais il peut être déplacé vers la forme d'acide phosphineux P (III) par coordination du phosphore à un métal. En outre, les OPSs *P*-stéréogéniques sont stables du point de vue de la configuration et, par conséquent, les informations chirales sont préservées grâce à l'équilibre PH / OH.³⁵⁰

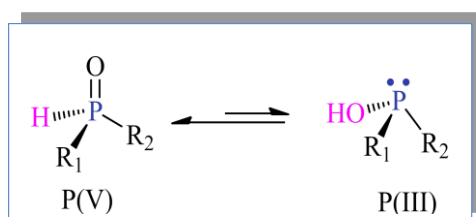


Figure 60 : L'équilibre tautomère entre les deux formes P (V) et P (III).

VI-2-1 A partir d'oxyde de phosphine secondaire

La préparation des oxydes de phosphines tertiaires les plus citées s'effectuent par l'addition d'oxyde de phosphine secondaire aux composés carbonylés, aux imines ou nitriles, à certains alcènes, aux alcynes, et aux différents systèmes aromatiques et allyliques, ou par réaction multi-composants:

- **Addition sur un halogénure d'aryle:** Le couplage des réactifs aryles avec les composés H-dialkylphosphine en présence des métaux de transition est découvert par le groupe *Hirao*.³⁵¹ C'est l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des oxydes d'arylphosphines tertiaires qui suscite un grand intérêt pour la communauté scientifique ainsi que l'industrie.³⁵² Récemment, *Elzbieta Lastawiecka et al.* ont décrit la synthèse de *P*-arylphosphines avec 1 mole % des nanoparticules du *Nickel*.³⁵³ (**Schéma 70**)

³⁵⁰ Thierry, Le_n.; Magda, P.; Anna, R.; Antoni, R.; Xavier V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1 – 6.

³⁵¹ a) Hirao, T.; Masunaga, Y.; Ohshiro, T.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, **21**, 3595; b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis*, **1981**, 56; c) Hirao, T.; Masunaga, N.; Yamada, Y.; Ohshiro, T.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, **55**, 909.

³⁵² a) Glueck, S.; *Top. Organomet. Chem.* **2010**, **31**, 65; b) Jin, Z.; Lucht, B. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5586; c) Bae, Y. U.; Yoon, T. H.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, 123, 3298; d) Shie, J. J.; Fang, J. M.; Wang, S. Y.; Tsai, K. C.; Cheng, Y. S.; Yang, A. S.; Hsiao, S. C.; Su, C. Y.; & Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11892; (e) Kumar, T. S.; Zhou, S. Y.; Joshi, B. V.; Balasubramanian, R.; Yang, T. H.; Liang, B. T.; Jacobson, K. A.; *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2562.

³⁵³ Lastawiecka, E.; Flis, A.; Marek Stankevič, M.; Grelukb, G. S. M.; Gac, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, **5**, 2079-2085

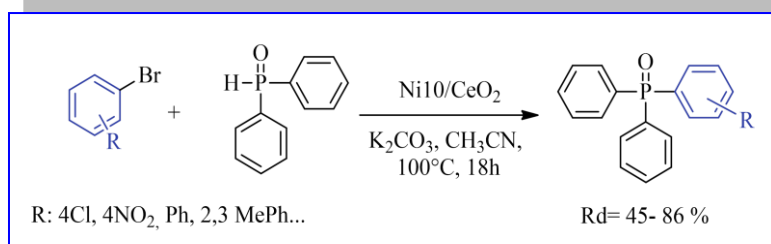


Schéma 70 : Synthèse des OPTs par phosphorylation d'halogénure d'aryle.

▪ **Addition sur un composé carbonylé :** Un récent travail montre une phosphorylation directe d'acides benzoïques des molécules médicamenteuses à partir d'oxyde de phosphine secondaire catalysé par 10 mol% de Pd(OAc)₂/dppp, en présence de 2 équivalents de *N,N*-diméthylcyclohexylamine comme base, et en utilisant le (Boc)₂O pour activer l'acide benzoïque *in situ*, dans le dioxane à 115°C pendant 18 heures, la réaction a permis d'obtenir une nouvelle gamme d'OPTs.³⁵⁴ (Schéma 71)

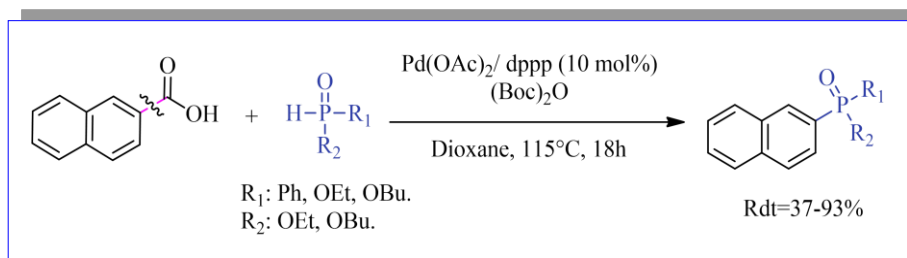


Schéma 71 : Phosphorylation direct d'acide benzoïque par addition des OPSs.

▪ **Addition sur un alcyne:** Une addition double d'oxyde de diphenylphosphine sur un alcyne aromatique ou aliphatique a été effectuée en présence de 5 mol% de *t*-butoxyde de lithium (*t*-BuOLi) dans le THF, en conduisant aux bis-oxydes de phosphines tertiaires correspondants avec d'excellents rendements.³⁵⁵ (Schéma 72)

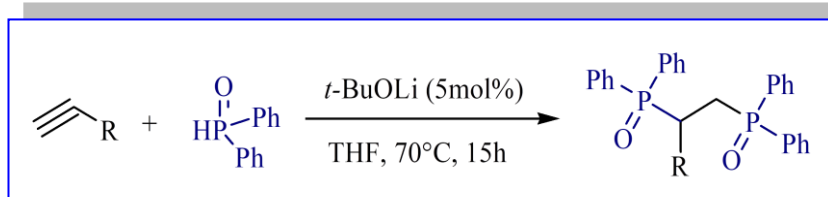


Schéma 72 : Synthèse des OPTs à partir d'un alcyne

▪ **Addition sur dérivé d'indol:** Phosphorylation hétérocyclique régiosélective de dérivés de 2-indolylméthanol avec d'oxyde de diarylphosphine a été effectuée en utilisant d'acide de Brønsted HOTs·H₂O (10 mol%) comme catalyseur, à température ambiante dans

³⁵⁴ Zhang, J. S.; Chen, T.; Han, L. B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, (9), 1148-1153.

³⁵⁵ Yoshimura, A.; Saga, Y.; Sato, Y.; Ogawa, A.; Chen, T.; Han, L. B. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57(30), 3382-3384.

le CH_3NO_2 . Les indoles phosphorylés sont obtenus avec de bons rendements ($54 < \text{Rdt} < 95$).³⁵⁶ (Schéma 73)

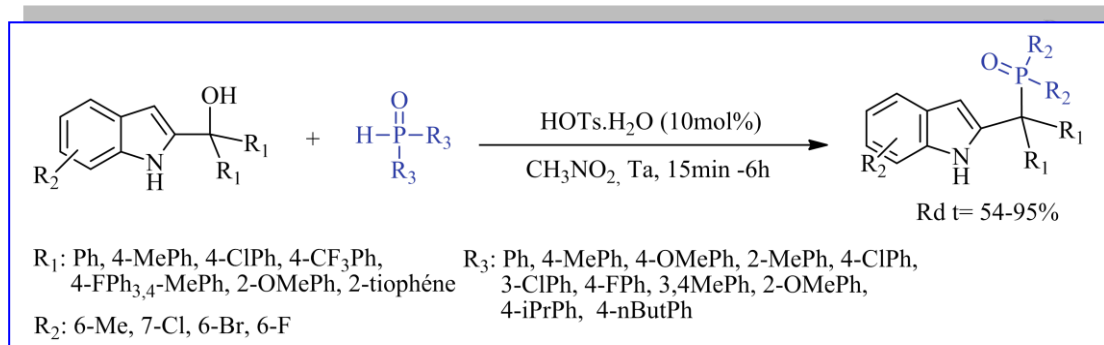


Schéma 73 : Synthèse des OPTs par phosphorylation d'indolylméthanol.

▪ **Par réaction multi-composants:** Une nouvelle série d'oxydes α -aminophosphines tertiaires a été synthétisée par un couplage du 4,4 diéthoxybutylamine avec le 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde ou du paraformaldéhyde en présence de dialkyl ou aryl phosphine secondaire en une seule étape à reflux dans le benzène, en utilisant l'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur.³⁵⁷ (Schéma 74)

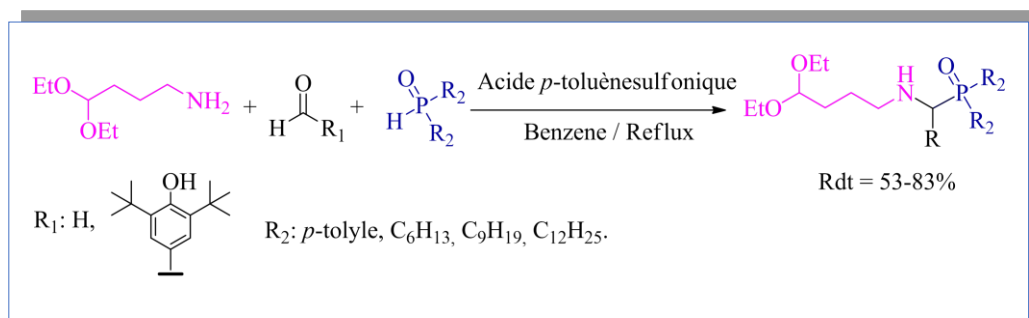


Schéma 74 : Synthèse des oxydes α -aminophosphines par réaction multi-composants.

VI-3 Oxydes de phosphines tertiaires cycliques

Les oxydes de phosphines tertiaires cycliques peuvent également être synthétisés à partir d'oxydes H-phospholanes.³⁵⁸ En 1999, J-C Fiaud et al.³⁵⁹ ont synthétisé le 1-*r*-oxo-1-H-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane énantiopurs, oxyde de phosphine secondaire cyclique, afin de préparer le 1-oxo-1-hydroxy-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane chiral, oxyde de phosphine tertiaire cyclique, comme ligand, tel qu'il est ensuite nommé « acide de Fiaud ». Plus tard, le composé d'oxyde de phosphine secondaire cyclique présentant un pseudo axe C₂ a été

³⁵⁶ Chen, L.; Zou, Y. X.; Fang, X. Y.; Wu, J.; Sun, X. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16(40), 7417-7424.

³⁵⁷ Vagapova, L. I.; Abdrakhmanova, N. F.; Burilov, A. R.; Garifzyanov, A. R.; Bukharov, S. V.; Pudovik, M. A. *Russ. J. Gen.*, **2018**, 88(9), 1912-1914.

³⁵⁸ a) Dil'mukhametova, L. K.; Tyumkina, T. V.; Dyakonov V. A.; Dzhemilev. U. M. *Mendeleev Commun.*, **2017**, 27, 23-25; b) Keglevich, G.; Z. Kiss, N.; Grün A.; Bálint. E. *Synthesis*, **2017**, 49, 3069-3083, c) Shamsieva, A.V.; Musina, E. I.; Trigulova, K. R.; Karasik, A. A.; & Sinyashin O. G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2016**, 191, 1630-1631. c) A. H, van Kalkeren, H.; F. L. van Delft, F. P. J. T. *Rutjes Chem Sus Chem*, **2013**, 6, 1615-1624.

³⁵⁹ a) Guillen, F.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2939.

utilisé comme élément constitutif pour développer une famille des ligands de *P*-aryl-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane.³⁶⁰ Récemment, l'acide de *Fiaud* a été introduit comme catalyseur d'acide de *Brønsted* chiral pour une alkylation asymétrique de *Friedel-Crafts*.³²³

IV-3-1 Méthode d'accès aux oxydes de phosphines tertiaires cycliques

La synthèse des oxydes de phosphines tertiaires cycliques est peu décrite dans la littérature. Nous citerons ici quelques exemples:

- Une nouvelle classe d'oxyde 3-héxyl 1-*H*-phospholane préalablement synthétisé a été utilisée dans l'hydrophosphination d'alcyne. La réaction a été réalisée à partir de phénylacétylène en présence d'un système catalytique constitué de 10 mol% d'iodure de cuivre (CuI) et 15 mol% diamine d'éthylène (EDA) comme ligand, dans le DMSO à 60°C pendant 3 heures. Le processus a donné le dérivé d'oxyde de phospholane tertiaire selon anti-*Markovnikov* avec une haute régio- et stéréosélectivité (>99%) et un rendement de 97%.³⁶¹ (**Schéma 75**)

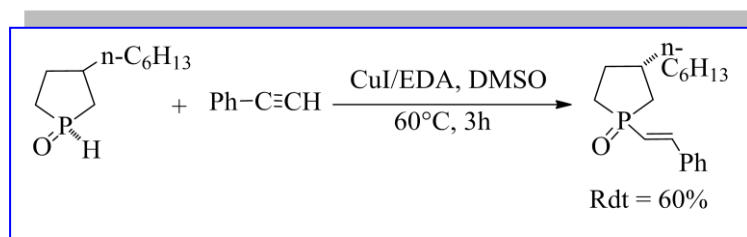


Schéma 75 : Synthèse de 1-oxo-1-phénylvinyl-3-héxyl-phospholane.

- Dans le même contexte, l'équipe de *Fiaud*³⁶² a effectué la préparation du 1-*r*-oxo-1-benzyl-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane énantio pur à partir d'oxyde de phosphine secondaire chiral en présence du butyllithium, suivi d'un traitement avec le bromure de benzyle. L'oxyde de phospholane a été obtenu avec un rendement de 50%. (**Schéma 76**)

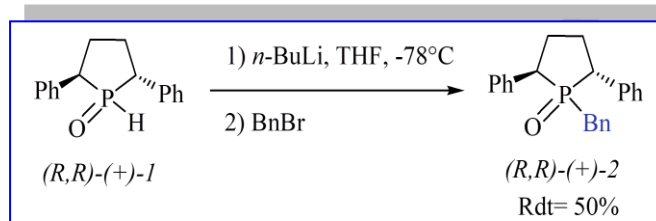


Schéma 76 : Synthèse de 1-*r*-oxo-1-benzyl-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane énantio pur.

- Les mêmes auteurs ont développé le 1-*r*-oxo-1-phényl-2-*c*, 5-*t*- diphényl-phospholane par une méthode de couplage d'oxyde de phosphine secondaire avec

³⁶⁰ a) Guillen, F.; Rivard, M.; Toffano, M.; Legros, J-Y.; Daran, J-C.; Fiaud, J-C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5895-5904. b) Duraud, A.; Toffano, M.; & Fiaud, J.-C. *Eur. J. Org. Chem*, **2009**, 4400-4403.

³⁶¹ Dil'mukhametova, L. K.; Tyumkina, T. V.; Dyakonov, V. A.; Dzhemilev, U. M. *Mendeleev Commun*, **2017**, 27, 23-25.

³⁶² Guillen, F.; Rivard, M.; Toffano, M.; Legros, J-Y.; Daran, J-C.; Fiaud, J-C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5895-5904.

l'iodure de phényle catalysé par le palladium, la réaction a donné le produit désiré avec un bon rendement. (**Schéma 77**)

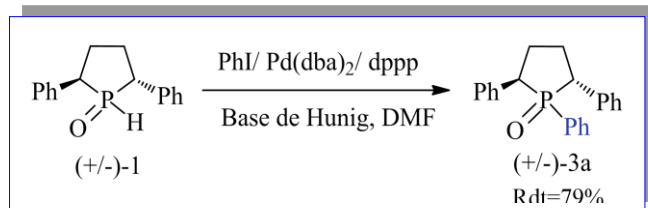


Schéma 77 : Synthèse de 1-*r*-oxo-1-phényl-2-*c*, 5-*t*-diphénylphospholane.

VI-4 Les oxydes H-phospholanes tertiaires cycliques

Les oxydes H-phospholanes cycliques sont des molécules importantes, ils possèdent un centre chiral ou *P*-stéréogénique qui leurs permettent une grande réactivité et beaucoup d'applications.³⁶³

L'oxyde 2,5 H-diphénylphospholane possède une richesse électronique relative à l'atome du phosphore, ce qui lui offre une opportunité pour favoriser d'obtenir des structures intéressantes d'une réactivité originale. (**Figure 61**)

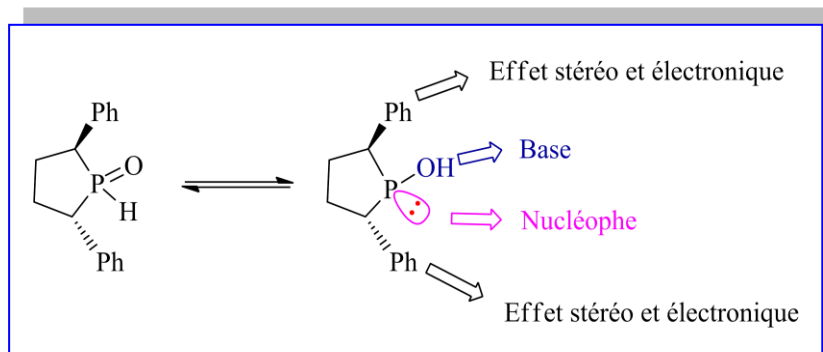


Figure 61 : Equilibre d'oxyde phosphonique secondaire énantiopur.

VI-5 Objectif du travail

Dans la continuité de nos investigations sur les réactions multi-composants, et vu l'utilité du 1-*r*-oxo-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane, oxyde de phosphine tertiaire cyclique, nous avons exploré une nouvelle voie de phosphorylation en utilisant la réaction de *Kabachnik-Fields* modifiée. Nous désirons utiliser le 1-oxo-1-*H*-2-*c*,5-*t*-diphénylphospholane chiral énantiopur comme un nucléophile en présence des aldéhydes aromatiques et des anilines différemment substitués pour accéder à des nouveaux oxydes de phosphines tertiaires cycliques énantiopurs, qui n'ont jamais été synthétisés auparavant et qui peuvent être utilisés comme des ligands chiraux dans la synthèse asymétrique.

³⁶³ Wang, J.; Deng, G.; Liu, C.; Chen, Z.; Yu, K.; Chen, W.; Yang, X. *ASC*, **2020**, 362, 11, 2268-2273

VI-5 Synthèse des oxydes α -aminophosphines tertiaires

Pour atteindre l'objectif décrit nous avons incorporé et comparé la réactivité du H-diéthylphosphite **A**, avec l'oxyde H-diphénylphosphine acyclique (Ph_2POH) **B** et (*R, R*)-1-oxo-2-*c,5-t*-diphénylphospholane **C**, ce dernier est un oxyde de phosphine secondaire cyclique enantiopure. (*Figure 62*)

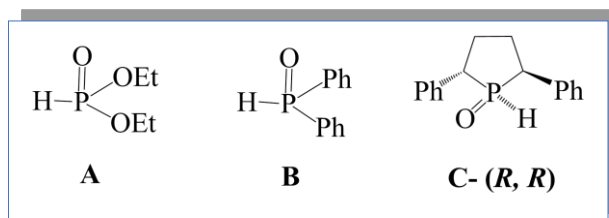


Figure 62 : Les différents oxydes phosphorés testés.

En premier temps, nous avons testé la réactivité de ces réactifs dans la réaction de *Kabachnik-Fields* qui se déroule via la condensation de 1 éq de benzaldéhyde, 1 éq d'aniline et 1 éq de l'un des composés **A**, **B** ou **C** à température ambiante dans 1 ml d'éthanol. (*Schéma 78*)

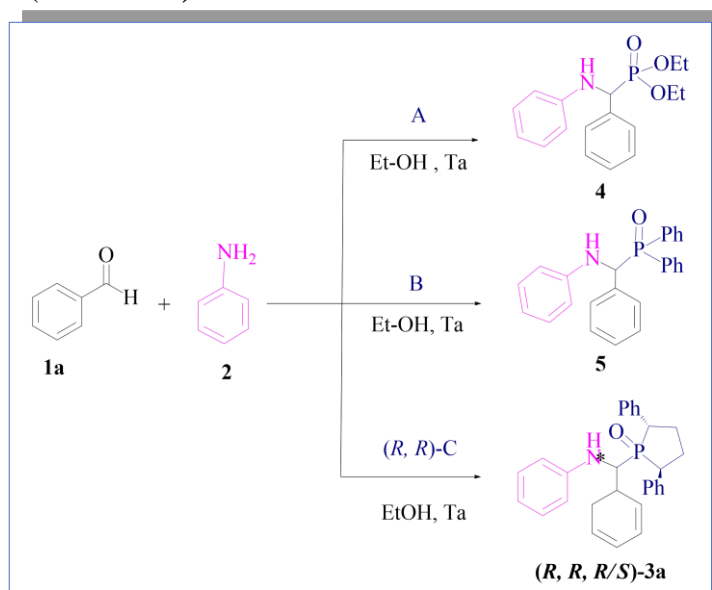


Schéma 78 : Réaction modèle de K-F avec différents oxydes phosphorés.

D'après les résultats présentés dans le *Tableau 21*, nous avons observé que l'utilisation de H-diéthylphosphite **A** ne donne aucun avancement sans catalyseur même après 60 minutes (*Tableau 21, Entrée 1*). La réaction multi-composants en présence du H-diphénylphosphine **B** donne l'oxyde d' α -aminophosphine tertiaire acyclique **5** avec un rendement de 45% dans 10 minutes (*Tableau 21, Entrée 2*), en augmentant le temps jusqu'à 30 minutes, la réaction donne un excellent rendement de 80% (*Tableau 21, Entrée 3*). Ce qui montre que l'oxyde H-diphénylphosphine **5** présente une meilleure réactivité que H-diéthylphosphite **A** (*Tableau 21, Entrée 3 vs 1*).

Tableau 21 : Différents oxydes phosphorés testés comme nucléophile dans la réaction multi-composants de Kabachnik-Fields.

Entrée	Reactif phosphoré	Catalyseur	Temps (min)	Rdt(%) ^b / Produit
1	A	-	60	---/4
2	B	-	10	45/5
3	B	-	30	80/5
4	C	-	3	96 /3a
5	C	CAL-B(10 mol %)	3	96/3a

^a Conditions de la réaction: 1 (mmol) de benzaldéhyde, 1 (mmol) d'aniline et 1mmol de A, B, ou C à T.a, 1 ml EtOH, ^b Purification par cristallisation dans l'hexane.

D'autre part, l'intégration du 1-oxo-*I-H-2-c*, 5-*t*-diphénylphospholane énantio pur **C** dans cette réaction et étudier pour les deux cas; sans catalyseur et en présence de (10 mol %) de lipase *Candida antarctica B* immobilisée sur résine acrylique (*CAL-B*) (*Entrées 4 et 5*) respectivement. Les résultats montrent que l'utilisation de l'oxyde (*R, R*)-*H*-phospholane **C** est très efficace, et donne le produit désiré **3a** instantanément avec un excellent rendement et avec la même proportion de diastéréoisomères pour les deux cas étudiés.

VI- 5-1 Caractérisation

La structure de l'oxyde de phosphine tertiaire synthétisé **3c** a été confirmée par les analyses spectroscopiques usuelles: RMN ¹H, ³¹P et ³¹C et HRMS présentés respectivement ci-après. Les analyses spectrales de RMN ³¹P et ¹H sont utilisées pour la quantification des diastéréoisomères.

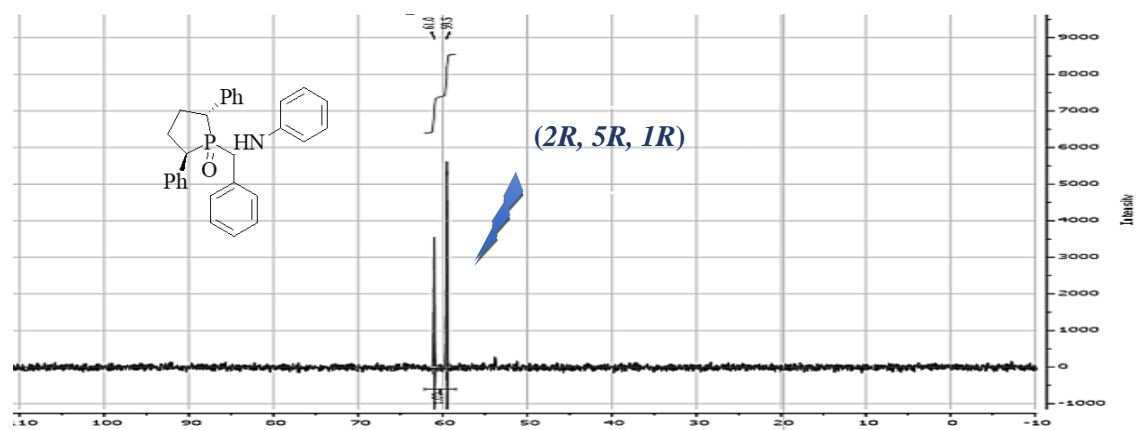
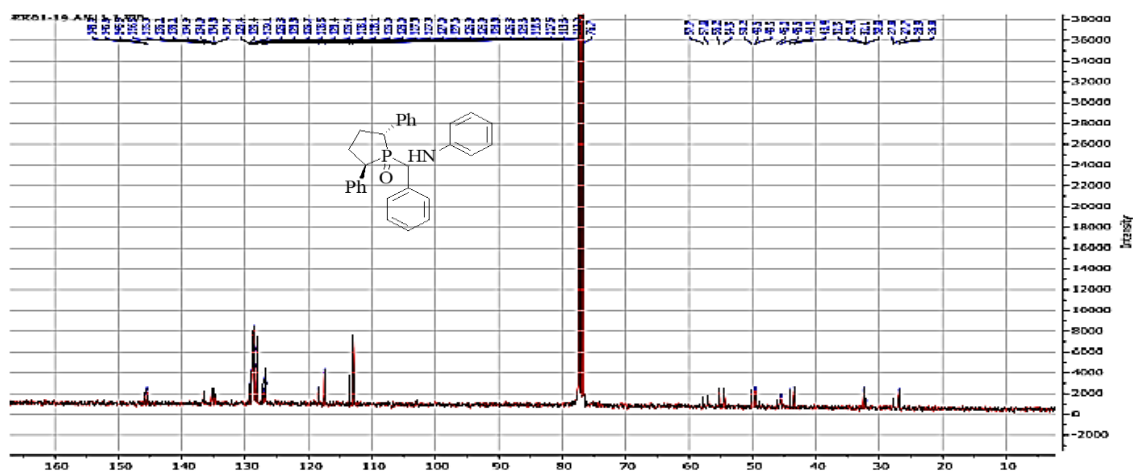
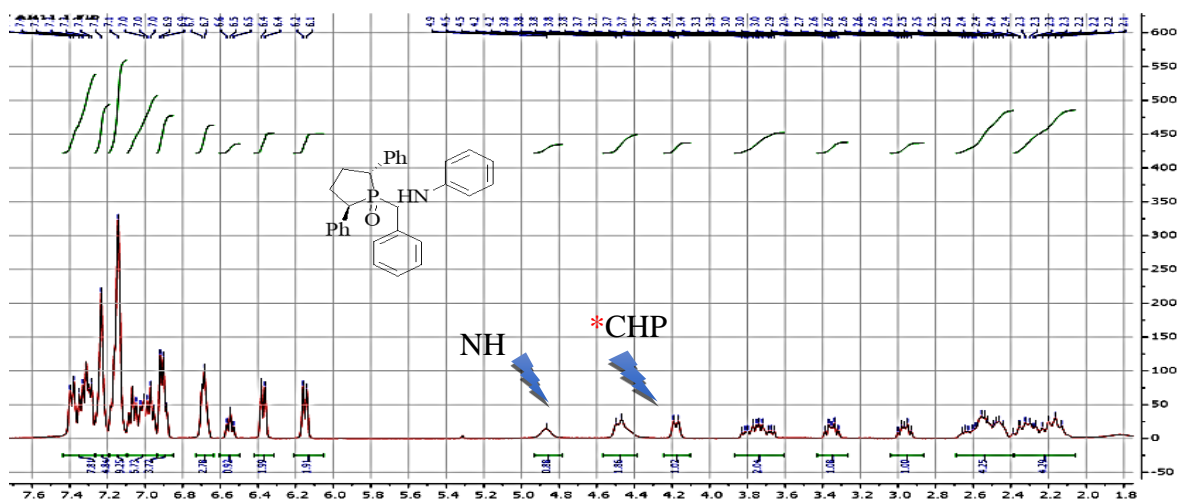
En RMN ¹H, les protons de trois carbones stéréogéniques *CHP de deux diastéréoisomères apparaissent clairement sous forme de multiplets vers 2.88, 3.2 et 4.2 ppm en raison de leurs couplage avec l'atome du phosphore. Les protons d'azote NH de deux diastéréoisomères sont présentés sous forme de doublets vers 4,5 ppm avec constante de couplage $J = 9.9\text{Hz}$. les protons de quatre aromatique apparaissent vers 6,2-7,5 ppm.

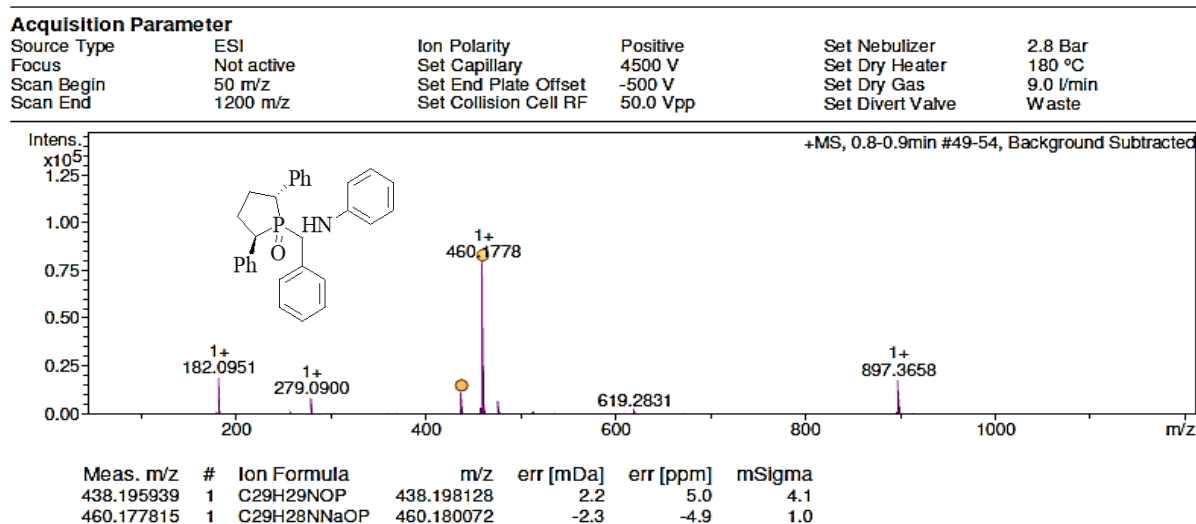
Le spectre de RMN ³¹P présente deux pics pour les deux diastéréoisomères à 62 et 61 ppm qui correspond aux deux groupements de phosphine.

En RMN ^{13}C , les carbones asymétriques (C-P) de diastéréoisomère majoritaire apparaissent sous forme d'un doublet à cause du couplage avec le phosphore vers 54.85 (d, $J_{\text{C-P}} = 61.1$ Hz), 50.15(C-P), 49.52 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz)

En HRMS (ESI) m/z calculer pour $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NNaOP}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 460.1778

Les spectres de RMN ^1H , ^{31}C , ^{31}P et HRMS du 2,5 diphényl-1-oxo-1- [1-phényl-1-(phénylamino) méthyl] phospholane (3a) sont respectivement :





Les deux diastéréoisomères du **3a** ont été séparés par cristallisation dans l'éthanol, l'analyse par diffraction des rayons X monocristallin du principal composé diastéréoisomère détermine la configuration du produit (*2R, 5R, 1R*). (**Figure 63**)

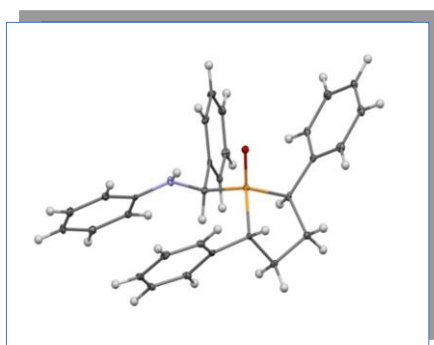


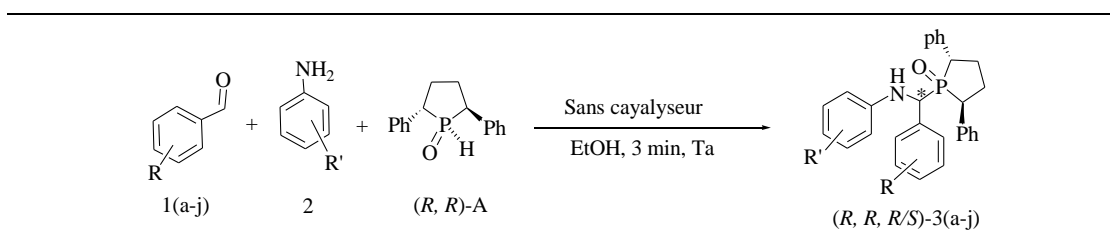
Figure 63 : Structure du OPT **3a** par Rayon X.

VI-5-2 Synthèse d'une série d'oxydes d'aminophosphines tertiaires cycliques

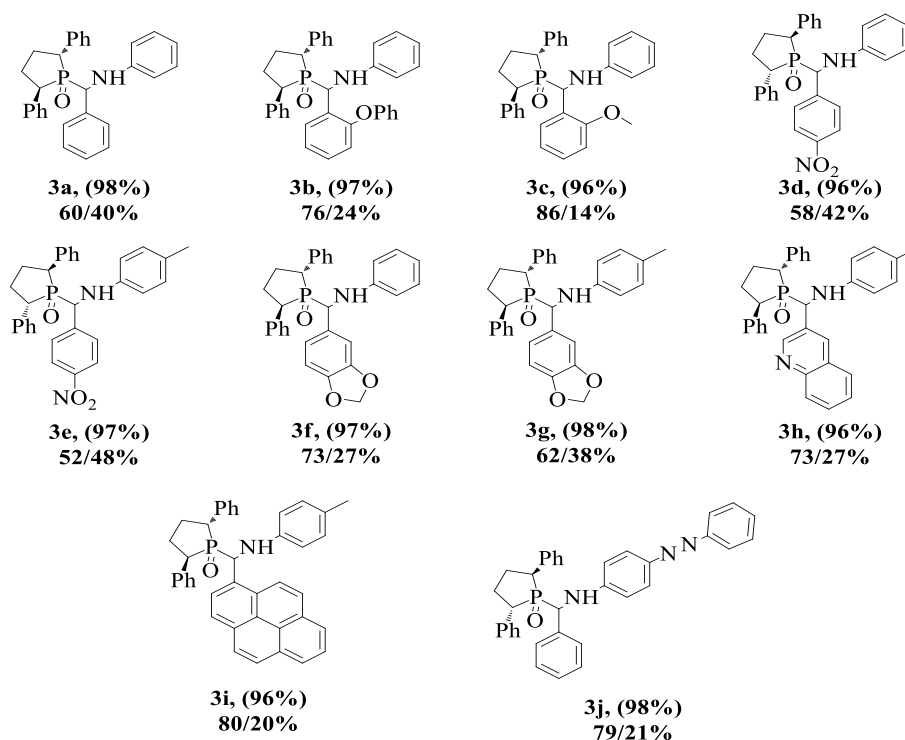
Les résultats obtenus nous ont encouragé d'utiliser ce nouveau oxyde de phosphine secondaire chiral **C** comme un excellent nucléophile avec une série d'aldéhydes aromatiques et anilines différemment substituées sous les conditions optimisées afin de développer une originale alternative pour la synthèse de nouveaux dérivés d'oxydes de phosphines tertiaires cycliques. La méthodologie développée illustre un protocole simple avec une large applicabilité à cause de la haute réactivité du 1-oxo-H-2-c, 5-*t*-diphénylphospholane énantiopur, qui joue en faveur de la préparation des produits désirés par réaction multi-composants sous des conditions éco-compatible; sans catalyseur, à température ambiante, avec un solvant vert, et dans un court temps réactionnel.

Les 1-oxo-2,5-diphényl-1- [alkylphényl (phénylamino) méthyl] phospholane **3a-j** sont obtenus sous deux formes de diastéréoisomères après une simple purification par cristallisation dans l'hexane. (**Tableau 22**)

Tableau 22: Synthèse des 1-oxo-2,5-diphényl-1-[alkylphényl (phénylamino) méthyl] phospholane.



Produit 3 (Rdt)^b, (R, R, R)/(R, R, S) d.r. %



*Conditions de réaction: aldéhyde aromatique (1 mmol), aniline (1 mmol), *H*-phosphine oxyde cyclique énantio pure (1 mmol), EtOH, Ta, pendant 3 minutes. ^b Rendement isolé après cristallisation dans l'hexane.

Les résultats montrent que la réaction multi-composants en utilisant le (*R, R*) oxyde-*H*-phosphine cyclique **C** donne d'excellents rendements (>96%) avec des aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électrodonneurs et électro-attracteurs, ceci s'explique peut être par la haute nucléophilie du **C** qui joue en faveur de la réaction multi-composants. Une excellente diastéréosélectivité pour les composés **3b** (76/24% dr), **3c** (86/14% dr), **3f** (73/27%dr), **3h** (73/27%dr), **3i** (80/20%dr) et **3j** (79/21%dr) a été marquée, cela peut être dû aux effets électroniques des substrats qui enrichissent leur réactivité.

La diastéréosélectivité diminue pour les composés **4a** (60/40% dr), **4g** (58/42% dr) et **4e** (52/48% dr), ces résultats sont probablement dus à la forte réactivité de l'imine correspondante qui réduit la reconnaissance énantioface. Les diastéréosélectivité observées

suggèrent un contrôle partiel par l'oxyde de phospholane secondaire chiral lors de l'étape d'addition nucléophile.

Toutes ces structures sont nouvelles dans la chimie des organophosphorés, et les réactions ont été effectuées selon une procédure rapide, économique en atomes et sans danger pour l'environnement.

VI-5- 3 Mécanisme proposé

La combinaison des points de vue développés par *J. Zhang et al.*,³⁶⁴ pour la synthèse de N-phosphoramino α -amino-alkyl phosphonates selon la réaction multi-composants de *Mannich*, et sur la base de nos observations, nous avons proposé un mécanisme qui explique la formation du 1-oxo-2,5-diphényl-1- [phényl (phénylamino) méthyl] phospholane **3**, selon la réaction de condensation de *Kabachnik-Fields* avec des quantités équimolaires des substrats (rapport 1/1/1): d'un aldéhyde aromatique (**1**), une aniline (**2**), et l'oxyde de phospholane secondaire énantiopur **C**. Nous supposant que l'imine est formé en premier temps à partir de l'aldéhyde aromatique et l'aniline, suivi d'une attaque nucléophile *in situ* d'oxyde de phospholane secondaire énantiopur **C** sous sa forme trivalent sur les deux faces conduisant aux deux diastéréoisomères du composé **3a**. (*Schéma 79*)

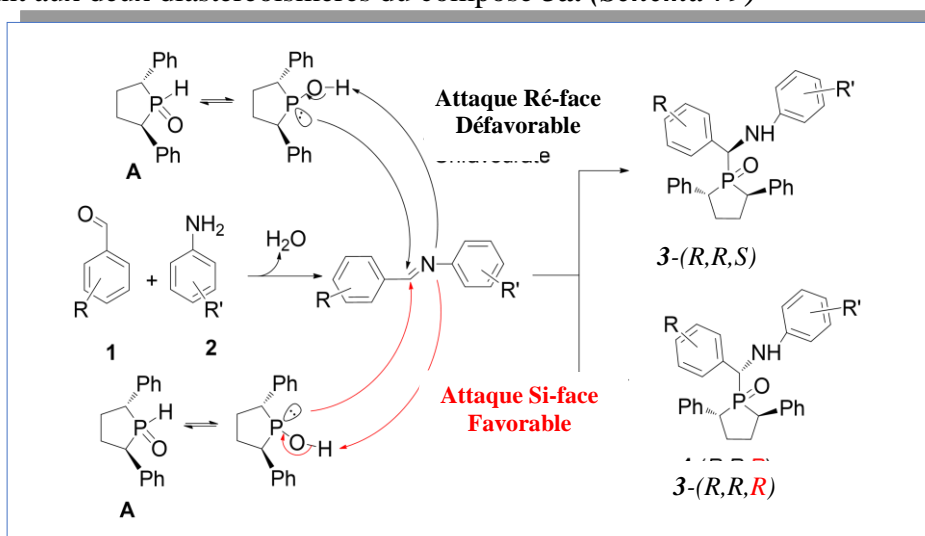


Schéma 79 : Mécanisme plausible pour la synthèse des oxydes α -aminophosphines tertiaire par la réaction de Kabachnik-Fields.

³⁶⁴ Zhang, J.; Cui, Z.; Wang, F.; Wang, Y.; Miao, Z.; Chen, R. *Green Chem.*, **2007**, 9, 1341–1345

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé la synthèse de composés originaux oxo-1-2,5-diphényl-1-[alkylphényl (phénylamino) méthyl] phospholane, de type oxyde α -aminophosphine tertiaire cyclique. Cela par a la perfection d'une réaction multi-composants modifiée de Kabachnik-Fields en incorporant le (R, R) 1-oxo-1-H-2-c,5-t-diphénylphospholane énantiopur **C**, un oxyde phospholane secondaire, comme un excellent nucléophile en présence d'une série d'aldéhydes aromatiques et d'anilines substitués.

La réaction a été réalisée dans l'éthanol à température ambiante durant 3 minutes. Tous les nouveaux produits synthétisés sont obtenus avec d'excellents rendements (>96%) et une bonne diastéréosélectivité par une nouvelle approche écologique et efficace: économique en atomes, sans catalyseur, temps de réaction très court, solvant vert, température ambiante et purification par une simple cristallisation.

La purification des produits est faite par cristallisation dans l'hexane, et les produits sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères.

Une structure cristalline identifiée par diffraction des rayons X a été obtenue pour le diastéréoisomère majoritaire du 2,5-diphényl-1-oxo-1- [phényl (phénylamino) méthyl] phospholane **3a**, la configuration attribuée est (R, R, R). L'ensemble de ces résultats ont été publiés dans une revue internationale.³⁶⁵

³⁶⁵ Guezane Lakoud, S, Aissa, R, Guillot, R, Toffano, M, Aribi-Zouiouche, L. *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 379–383.

Le but de l'élaboration de cette thèse est l'exploration de la chimie fascinante du phosphore. Ceci a permis de contribuer à l'enrichissement du chimiothèque des organophosphorés par des nouvelles structures. Nous avons eu l'opportunité de déceler quelques activités biologiques des nouveaux composés synthétisés pour donner une idée préliminaire sur leurs importances et l'éventuelle application.

A travers les travaux réalisés nous avons pu présenter les différents stades de synthèses d'organophosphorés dans quatre volets innovants.

Dans un premier volet, nous avons développé une voie de synthèse importante qui montre l'effet secondaire de l'enzyme sous l'action de la promiscuité catalytique. Pour réaliser cette nouvelle approche en utilisant la réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields*, nous avons étudié différents paramètres tels que : la nature de lipase, l'effet du solvant, la température et le temps réactionnel qui peuvent influencer sur la promiscuité catalytique lipasique pour obtenir des nouveaux bis α -aminophosphonates diastéréoisomères. L'étude montre que la *Lipase Candida antarctica B (CAL-B)* qui se présente comme un biocatalyseur robuste, capable à promouvoir divers transformations avec une grande efficacité et sélectivité, en obtenant une approche d'un grand intérêt nouvellement développée au laboratoire. Cette approche a été effectuée en obéissant aux quelques critères de la chimie verte. Cette stratégie porte plusieurs avantages:

- Les méthodes de synthèse moins dangereuses.
- Economie d'atomes
- L'utilisation de la catalyse, pilier de la chimie verte
- L'utilisation de solvants et des auxiliaires moins polluants et inoffensifs.
- La dépense énergétique est faible on opérant à des températures ambiantes ou qui ne dépassent pas 70°C.
- L'utilisation d'agents catalytiques sélectifs.
- Une chimie fondamentale plus fiable.

Les composés sont obtenus avec de bons rendements (66-90%), où six d'entre eux sont acquis avec une totale diastéréosélectivité et les autres avec des ratios satisfaisants.

Dans le second volet, nous avons développé une autre nouvelle approche pour la synthèse les mêmes bis α -aminophosphonates en utilisant l'acide phospholonique énantiopur « acide de *Fiaud* », qui est synthétisé auparavant. Cette méthodologie est employée avec succès en la comparant avec d'autres qui emploient des catalyseurs de la même catégorie.

Les résultats montrent que l'acide de Fiaud peut promouvoir la réaction multi-composants en conduisant aux bis α -aminophosphonates avec de bons rendements (63-93%), tels que sept composés sont obtenus avec une totale diastéréosélectivité et avec de bons rapports diastéréosélectives pour le reste des composés. (**Figure 64**)

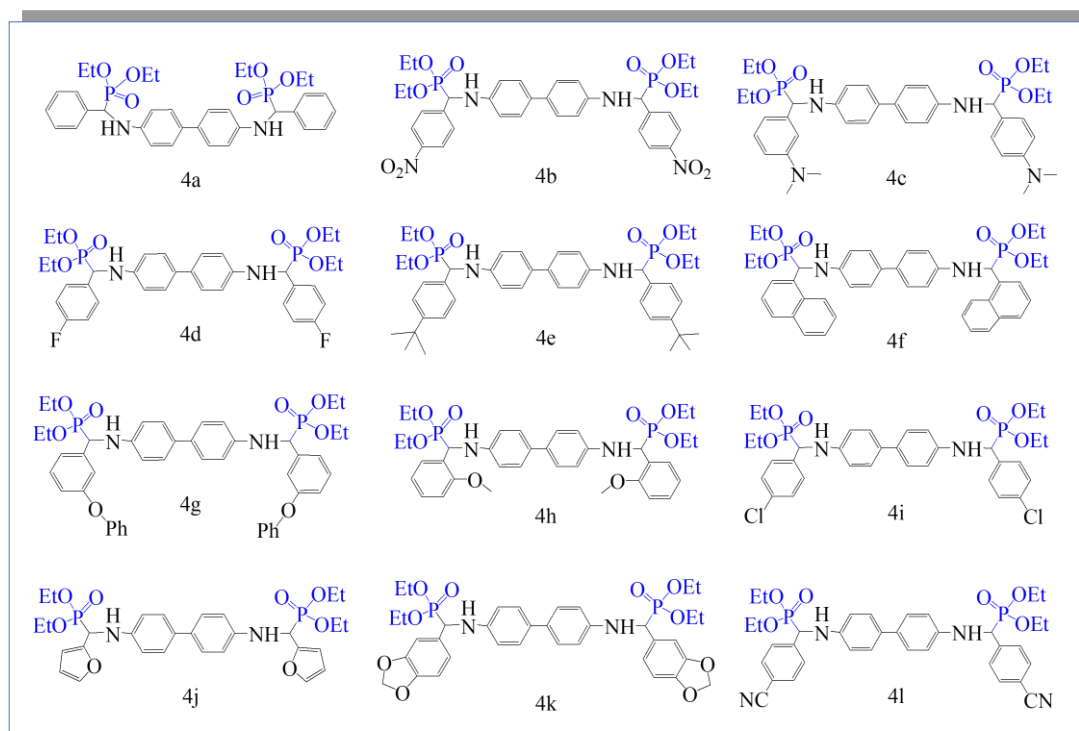


Figure 64 : Les bis α -aminophosphonates synthétisés.

L'évaluation biologique des bis α -aminophosphonates synthétisés montre que tous les composés ont une surprenante activité antifongique. Les produits **4a**, **4b**, **4e**, **4h**, **4l** et **4k** ont inhibé de 67% à 84%, la croissance des champignons phytopathogènes *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL) et *Botrytis cinerea* à une concentration de 0,14 mg/ml, comme ils ont des valeurs d'IC₅₀ inférieure à 0,02 mg/ml. Ces dérivés possèdent aussi un pouvoir antioxydant important surtout pour la réduction des ions ferriques évaluées par le dosage de la phénanthroline, ils sont plus efficaces que les étalons Trolox et l'acide ascorbique. Ces composés ont une faible activité inhibitrice sur l'ACHé et la BChE. D'autre part, ils sont inactifs avec la tyrosinase sauf **4l**, qui a démontré une valeur d'IC₅₀ de 12,11 \pm 0,36 μ g/ml (plus puissant que l'acide kojique).

Au troisième volet, pour la première fois une série de phosphates α -aminophosphonates a été synthétisée en utilisant deux réactions multi-composants les plus célèbres en synthèse organique; la réaction de *Kabachnik-fields* et la réaction d'*Atherton-Todd*.

La première réaction est consacré à la préparation des hydroxy α -aminophosphonates à partir des hydroxy-benzaldéhyde et des anilines différemment substitués par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs, et le diéthylphosphite en présence d'un acide de *Lewis* à température ambiante et sans solvant durant 20 min. La deuxième réaction comprend la phosphorylation des hydroxy α -aminophosphonates synthétisés par l'introduction du motif phosphate. Sachant que ces nouvelles structures n'ont pas été décrites auparavant dans la littérature. (**Figure 65**)

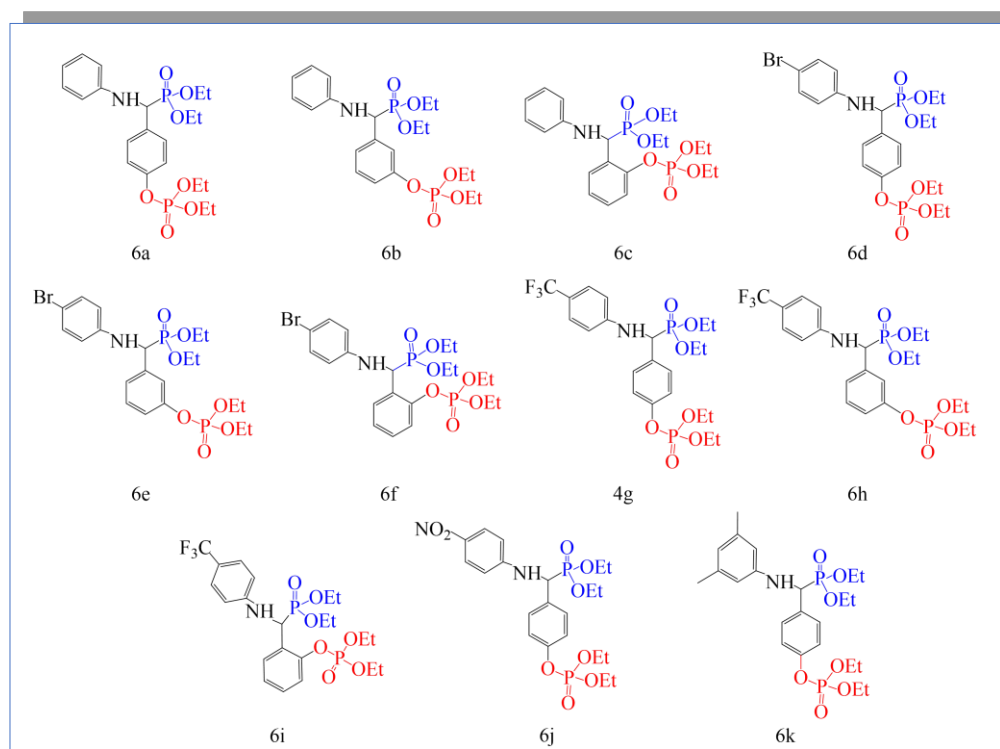


Figure 65 : Les phosphates α -aminophosphonates synthétisés.

L'évaluation biologique des hydroxy α -aminophosphonates et leurs correspondants phosphatés montre que tous les composés ont une activité antifongique intéressante, tels que les produits **4a**, **6a**, **4d**, **6d**, **4j** et **6j** ont inhibé de 68 à 92% la croissance des deux phytopathogènes *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL) et *Botrytis cinerea* à une concentration de 0,14 mg/ml avec des valeurs d'IC₅₀ inférieure à 0.02mg/ml. C'est composés ont montré un pouvoir anti-oxydant intéressant et une faible inhibition de l'AChE et inactif vis-à-vis la BChE. Pour l'inhibition de la tyrosinase, seulement le **6j** a démontré un excellent effet avec une valeur IC₅₀ de 12.11±0.36, qui est mieux que celle du produit de référence.

Le dernier volet est consacré à la synthèse de nouveaux oxydes α -aminophosphine tertiaires chiraux à travers l'utilisation du 1-oxo-1-H-2-c,5-t-diphénylphospholane énantiopur, oxyde de phosphine secondaire (*OPS*) synthétisé auparavant, comme un nucléophile puissant dans la réaction multi-composants de *Kabachnik-Fields* modifiée,

en présence des benzaldéhydes et anilines substitués. La réaction a été réalisée sous les conditions de la chimie verte ; économie d'atome, sans catalyseur, temps de réaction très court, solvant vert, température ambiante et purification par une simple cristallisation. Les OPTs sont obtenus avec d'excellents rendements (96-98%) dans seulement 3 min, sans avoir recours au catalyseur ni au chauffage. De bons rapports diastéréosélectifs sont enregistrés.

(Figure 66)

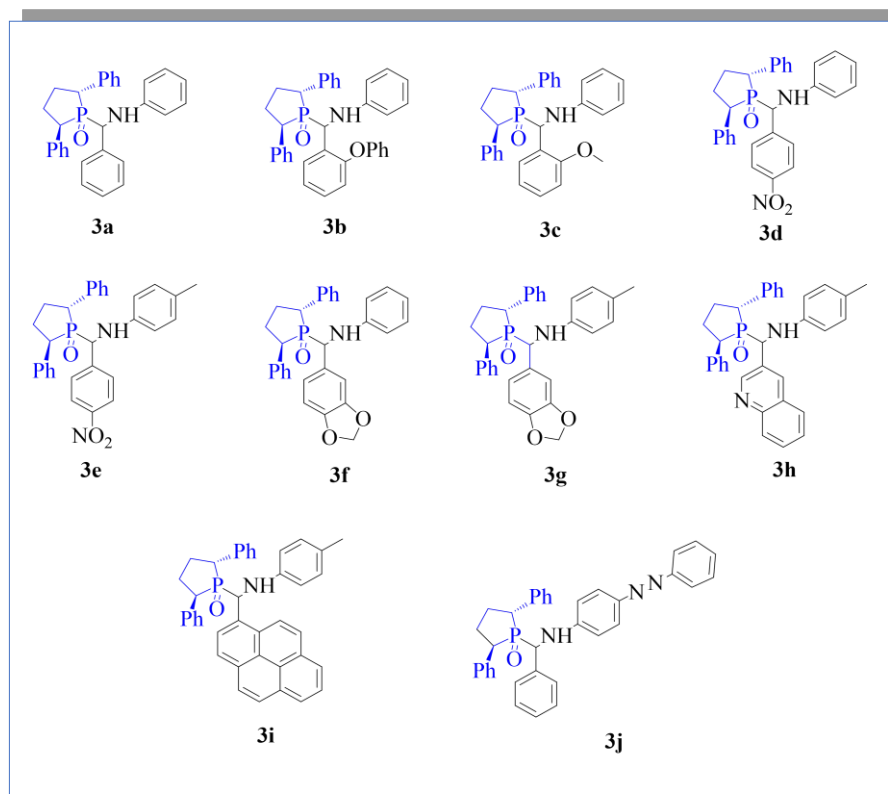


Figure 66 : Les Oxydes phospholoniques chiraux synthétisés

Les deux diastéréoisomères du **4a** ont été séparés par cristallisation dans l'éthanol, l'analyse par diffraction des rayons X monocristallin du principal composé diastéréoisomère détermine la configuration du produit ($2R$, $5R$, $1R$).

▪ perspectives

A la lumière des résultats présentés, nous pouvons envisager quelques orientations, afin d'approfondir et d'améliorer les futures recherches complémentaires des travaux réalisés au cours de cette thèse. Les perspectives proposées sont :

- Opter pour des méthodes efficaces de séparation des diastéréoisomères pour déterminer la configuration des bis α -aminophosphonates.
- Synthèse des complexes des molécules synthétisées pour les utiliser comme ligands avec différents métaux, en particulier les lanthanides et les actinides.
- Valorisation multidisciplinaire dans divers domaines comme inhibiteurs de corrosions, des agents d'extractions de métaux,...etc.
- Evaluation des activités antifongique, antioxydants, et anti-tyrosinase *in vivo* sur des modèles biologiques.
- Des études toxicologiques *in vivo* forment un outil décisif dans l'emploi des composés synthétisés.



*Protocoles
expérimentaux*

❖ Généralité

- **Réactifs et solvants**
- **Produits**

L'ensemble des produits utilisés dans ces travaux sont disponibles sur le marché, ont été puisés des firmes Acros Organics, Alpha Aesar, Janssen, Janssen Chemika et *Sigma-Aldrich*

- **Lipase:**

Les lipases mises en application sont commerciales, libres d'origine animale ou microbienne ou immobilisées sur un support acrylique.

- **Solvants :**

Les solvants utilisés sont distillés avant emploi, souvent purifiés par distillation sous argon sur un complexe « Sodium-benzophénone » pour le THF et l'éther, sur l'hydrure de calcium (CaH₂) pour le toluène, l'hexane et le dichlorométhane (CH₂Cl₂).

- **Appareillages et techniques analytiques**

Les caractéristiques des produits synthétisés ont été déterminées par différentes méthodes analytiques suivantes :

- **Chromatographies:**

La purification des produits est faite par chromatographies sur colonne de silice en utilisant de la silice Merck 60H (35-70µm). Pour les chromatographies surcouche mince (CCM) elles sont réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice Merck (60 F₂₅₄), révélées sous lumière ultraviolette UV ($\lambda = 254$ nm) et par des solutions de ninhydrine, du KMnO₄, ou d'acide phosphomolybdique.

- **Point de fusion :**

Les points de fusion des molécules synthétisées sont déterminés en capillaire à l'aide d'un Fusiomètre Buchi B-545.

- **Pouvoirs rotatoires :**

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été décelé en utilisant un polarimètre MCP 150 d'Anton Paar et Bellingham & Stanley ADS 420.

- **Spectroscopiques de RMN:**

Les spectres RMN du proton sont enregistrés à température ambiante sur des spectromètres Brüker AM 250 à 250,13 MHz, AM 300 à 300,13 MHz ou AM 360 à 360,13 MHz pour 63 MHz, 75 MHz ou 90 MHz respectivement pour le ^{13}C , et 101 et 121 pour le ^{31}P . Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport aux signaux des solvants utilisés et prisent comme référence standard tels que une solution de chloroforme deutérié (CDCl_3) avec le *tétraméthylsilane* (*TSM*). La multiplicité est indiquée par des lettres minuscules selon la notation suivante: *s* (*singulet*), *d* (*doublet*), *t* (*triplet*), *q* (*quadruplet*), (*dd*) *doublet de doublé*, *m* (*multiplet*). Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz (Hz).

- **Spectrométrie de masse :**

Les analyses de spectrométrie de masse ont été prisent sur un spectromètre MicroTOF-Q Bruker en utilisant une analyse d'ionisation par électrospray (ESI). Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire *m/z*.

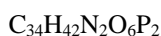
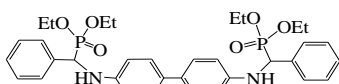
- **Diffraction des rayons X :**

Les données cristallographiques sont recueillies en utilisant un diffractomètre VENTURE PHOTON100 CMOS Bruker avec un rayonnement MoKa de source $\text{I}\mu\text{S}$ Micro-focus.

- ❖ **Synthèse des bis- α -aminophosphonates par promiscuité catalytique lipasique**

- **Mode opératoire générale**

Dans un tube en verre on introduit 2 éq d'aldéhyde aromatique, 1 éq de benzidine et 2 éq de diéthylphosphite en one pot dans 2 ml du THF, on rajoute ensuite 50 mg de la *CAL-B*. Le mélange réactionnel est effectué à 50 °C pendant 30 minutes. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, montrant l'apparition d'un nouveau produit plus polaire que tous les substrats. Le produit est bien révélé à la ninhydrine et KMnO_4 . La lipase ensuite est filtrée et le solvant est évaporé sous vide. Les bis α -aminophosphonates sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères après une cristallisation dans l'hexane et une purification par chromatographie sur del de silice a été utilisée pour séparer les deux diastéréoisomères par un mélange hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30.

■ **Caractéristiques physico-chimiques**

Solide jaune

Mm (g/mol) = 636

Rdt (%) = 90

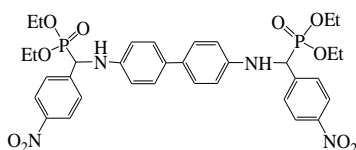
dr (%) = 100

F (°C) = 215.2

 Rf = 0.40 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(phényl) méthylène] bisphosphonate (4a).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (dd, J = 5,6, 3,8 Hz, 4H, H-Ar), 7,38 - 7,17 (m, 10H, H-Ar), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 4,78 (d, J = 24,3 Hz, HCP), 4,24 - 4,02 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,02 - 3,82 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,74 - 3,57 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (91 MHz, CDCl₃) δ 144,89 (d, J = 14,7 Hz), 135,92 (s), 131,42 (s), 128,62 (s), 127,90 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz), 127,10 (s), 114,10 (s), 63,31 (d, J = 6,0 Hz), 56,96 (s), 55,30 (s), 16,32 (dd, J = 22,2, 5,9 Hz). **RMN ³¹P** (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 22,63 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₄H₄₂N₂O₆NaP₂ [M + Na +]: 659,2410; Trouvé 659,2406.


Solide orange

Mm (g/mol) = 726

Rdt (%) = 90

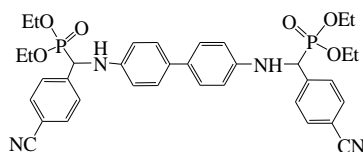
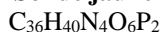
dr (%) = 90/10

F (°C) = 210.5

 Rf = 0.38 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-nitrophényl) méthylène] bisphosphonate (4b).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,66 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 4H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,86 (d, J = 25,1 Hz, 2H), 4,22 - 3,96 (m, 8H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (63 MHz, CDCl₃) δ 144,21 (dd, J = 20,4, 8,9 Hz), 132,16 - 131,84 (m), 128,63 (d, J = 4,7 Hz), 127,31 (s), 123,78 (s), 114,12 (s), 63,63 (dd, J = 15,8, 7,0 Hz), 57,33 (s), 54,98 (s), 16,33 (dd, J = 10,9, 5,7 Hz). **RMN ³¹P** (121 MHz, CDCl₃, 25°C): δ 20,70 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₄H₄₀N₄O₁₀NaP₂ [M + N+]: 749,2111; Trouvé 749,2129.


Solide jaune


Mm (g/mol) = 686

Rdt (%) = 85

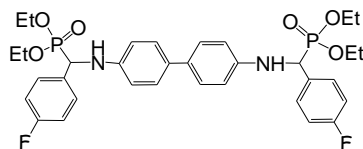
dr (%) = 100

F (°C) = 203.7

 Rf = 0.38 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-cyano-phényl) méthylène] bisphosphonate (4c).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 ° C): δ 7,71 - 7,58 (m, 8H, H-Ar), 7,31 - 7,18 (m, 4H, H-Ar), 6,57 (d, J = 11,0 Hz, 4H, H-Ar), 4,84 (d, J = 22,0 Hz, 4H, HCP + NH), 4,24 - 4,10 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,09 - 3,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,95 - 3,75 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (63 MHz, CDCl₃, 25 ° C): δ 144,42 (d, J³_{C-P} = 14,2 Hz), 142,00, 139,17 (s), 132,38 (s), 131,78 (s), 128,55 (d, J²_{C-P} = 5,1 Hz), 127,27 (s), 114,09 (s), 111,79 (d, J = 3,4 Hz), 111,13 (s), 63,66 (d, J_{C-P} = 14,8 Hz, CO), 63,42 (d, J_{C-P} = 6,7 Hz, CO), 57,38 (s, CN), 55,02 (s, CP), 16,43 (d, J³_{C-P} = 5,7 Hz, CH₃-CH₂-OP), 16,24 (d, J³_{C-P} = 5,5 Hz, CH₃-CH₂-OP). **RMN ³¹P** (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 22,05 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₆H₄₀N₄O₆NaP₂ [M + Na +]: 709,2135; Trouvé 709,2344.


Solide vert

Mm (g/mol) = 627

Rdt (%) = 84

dr (%) = 71/29

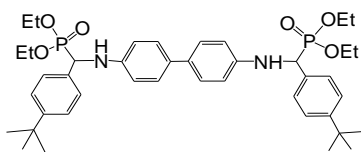
F (°C) = 172,3

 Rf = 0.34 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-fluoro-phényl) méthylène] bisphosphonate (4d).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 ° C) δ 7,56 - 7,40 (m, 4H, H-Ar), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 4H, H-Ar), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H-Ar), 4,79 (d, J = 24,2 Hz, 3H, HCP + NH), 4,25 - 4,07 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,07 - 3,84 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,86 - 3,63 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (63 MHz, CDCl₃): δ 164,44 (s), 160,47 (s), 144,79 (d, J = 15,0 Hz), 131,64 (d, J = 13,2 Hz), 130,13 - 128,79 (m), 127,14 (s), 115,76 (s), 115,42 (s), 114,13 (s), 63,33 (t, J³_{C-P} = 5,7 Hz, CO), 56,69 (s), 54,29 (s), 16,44 (d, J³_{C-P} = 5,4 Hz), 16,24 (d, J³_{C-P} = 5,6 Hz). **RMN ³¹P** (121

MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 21,95 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₄H₄₀N₂O₆NaP₂F₂ [M + Na +]: 625,2221; Trouvé 625,2208.



C₄₂H₅₈N₂O₆P₂

Solide vert

Mm (g/mol) = 748

Rdt (%) = 77

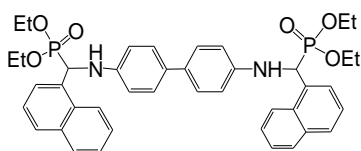
dr (%) = 52/48

F (°C) = 220

Rf = 0.34 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [4- (tert-butyl) phényl] méthylène] bisphosphonate (4e).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,30 (m, 8H, H-Ar), 7,27 - 7,21 (m, 4H, H-Ar), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 4H, H-Ar) , 4,75 (d, J = 24,0 Hz, 2H, HCP), 4,17 - 4,03 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,92 (m, 3H, O-CH₂-CH₃+ NH), 3,66 (m, 3H , O- CH₂-CH₃+ NH), 1,35 - 1,23 (m, 2 H, O-CH₂-CH₃), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ 150,87 (d, J = 2,7 Hz), 145,02 (d, J = 14,5 Hz), 139,17 (s), 132,69 (s), 131,34 (s), 127,46 (d, J = 5,4 Hz), 127,06 (s), 125,47 - 124,98 (m), 114,09 (s), 63,21 (d, J_{C-P} = 6,8 Hz), 56,94 (s), 54,54 (s), 34,52 (s), 31,32 (s) , 16,44 (d, J³_{C-P} = 5,5 Hz), 16,12 (d, J³_{C-P} = 5,7 Hz). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 22,93 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₄₂H₅₈O₆NaN₂P₂ [M + Na +]: 771,3662; Trouvé 771,3696.



C₃₀H₃₈N₂O₆P₂

Mm (g/mol) = 616

Rdt (%) = 69

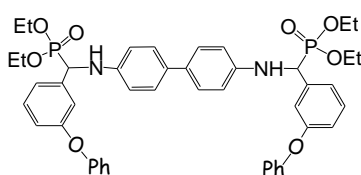
dr (%) = 100

F (°C) = 222,7

Rf = 0.34 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(naphth-1-ylméthylène] bisphosphonate (4f).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 2 H-Ar), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2 H-Ar), 7,87 - 7,74 (m, 4H-Ar), 7,60 (m, J = 20,6, 6,9 Hz , 4H-Ar), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H-Ar), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 4H-Ar), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 5,68 (d, J = 24,0 Hz, 2H), 4,29 - 4,13 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,82 - 3,66 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,29 - 3,12 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 0,75 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ 144,70 (d, J = 14,7 Hz), 139,16 (s), 133,83 (s), 131,54 (dd, J = 16,8, 12,3 Hz), 129,43 - 129,10 (m), 128,78 (d, J = 32,5 Hz), 127,09 (s) , 126,30 (s), 125,87 - 124,10 (m), 122,99 (s), 113,84 (s), 63,30 (dd, J = 10,3, 7,5 Hz), 52,80 (s), 50,37 (s), 16,49 (d, J³_{C-P} = 5,5 Hz), 15,78 (d, J³_{C-P} = 5,6 Hz). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): δ 22,92 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₀H₃₈N₂O₆NaP₂ [M + Na +]: 639,1996; trouvé 639,2006 .



C₃₀H₃₈N₂O₈P₂

Solide beige

Mm (g/mol) = 820

Rdt (%) = 67

dr (%) = 75/25

F (°C) = 184,6

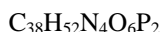
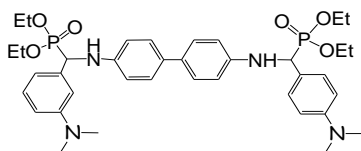
Rf = 0.33 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(3-phénoxy-phényl) méthylène] bisphosphonate (4g).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,23 (m, 13H, H-Ar), 7,19 - 7,05 (m, 3H, H-Ar), 7,01 - 6,90 (m, 6H, H-Ar), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 4,79 (d, J = 24,6 Hz, 4H, HCP + NH), 4,26 - 4,09 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,10 - 3,95 (m , 2H, O-CH₂-CH₃), 3,81 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ 157,21 (d, J = 22,3 Hz), 144,77 (d, J = 8,8 Hz), 139,18 (s), 138,19 (s), 131,57 (s), 129,85 (d, J = 14,1 Hz), 127,11 (s), 123,28 (s), 122,76 (d, J = 5,0 Hz), 119,33 - 117,56 (m), 114,29 (s), 63,39 (d, J_{C-P} = 4,5 Hz), 57,24 (s) , 54,84 (s), 16,36 (dd, J³_{C-P} = 11,7, 5,8 Hz **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 22,22 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₀H₃₈N₂O₈P₂NaP₂ [M + Na +]: 843,2934; Trouvé 843,2938.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-diméthyl-aminophényl)méthylène] bisphosphonate (4h).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 4H, H-Ar), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 4H, H-Ar), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 4H, H-Ar),



Solide orange

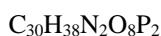
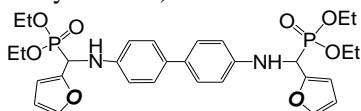
Mm (g/mol) = 722

Rdt (%) = 84

dr (%) = 100

F (°C) = 199,3

Rf = 0,35 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)



Solide brun

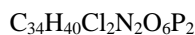
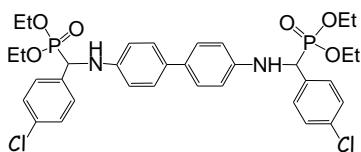
Mm (g/mol) = 616

Rdt (%) = 66

dr (%) = 100

F (°C) = 218,9

Rf = 0,35 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)



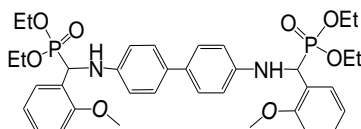
Huile vert

Mm (g/mol) = 704

Rdt (%) = 82

dr (%) = 86/14

Rf = 0,34 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)



Solide orange

Mm (g/mol) = 696

Rdt (%) = 88

dr (%) = 100

F (°C) = 165,6 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Rf = 0,36 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

6,65 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 4,71 (d, J = 20,5 Hz, 4H, HCP + NH), 4,23 - 4,02 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,04 - 3,86 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,78 - 3,58 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 2,94 (s, 12H, N (CH₃)₂), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ 150,20 (s), 145,16 (d, J = 14,7 Hz), 131,30 (s), 128,63 (d, J = 5,3 Hz), 127,03 (s), 123,03 (s), 114,17 (s), 112,57 (s), 63,12 (t, J_{C-P} = 6,4 Hz), 56,70 (s), 54,26 (s), 40,51 (s), 16,42 (dd, J³_{C-P} = 9,8, 5,7 Hz). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 23,51 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₈H₅₂N₄O₆NaP₂ [M + Na⁺]: 745,3254; Trouvé 745,33256.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediy)] bis [(furan-2-ylméthylène) bisphosphonate (4i).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 0,4 Hz, 2H, H-furane), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 4H, H-Ar), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 6,41 (t, J = 3,3 Hz, 2H, H-furane), 6,35 (d, J = 1,8 Hz, 2H, H-furane), 4,93 (d, J = 23,8 Hz, 2H, HCP), 4,26 - 4,14 (m, 4H, O-CH₂-CH₃, O-CH₂-CH₃), 4,12 - 4,00 (m, 3H, O-CH₂-CH₃ + NH), 3,89 (m, 3H, O-CH₂-CH₃ + NH), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (91 MHz, CDCl₃) δ 149,37 (s), 144,71 (d, J = 13,6 Hz), 142,53 (d, J = 2,4 Hz), 131,87 (s), 127,17 (s), 114,23 (s), 110,84 (s), 108,83 (d, J = 6,9 Hz), 63,48 (dd, J_{C-P} = 18,5, 6,7 Hz), 51,19 (s), 49,43 (s), 16,46 (d, J³_{C-P} = 5,3 Hz), 16,30 (d, J³_{C-P} = 5,7 Hz). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 20,13 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₀H₃₈N₂O₈NaP₂ [M + Na⁺]: 639,1996, trouvé 639,2006.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediy)] bis [4-chlorophényl] méthylène] bis phosphonate (4j)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H-Ar), 7,27 - 7,19 (m, 4H, H-Ar), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 4,75 (d, J = 24,4 Hz, 2H, HCP), 4,23 - 4,03 (m, 5H, O-CH₂-CH₃ + NH), 3,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,84 - 3,67 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,72 (d, J = 14,6 Hz), 134,66 (d, J = 2,8 Hz), 133,74 (d, J = 3,9 Hz), 131,60 (s), 129,19 (d, J = 5,3 Hz), 128,81 (d, J = 2,5 Hz), 127,16 (s), 114,14 (s), 63,43 (dd, J_{C-P} = 9,2, 7,1 Hz), 56,64 (s), 54,64 (s), 16,44 (d, J³_{C-P} = 5,7 Hz), 16,25 (d, J_{C-P} = 5,7 Hz). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 21,68 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₄H₄₀Cl₂N₂O₆NaP₂ [M + H⁺]: 727,1630; Trouvé 727,1610.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediy)] bis [2-méthoxy-phényl] méthylène] bis phosphonate (4k).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 9,7 Hz, 2H, H-Ar), 7,27 - 7,18 (m, 6H, H-Ar), 6,90 (dd, J = 12,6, 5,5 Hz, 4H, H-Ar), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H-Ar), 5,39 (d, J = 24,6 Hz, 2H, HCP), 4,25 - 4,09 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,97 - 3,80 (m, 8H, O-CH₂-CH₃), 3,68 - 3,51 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,26 (d, J = 6,1 Hz), 144,93 (s), 131,30 (s), 128,94 (d, J = 2,9 Hz), 128,24 (d, J = 4,6 Hz), 127,02 (s), 124,60 (s), 121,05 (d, J = 2,9 Hz), 113,81 (s), 110,47 (s), 63,09 (dd, J_{C-P} = 6,7, 4,5 Hz), 55,74 (s), 49,16 (s), 47,11 (s), 16,45 (d, J³_{C-P} = 5,8 Hz), 16,11 (d, J³_{C-P} = 5,9 Hz). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C): 8 23,53 ppm.

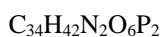
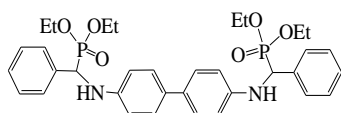
HRMS (ESI) m/z calculé pour $C_{36}H_{46}N_2O_8NaP_2$ [$M + Na +$]: 719,2621; Trouvé 719,2617

❖ Synthèse des bis- α -aminophosphonates organocatalysé par un acide phospholonique

▪ Mode opératoire générale

Dans un tube en verre on introduit 2 éq d'aldéhyde aromatique, 1 éq de benzidine et 2 éq de diéthylphosphite en one pot dans 2 ml du THF, on 10 mole % d'acide de *Fiaud* ((s, s) -1-oxo-1 -hydroxy-2-c, 5-t-diphénylphospholane) dans 2 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est effectué à 70 °C pendant 35 minutes. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, montrant l'apparition d'un nouveau produit plus polaire que tous les substrats. Le produit est bien révélé à la ninhydrine et $KMnO_4$. Le solvant ensuite est évaporé sous vide. Les bis α -aminophosphonates sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères après une cristallisation dans l'hexane et une purification par chromatographie sur del de silice a été utilisée pour séparer les deux diastéréoisomères par un mélange hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30.

▪ Caractéristiques physico-chimiques



Solide jaune

Mm (g/mol) = 636

Rdt (%) = 93

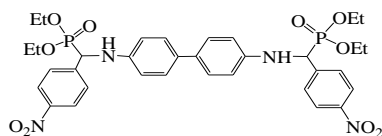
dr (%) = 100

F (°C) = 210

Rf = 0.40 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(phényl) méthylène] bisphosphonate (4a).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 - 7,41 (m, 4H-Ar), 7,29 (m, 10H-Ar), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 4H-Ar), 4,77 (d, J = 24,3 Hz, 2H, HCP + NH), 4,11 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,01 - 3,83 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,77 - 3,55 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (63 MHz, chloroforme-d) δ 144,87 (d, J = 14,7 Hz), 135,88 (s), 131,42 (s), 128,59 (s), 127,82 (d, J = 5,6 Hz), 127,06 (s), 114,09 (s), 63,27 (d, J = 6,9 Hz), 57,31 (d, J = 6,2 Hz), 54,97, 16,41 (d, J = 5,4 Hz), 16,16 (d, J = 6,0 Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, acétone-d₆): δ 22,63 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{34}H_{42}N_2O_6NaP_2$ [$M + Na +$]: 659,2410; Trouvé 659,2399.



Solide orange

Mm (g/mol) = 726

Rdt (%) = 90

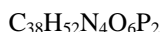
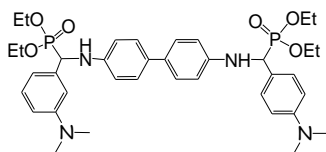
dr (%) = 71/29

F (°C) = 219,5

Rf = 0.38 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-nitrophényl) méthylène] bisphosphonate (4b).

RMN 1H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 4H-Ar), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 4H-Ar), 7,31 - 7,15 (m, 4H-Ar), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 4H-Ar), 4,86 (d, J = 25,1 Hz, 2H, HCP + NH), 4,21 - 4,08 (m, 4H), 4,09 - 3,97 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,95 - 3,80 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, $CDCl_3$) δ 147,68 - 147,55 (m), 144,37, 144,22, 144,00 (d, J = 3,8 Hz), 131,85 (s), 128,64 (d, J = 4,8 Hz), 127,30, 123,79, 114,12, 63,78 (d, J = 7,5 Hz), 63,53 (d, J = 6,7 Hz), 56,92, 55,29, 16,36 (dd, J = 15,4, 5,7 Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 20,71 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{34}H_{40}N_4O_{10}NaP_2$ [$M + Na +$]: 749,2112; Trouvé 749,2127.


Solide orange

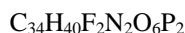
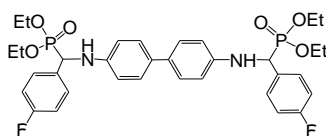
Mm (g/mol) = 722

Rdt (%) = 84

dr (%) = 100

F (°C) = 199,3

Rf = 0.35 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)


Solide brun

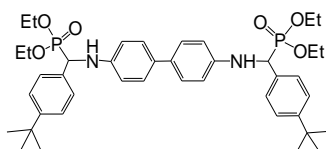
Mm (g/mol) = 627

Rdt (%) = 85

dr (%) = 75/25

F (°C) = 172,3

Rf = 0.34 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)


Solide vert

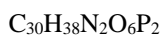
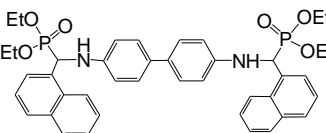
Mm (g/mol) = 748

Rdt (%) = 70

dr (%) = 86/14

F (°C) = 220

Rf = 0.34 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)


Solide brun

Mm (g/mol) = 616

Rdt (%) = 63

dr (%) = 65/35

F (°C) = 222,7

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-diméthyl-aminophényl) méthylène] bisphosphonate (4c).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 4H-Ar), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H-Ar), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H-Ar), 6,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H-Ar), 4,68 (d, $J = 23,4$ Hz, 2H, HCP + NH), 4,20 - 4,02 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,94 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,76 - 3,58 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 2,92 (s, 12H, 2 (CH₃) 2-N-), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 150,10 (s), 145,10 (d, $J = 14,8$ Hz), 139,16 (s), 131,29 (s), 128,59 (d, $J = 5,5$ Hz), 126,99 (s), 123,11 (s), 114,13 (s), 112,60 (s), 63,10 (t, $J_{C-P} = 6,2$ Hz), 56,67 (s), 54,24 (s), 40,52 (s), 16,37 (dd, $J^3_{C-P} = 10,0, 5,8$ Hz). **RMN ^{31}P** (121 MHz, $CDCl_3$, 25 ° C): 8 22,30 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{38}H_{52}N_4O_6NaP_2$ [M + Na +]: 745,3254; Trouvé 745,33257.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-fluorophényl) méthylène] bisphosphonate (4d).

RMN 1H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (m, 4H, H-Ar), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H, H-Ar), 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 4H, H-Ar), 6,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H, H-Ar), 4,75 (d, $J = 24,2$ Hz, 3H, HCP + NH), 4,18 - 4,04 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,02 - 3,90 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,80 - 3,68 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, $CDCl_3$) δ 163,79 (d, $J = 3,0$ Hz), 161,07 (d, $J = 3,9$ Hz), 144,74 (d, $J = 14,8$ Hz), 131,60 (d, $J = 16,7$ Hz), 129,72 - 129,20 (m), 127,14, 115,72, 114,13, 63,34 (t, $J_{C-P} = 6,6$ Hz), 56,29 (s), 54,62 (s), 16,46 (d, $J^3_{C-P} = 5,5$ Hz), 16,26 (d, $J^3_{C-P} = 5,8$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, $CDCl_3$, 25°C): 8 22,26 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{34}H_{40}F_2N_2O_6NaP_2$ [M + Na +]: 695,2222; Trouvé 695,2239.

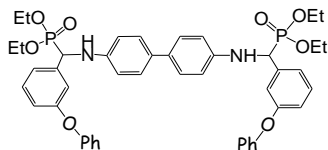
Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [4- (tert-butyl) phényl] méthylène] bisphosphonate (4e).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,31 (m, 8H, H-Ar), 7,30 - 7,21 (m, 4H, H-Ar), 6,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H, H-Ar), 4,76 (d, $J = 23,0$ Hz, 2H, HCP), 4,20 - 4,04 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,95 (m, 3H, O-CH₂-CH₃ + NH), 3,77-3,61 (m, 3H, O-CH₂-CH₃ + NH), 1,39 - 1,25 (m, 25 H, 9 CH₃ + 2 (O-CH₂-CH₃)), 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, chloroforme-d) δ 130,01, 127,46 (d, $J = 5,5$ Hz), 127,03, 126,94 - 126,57 (m), 125,91 - 125,16 (m), 120,52 - 120,25 (m), 114,07, 63,28, 34,51, 31,30, 16,42 (d, $J^3_{C-P} = 5,7$ Hz), 16,11 (d, $J^3_{C-P} = 5,6$ Hz). **RMN ^{31}P** (121 MHz, acétone-d₆): 8 22,52 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{42}H_{58}N_2O_6NaP_2$ [M + Na +]: 771,3662; Trouvé 771,3682.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(naphth-1-ylméthylène)] bisphosphonate (4f).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H-Ar), 7,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H-Ar), 7,79 (dd, $J = 7,7, 2,8$ Hz, 4H-Ar), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H-Ar), 7,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H-Ar), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H-Ar), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H-Ar), 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H-Ar), 5,64 (d, $J = 23,8$ Hz, 2H), 4,18 (p, $J = 7,1$ Hz, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,82 - 3,65 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,31 - 3,14 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 0,74 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, chloroforme-d) δ 145,72, 137,07, 128,69 (d, $J = 16,4$ Hz), 127,59, 126,65, 126,29 (d, $J = 13,9$ Hz), 125,70 (d, $J = 6,3$ Hz), 125,41 (d, $J = 6,5$ Hz), 120,14, 113,88, 63,58 (d, $J = 7,0$ Hz), 63,37 (d, $J = 6,7$ Hz), 24,59, 16,50 (d, $J^3_{C-P} = 5,7$

$R_f = 0.34$ (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)



$C_{30}H_{38}N_2O_8P_2$

Solide jaune

Mm (g/mol) = 820

Rdt (%) = 82

dr (%) = 100

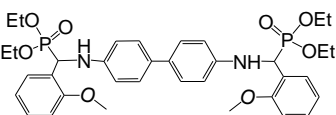
F (°C) = **184,6**

$R_f = 0.33$ (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

(Hz), 15,78 (d, $J^3_{C-P} = 6,1$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 22,72 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{30}H_{38}N_2O_8NaP_2$ [M + Na +]: 759,2723; Trouvé 759,2732.

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(3-phénoxy-phényl) méthylène] bisphosphonate (4g).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,30 (m, 2H, H-Ar), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 4H, H-Ar), 7,27 - 7,20 (m, 5H, H-Ar), 7,15 (m, 2H, H-Ar), 7,11-7,05 (m, 2H, H-Ar), 6,99 - 6,87 (m, 6H, H-Ar), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 4H, H-Ar), 4,76 (d, J = 24,5 Hz, 3H, HCP + NH), 4,24 - 4,07 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,06 - 3,92 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,88 - 3,68 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 157,33 (d, J = 2,5 Hz), 156,98 (s), 144,75 (d, J = 14,6 Hz), 138,11 (s), 131,53 (s), 129,92 (s), 129,69 (s), 127,07 (s), 123,24 (s), 122,70 (d, J = 5,1 Hz), 118,73 (s), 118,49 - 118,09 (m), 114,24 (s), 63,61 - 63,00 (m), 57,20 (s), 54,80 (s), 16,33 (dd, $J^3_{C-P} = 11,9, 5,9$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, acétone-*d*₆) δ 22,20 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{30}H_{38}N_2O_8NaP_2$ [M + Na +]: 843,2935; Trouvé 843,2914.



$C_{36}H_{46}N_2O_8P_2$

Solide orange

Mm (g/mol) = 696

Rdt (%) = 68

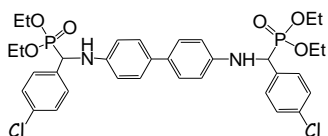
dr (%) = 100

F (°C) = **165,6**

$R_f = 0.36$ (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(2-méthoxy-phényl) méthylène] bisphosphonate (4h).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 - 7,42 (m, 2H-Ar), 7,21 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 6H-Ar), 6,97 - 6,83 (m, 4H-Ar), 6,61 (s, 3H, O-CH₂-CH₃), 5,40 (d, J = 19,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 4,26 - 4,06 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3,93 (s, 6H, OCH₃), 3,92 - 3,79 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,69 - 3,51 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (63 MHz, $CDCl_3$) δ 139,15, 128,90, 128,18, 127,02 (d, J = 7,9 Hz), 121,01, 113,79, 110,46, 63,38 - 62,70 (m), 55,72, 16,43 (d, $J^3_{C-P} = 5,3$ Hz), 16,09 (d, $J^3_{C-P} = 5,8$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, acétone-*d*₆) δ 23,54 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{36}H_{46}N_2O_8NaP_2$ [M + Na +]: 719,2649.



$C_{34}H_{40}Cl_2N_2O_6P_2$

Huile verte

Mm (g/mol) = 704

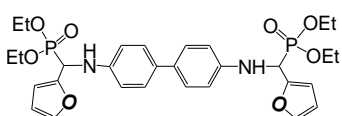
Rdt (%) = 73

dr (%) = 72/28

$R_f = 0.34$ (Hexane/d'acétate d'éthyle: 70/30)

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [4-chlorophényl] méthylène bisphosphonate (4i).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H - Ar), 7,27-7,19 (m, 4H, H - Ar), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 4H, H - Ar), 4,75 (d, J = 24,4 Hz, 2H, HCP), 4,23-4,03 (m, 5H, O-CH₂-CH₃ + NH), 3,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,84-3,67 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, $CDCl_3$) δ 144,65 (d, J = 14,7 Hz), 134,56 (s), 133,74 (d, J = 3,5 Hz), 131,59 (s), 129,14 (d, J = 5,3 Hz), 129,01 - 128,73 (m), 128,65 (s), 127,66 (s), 127,17 (s), 126,78 (s), 114,11 (s), 63,74 - 63,25 (m), 56,44, 54,77, 16,44 (d, $J^3_{C-P} = 5,7$ Hz), 16,26 (d, $J^3_{C-P} = 6,0$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, acétone-*d*₆): δ 21,96 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour $C_{34}H_{40}Cl_2N_2O_6NaP_2$ [M + H +]: 727,1630; Trouvé 727,1610.



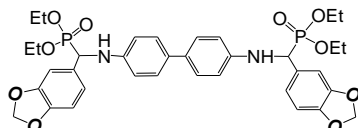
Solide maron
 $C_{30}H_{38}N_2O_8P_2$

Solide brun

Tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(furan-2-ylméthylène) bis phosphonate (4j).

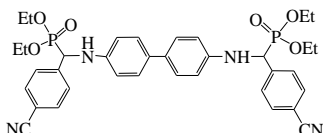
RMN 1H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (t, J = 1,9 Hz, 2H-Ar), 7,33 - 7,29 (m, 4H, H-Ar), 7,26 (s, 4H, H - Ar), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 3,2 Hz, 2H, H-furane), 6,36 - 6,31 (m, 2H, H-furane), 4,91 (d, J = 23,8 Hz, 2H, HCP), 4,26 - 4,13 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,12 - 4,01 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,88 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-

Mm (g/mol) = 616
 Rdt (%) = 90
 dr (%) = 100
 F (°C) = **218,9**
 Rf = 0.35 (Hexane/d'acétate
 d'éthyle: 70/30)



Solide vert

Mm (g/mol) = 686
 Rdt (%) = 90
 dr (%) = 100
 F (°C) = **229,7**
 Rf = 0.35 (Hexane/d'acétate
 d'éthyle: 70/30)



Solide jaune

Mm (g/mol) = 686
 Rdt (%) = 91
 dr (%) = 100
 F (°C) = 203.7
 Rf = 0.32 (Hexane/d'acétate
 d'éthyle: 70/30)

CH₃). **RMN** ¹³C (91 MHz, CDCl₃) δ 149,38, 144,69 (d, J = 13,2 Hz), 142,51, 131,86, 127,16, 114,22, 110,82, 108,82 (d, J = 6,7 Hz), 63,55 (d, J_{C-P} = 7,1 Hz), 63,35 (d, J = 6,7 Hz), 51,20, 49,44, 16,47 (d, J³_{C-P} = 5,3 Hz), 16,31 (d, J³_{C-P} = 5,3 Hz). **RMN** ³¹P (101 MHz, CDCl₃): 8 20,14 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₀H₃₈N₂O₈NaP₂ [M + Na +]: 639,1996; Trouvé 639,1992.

Bisphosphonate de tétraéthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis (benzo [1,3] dioxol-5-ylméthylène) (4k).

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 4H-Ar), 6,97 (t, J = 1,8 Hz, 2H-Ar), 6,96 - 6,93 (m, 1H-Ar), 6,94 - 6,91 (m, 1H-Ar), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H-Ar), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 5,92 (dd, J = 6,1, 1,4 Hz, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,67 (d, J = 24,0 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 4,22 - 4,06 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,06 - 3,90 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,85 - 3,69 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (91 MHz, CDCl₃) δ 148,00, 147,36 (d, J = 2,8 Hz), 144,92, 144,75, 131,48, 129,68 (d, J = 2,0 Hz), 127,10, 121,36 (d, J = 6,3 Hz), 114,12, 108,33, 108,15 (d, J = 4,2 Hz), 63,33 (d, J = 6,9 Hz), 56,65, 54,97, 16,47 (d, J = 5,7 Hz), 16,30 (d, J = 6,0 Hz). **RMN** ³¹P (101 MHz, CDCl₃): 8 22,53 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₆H₄₀N₄O₆P₂NaP₂ [M + Na +]: 747,2206; Trouvé 747,2225.

Tétréthyl [(4,1-phénylène) bis (azanediyl)] bis [(4-cyano-phényl) méthylène] bisphosphonate. (4l)

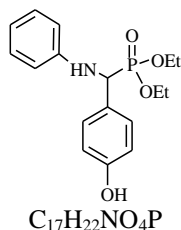
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 ° C) δ 7,71-7,58 (m, 8H, H - Ar), 7,31-7,18 (m, 4H, H - Ar), 6,57 (d, J = 11,0 Hz, 4H, H - Ar), 4,84 (d, J = 22,0 Hz, 4H, HCP + NH), 4,24-4,10 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 4,09-3,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3,95-3,75 (m, O-CH₂-CH₃), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 6H, O-CH₂-CH₃). **RMN** ¹³C (63 MHz, CDCl₃, 25 ° C): d 144,42 (d, J³_{C-P} = 14,2 Hz), 142,00, 139,17 (s), 132,38 (s), 131,78 (s), 128,55 (d, J³_{C-P} = 5,1 Hz), 127,27 (s), 114,09 (s), 111,79 (d, J = 3,4 Hz), 111,13 (s), 63,66 (d, J_{C-P} = 14,8 Hz, C - O), 63,42 (d, J_{C-P} = 6,7 Hz, C - O), 57,38 (s, C-N), 55,02 (s, C - P), 16,43 (d, J³_{C-P} = 5,7 Hz, CH₃-CH₂-O - P), 16,24 (d, J³_{C-P} = 5,5 Hz, CH₃-CH₂-O - P). **RMN** ³¹P (121 MHz, CDCl₃, 25 ° C) 8 22,05 ppm. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₆H₄₀N₄O₆NaP₂ [M + Na +]: 709,2135; trouvé 709,2344.

❖ **Synthèse des hydroxy α-aminophosphonates**

▪ **Mode opératoire générale**

Dans un ballon de 50 ml muni d'un barreau aimant on introduit en *one pot*; 1 éq d'hydroxy benzaldéhyde, 1 éq d'aniline, et 1.2 éq de diéthylphosphite, on rajoute ensuite 5 mol% d'acide de Lewis NiSO₄.6H₂O utilisé comme catalyseur, sans l'ajout de solvant à température ambiante, le milieu réactionnel est mis sous agitation magnétique pendant 20 min. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel traité par une simple extraction par HCl (1N), les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium (MgSO₄), filtrées puis évaporées sous vide. Les hydroxy α-aminophosphonates souhaités sont obtenus après une cristallisation dans l'hexane.

■ Caractéristiques physico-chimiques

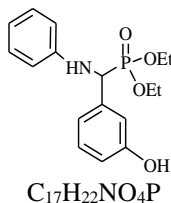


Solide blanc

Mm(g/mol) = 335
 Rdt = 94%
 F (°C) = 110
 Rf = 0.29 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (4-hydroxyphényl) (phénylamino) méthylphosphonate (4a)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.17 (m, 2H, H-Ar), 7.22 – 7.03 (m, 2H, H-Ar), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-Ar), 6.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-Ar), 4.74 (d, $J = 23.7$ Hz, 1H, HCP), 4.30 – 4.04 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 4.08 – 3.91 (m, 3H, -O-CH₂-CH₃), 3.91 – 3.63 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃); **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.54 (d, $J = 3.0$ Hz), 146.23 (d, $J = 14.7$ Hz), 129.16, 128.90 (d, $J = 5.6$ Hz), 125.97 (d, $J = 2.4$ Hz), 118.49, 116.00 (d, $J = 2.4$ Hz), 113.97, 63.56 (dd, $J_{C-P} = 13.2, 7.2$ Hz), 56.32, 54.28, 16.33 (dd, $J^3_{C-P} = 12.7, 5.7$ Hz); **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.78 ppm; **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{17}H_{22}NO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 358.1178; Trouver 358.1171.

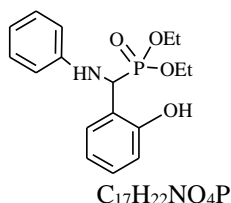


Solide blanc

Mm (g/mol) = 335
 Rdt = 86%
 F (°C) = 108
 Rf = 0.29 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (3-hydroxyphényl) (phénylamino) méthylphosphonate (4b)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.28 (s, 1H, H-Ar), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.18 – 7.06 (m, 2H, H-Ar), 6.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-Ar), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-Ar), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-Ar), 4.74 (d, $J = 24.3$ Hz, 1H, HCP), 4.28 – 4.05 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.93 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.73 – 3.55 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.14, 146.29 (d, $J = 14.6$ Hz), 137.05, 129.71, 129.15, 119.99 (d, $J = 6.3$ Hz), 118.45, 115.64, 114.33 (d, $J = 4.2$ Hz), 113.90, 63.82 (dd, $J_{C-P} = 19.2, 7.1$ Hz), 56.72, 55.04, 16.25 (dd, $J^3_{C-P} = 22.3, 5.8$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.83 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{17}H_{22}NO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 358.1178; Trouver 358.1162.

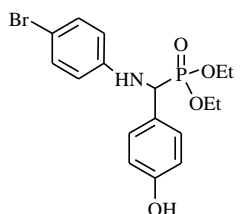


Solide blanc

Mm (g/mol) = 335
 Rdt = 92%
 F (°C) = 112
 Rf = 0.27 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (3-hydroxyphényl) (phénylamino) méthylphosphonate (4c)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.28 (s, 1H, H-Ar), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.18 – 7.06 (m, 2H, H-Ar), 6.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-Ar), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-Ar), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-Ar), 4.74 (d, $J = 24.3$ Hz, 1H, HCP), 4.28 – 4.05 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.93 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.73 – 3.55 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.14, 146.29 (d, $J = 14.6$ Hz), 137.05, 129.71, 129.15, 119.99 (d, $J = 6.3$ Hz), 118.45, 115.64, 114.33 (d, $J = 4.2$ Hz), 113.90, 63.82 (dd, $J_{C-P} = 19.2, 7.1$ Hz), 56.72, 55.04, 16.25 (dd, $J^3_{C-P} = 22.3, 5.8$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.83 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{17}H_{22}NO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 358.1178; Trouver 358.1171.

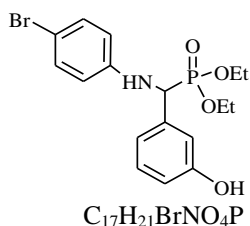


Solide vert

Mm (g/mol) = 431
 Rdt = 86%
 F (°C) = 126
 Rf = 0.28 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (4-hydroxyphényl) (4-bromophénylamino) méthylphosphonate (4d)

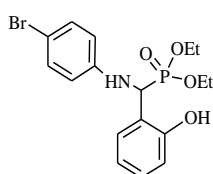
RMN 1H (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.24 – 7.09 (m, 5H, H-Ar), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-Ar), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-Ar), 4.65 (d, $J = 23.8$ Hz, 1H, HCP), 4.21 – 4.02 (m, 2H, -O-CH₂-CH₃), 4.02 – 3.87 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 3.85 – 3.62 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.79, 145.23 (d, $J = 14.9$ Hz), 131.89, 128.90 (d, $J = 5.0$ Hz), 125.35, 115.82 (d, $J = 34.8$ Hz), 110.28, 63.71 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 56.27, 54.23, 16.34 (dd, $J^3_{C-P} = 13.2, 5.4$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.43 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{17}H_{21}BrNO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 436.0283 Trouver : 436.0274



Solide vert
 $C_{17}H_{21}BrNO_4P$
 Mm (g/mol) = 431
 Rdt = 70%
 F (°C) = 130
 Rf = 0.26 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (3-hydroxyphényl) (4-bromophénylamino) méthylphosphonate (4e)

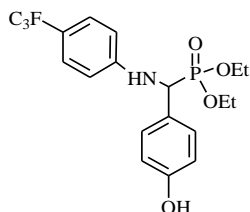
RMN 1H (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.35 – 7.11 (m, 4H, H-Ar), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-Ar), 6.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-Ar), 4.68 (d, $J = 23.9$ Hz, 1H, HCP), 4.30 – 4.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 4.07 – 3.89 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.84 – 3.67 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **^{31}P NMR** (101 MHz, Acetone- d_6) δ 22.47. **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform- d) δ 162.63, 156.52 (d, $J = 2.9$ Hz), 145.12 (d, $J = 14.8$ Hz), 132.39, 131.85, 128.88 (d, $J = 5.5$ Hz), 125.48 (d, $J = 2.0$ Hz), 117.65 – 114.55 (m), 110.30, 63.72 (d, $J_{C-P} = 7.4$ Hz), 56.21, 54.17, 16.27 (dd, $J^3_{C-P} = 13.2, 5.6$ Hz). **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{17}H_{21}BrNO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 436.0283 Trouver : 436.026



Solide vert
 $C_{17}H_{21}BrNO_4P$
 Mm (g/mol) = 431
 Rdt = 77%
 F (°C) = 128
 Rf = 0.25

Diéthyl (2-hydroxyphényl) (4-bromophénylamino) méthylphosphonate (4f)

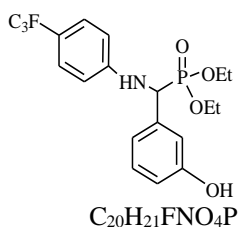
RMN 1H (250 MHz, Chloroform- d) δ 7.33 – 7.04 (m, 4H, H-Ar), 6.98 – 6.77 (m, 3H, H-Ar), 6.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-Ar), 5.07 (d, $J = 23.6$ Hz, 1H, HCP), 4.20 – 4.00 (m, 4H, O-CH₂-CH₃+OH), 3.97 – 3.84 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform- d) δ 155.55 (d, $J = 4.4$ Hz), 145.33 (d, $J = 13.4$ Hz), 131.92, 129.49, 128.79 (d, $J = 5.5$ Hz), 121.20, 120.42, 117.58, 115.77, 110.64, 78.17 – 76.04 (m), 63.85 (dd, $J_{C-P} = 26.2, 6.9$ Hz), 53.52, 51.47, 16.35 (dd, $J^3_{C-P} = 15.4, 5.2$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Chloroform- d) δ 23.57. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{17}H_{22}BrNO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 436.0283 Trouver : 436.0265



Solide maron
 $C_{20}H_{21}FNO_4P$
 Mm (g/mol) = 389
 Rdt = 90 %
 F (°C) = 136
 Rf = 0.27 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (4-hydroxyphényl) (4-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (4g)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 3H, H-Ar + OH), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-Ar), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 4.72 (d, $J = 23.5$ Hz, 1H, HCP), 4.22 – 4.04 (m, 2H-O-CH₂-CH₃), 4.03 – 3.89 (m, 1H-O-CH₂-CH₃), 3.83 – 3.66 (m, 1H-O-CH₂-CH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H-O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform- d) δ 156.71, 148.82 (d, $J = 14.2$ Hz), 128.87 (d, $J = 4.7$ Hz), 126.55, 125.32, 120.34, 119.91, 116.11, 113.13, 63.72 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz), 55.88, 53.83, 16.32 (dd, $J^3_{C-P} = 12.8, 5.3$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone- d_6) δ 22.20 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{20}H_{22}BrNO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 426.1052 Trouver : 426.1032

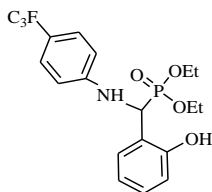


Solide maron
 $C_{20}H_{21}FNO_4P$
 Mm (g/mol) = 389
 Rdt = 85%
 F (°C) = 142
 Rf = 0.27 (Hexane/d'acétate d'éthyle: 60/40)

Diéthyl (4-hydroxyphényl) (3-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (4h)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-Ar) 7.28 – 7.13 (m, 2H, H-Ar), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-Ar), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-Ar), 4.75 (d, $J = 24.1$ Hz, 1H, HCP), 4.26 – 4.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.92 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.69 – 3.45 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform- d) δ 157.43, 148.81 (d, $J = 14.2$ Hz), 136.23, 129.96, 126.50, 120.29, 119.88 (d, $J = 6.0$ Hz), 116.04, 114.12 (d, $J = 4.3$ Hz), 113.01, 64.01 (dd, $J_{C-P} = 40.1, 7.1$ Hz), 56.49, 54.46, 16.20 (dd, $J^3_{C-P} = 20.2, 5.6$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone- d_6) δ 22.32. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{20}H_{22}F_3NO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 426.1052 Trouver : 426.1032

**Diéthyl (2-hydroxyphényl) (2-trifluorométhyl phénylamino)
méthylphosphonate (4i)**


 $C_{20}H_{21}FNO_4P$
Solide maron

Mm (g/mol) = 389

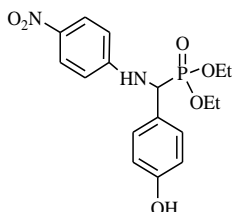
Rdt = 90%

F (°C) = 156

 Rf = 0,29 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 60/40)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.27 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-Ar), 7.19 – 7.11 (m, 1H, H-Ar), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-Ar), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 5.19 (d, J = 23.6 Hz, 1H, HCP), 4.25 – 4.07 (m, 3H, O-CH₂-CH₃), 4.03 – 3.90 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.47 (d, J = 4.7 Hz), 148.91 (d, J = 12.3 Hz), 129.63, 128.76 (d, J = 6.1 Hz), 126.85 – 125.53 (m), 121.20, 120.45 (d, J = 8.2 Hz), 119.96, 117.73, 113.13, 63.91 (dd, J_{C-P} = 26.7, 7.1 Hz), 52.93, 50.88, 16.31 (dd, J^3_{C-P} = 15.4, 5.5 Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 23.31. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{20}H_{22}F_3NO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 426.1052 Trouver : 426.1034

**Diéthyl (4-hydroxyphényl) (4-nitro phénylamino)
méthylphosphonate (4j)**


 $C_{17}H_{21}N_2O_4P$
Solide orange

Mm (g/mol) = 380

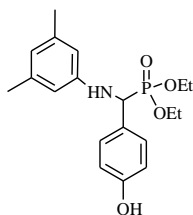
Rdt = 92%

F (°C) = 96

 Rf = 0.26 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 60/40)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.22 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H, H-Ar), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H-Ar), 5.64 (t, J = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.78 (dd, J = 23.4, 7.9 Hz, 1H, HCP), 4.28 – 4.05 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 4.05 – 3.86 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.76 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.37 – 156.43 (m), 151.72 (d, J = 13.2 Hz), 139.04, 128.91 (d, J = 5.1 Hz), 126.08, 116.18, 112.50, 63.91 (dd, J_{C-P} = 19.7, 7.3 Hz), 55.74, 53.69, 16.33 (dd, J^3_{C-P} = 12.9, 5.4 Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 21.31 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $C_{17}H_{21}N_2O_6NaP$ [$M+Na^+$]: 436.0283 Trouver : 436.0256

**Diéthyl (4-hydroxyphényl) (3,5-méthyl phénylamino)
méthylphosphonate (4k)**


 $C_{23}H_{36}NO_4P$
Solide jaune

Mm (g/mol) = 363

Rdt = 88%

F (°C) = 145

 Rf = 0.26 (Hexane/d'acétate
d'éthyle: 60/40)

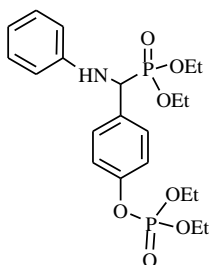
RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 – 7.11 (m, 2H, H-Ar), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 6.35 (s, 1H, H-Ar), 6.25 (s, 2H, H-Ar), 4.70 (d, J = 23.7 Hz, 1H, HCP), 4.21 – 3.96 (m, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.96 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 3.83 – 3.61 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 2.16 (s, 1H, -O-CH₂-CH₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.98 – 152.79 (m), 146.29 (d, J = 14.3 Hz), 138.82, 128.85 (d, J = 5.4 Hz), 126.04, 120.48, 115.98, 111.85, 63.57 (dd, J_{C-P} = 16.9, 7.2 Hz), 56.23, 54.19, 21.46, 16.34 (dd, J^3_{C-P} = 13.5, 5.7 Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.96 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{23}H_{36}NO_4NaP$ [$M+Na^+$]: 426.1052 Trouver : 426.1032

❖ Synthèse des phosphates α -aminophosphonates

▪ Mode opératoire générale

Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimant, on introduit 1 ml de CCl_4 , 1 éq de triéthylphosphite, 1 éq d'hydroxy α -aminophosphonates et 2.5 éq de Et_3N . La réaction est effectuée à 0°C pendant quelques minutes après à température ambiante pendant 30 minutes.. L'avancement de la réaction est suivi par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit un peu moins polaire que l'hydroxy α -aminophosphonates. Les phosphates α -aminophosphonates sont obtenus par chromatographie sur colonne de gel de sélice avec un mélange Hexane/ acétate d'éthyle (60/40).

▪ Caractéristiques physico-chimiques



$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{P}_2$

Solide jaune

Mm (g/mol) = 471

Rdt = 94%

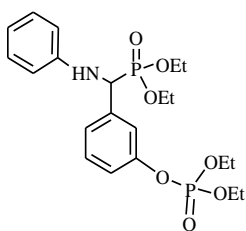
F ($^\circ\text{C}$) = 180

Rf = 0.32

(Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

Diéthyl (4-phosphate phényl) (phénylamino) méthylphosphonate (6a)

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2H, H-Ar), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-Ar), 7.12 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H, H-Ar), 6.78 – 6.65 (m, 1H, H-Ar), 6.58 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 2H, H-Ar), 4.75 (d, $J = 24.2$ Hz, 1H, HCP), 4.31 – 4.07 (m, 6H, -O-CH₂-CH₃), 4.05 – 3.88 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 3.85 – 3.66 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 1.38 – 1.26 (m, 9H, -O-CH₂-CH₃), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.35, 146.10 (d, $J = 14.3$ Hz), 132.61, 129.17, 129.08, 120.21 – 119.99 (m), 118.55, 113.85, 64.58 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 63.30 (t, $J = 6.4$ Hz), 56.47, 54.47, 16.42 (d, $J^3_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 16.13 (dd, $J^3_{\text{C-P}} = 12.8, 6.3$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.14, -6.47ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{NaP}_2$ [$M+\text{Na}^+$]: 494.1467; trouver : 494.1466.



$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{P}_2$

Solide jaune

Mm (g/mol) = 471

Rdt = 86%

F ($^\circ\text{C}$) = 186

Rf = 0.35

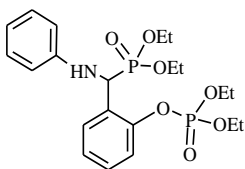
(Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

Diéthyl (3-phosphate phényl) (phénylamino) méthylphosphonate (6b)

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 (m, 4H, H-Ar), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-Ar), 6.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-Ar), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-Ar), 4.77 (d, $J = 24.5$ Hz, 1H, HCP), 4.13 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 4.03 – 3.85 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.86 – 3.66 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.42 – 1.19 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.93 (d, $J = 6.4$ Hz), 146.02 (d, $J = 14.8$ Hz), 138.24, 129.84, 129.16, 124.52 (d, $J = 5.0$ Hz), 119.42 (dd, $J = 14.9, 4.1$ Hz), 118.55, 113.82, 64.66 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 63.80 – 63.12 (m), 56.68, 54.68, 16.41 (d, $J = 5.6$ Hz), 16.12 (dd, $J^3_{\text{C-P}} = 13.9, 6.1$ Hz). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 21.98, -6.59. **HRMS** (ESI) m/z calculer pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{NaP}_2$ [$M+\text{Na}^+$]: 494.1467; trouver : 494.1466.

Diéthyl (2-phosphate phényl) (phénylamino) méthylphosphonate (6c)

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 (m, 4H, H-Ar), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-Ar), 6.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-Ar), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-Ar), 4.77

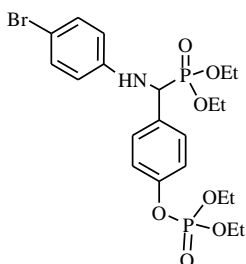

 $C_{21}H_{31}NO_7P_2$
Solide jaune

Mm (g/mol) = 471

Rdt = 92%

F (°C) = 202

Rf = 0.36

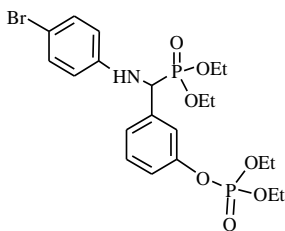
 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

 $C_{21}H_{30}O_7BrNP_2$
Solide vert

Mm (g/mol) = 549

Rdt = 86%

F (°C) = 220

Rf = 0.32

 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

 $C_{21}H_{30}O_7NP_2Br$
Solide vert

Mm (g/mol) = 549

Rdt = 70%

F (°C) = 192

Rf = 0.36

 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

(d, $J = 24.5$ Hz, 1H, HCP), 4.13 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 4.03 – 3.85 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.86 – 3.66 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.42 – 1.19 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.93 (d, $J = 6.4$ Hz), 146.02 (d, $J = 14.8$ Hz), 138.24, 129.84, 129.16, 124.52 (d, $J = 5.0$ Hz), 119.42 (dd, $J = 14.9$, 4.1 Hz), 118.55, 113.82, 64.66 (d, $J_{C-P} = 6.1$ Hz), 63.80 – 63.12 (m), 56.68, 54.68, 16.41 (d, $J = 5.6$ Hz), 16.12 (dd, $J^3_{C-P} = 13.9$, 6.1 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 21.98, -6.59. **HRMS** (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₃₁NO₇NaP₂ [*M*+Na⁺]: 494.1467; trouvé : 494.1466.

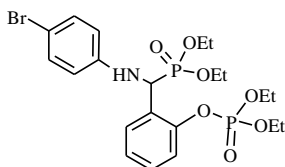
Diéthyl (4- phosphate phényl) (4- bromophénylamino) méthylphosphonate (6d)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H, H-Ar), 6.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 4.68 (d, $J = 24.0$ Hz, 1H, HCP), 4.16 (m, 6H-O-CH₂-CH₃), 4.03 – 3.87 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 3.82 – 3.62 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 1.30 (m, 9H, -O-CH₂-CH₃), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 150.52, 145.14 (d, $J = 14.8$ Hz), 131.97 (d, $J = 11.4$ Hz), 129.07 (d, $J = 5.0$ Hz), 120.19, 115.46, 110.30, 64.63 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 63.69 – 63.02 (m), 56.42, 54.42, 16.43 (d, $J = 5.5$ Hz), 16.14 (dd, $J^3_{C-P} = 12.1$, 6.1 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 21.85, -6.53ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₃₀O₇BrNP₂ [*M* + Na +] 574.0573; Trouvé 574.0533.

Diéthyl (3- phosphate phényl) (4- bromophénylamino) méthylphosphonate (6e)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.26 (m, 4H, H-Ar), 7.20 – 7.12 (m, 2H, H-Ar), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-Ar), 4.99 – 4.84 (m, 1H, HCP), 4.69 (dd, $J = 24.3$, 7.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.03 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 4.03 – 3.87 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.83 – 3.67 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.29 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.30, 150.96, 145.07 (d, $J = 14.8$ Hz), 137.68, 131.82, 129.83 (d, $J = 17.8$ Hz), 124.43 (d, $J = 4.9$ Hz), 119.71, 119.28 (t, $J = 5.1$ Hz), 115.48, 110.36, 64.69 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz), 63.85 – 63.06 (m), 56.72, 54.72, 16.41 (d, $J = 5.5$ Hz), 16.12 (dd, $J^3_{C-P} = 13.4$, 6.0 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 22.41, 21.58. **HRMS** (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₃₀O₇BrNP₂ [*M* + Na +] 574.0573; Trouvé 574.0533.

Diéthyl (2- phosphate phényl) (4- bromophénylamino) méthylphosphonate (6f)


 $C_{21}H_{30}O_7NP_2Br$
Solide vert

Mm (g/mol) = 549

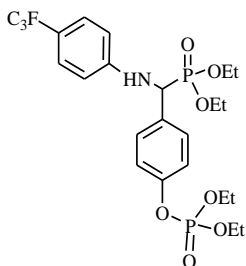
Rdt = 77%

F (°C) = 232

 $R_f = 0.37$

 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

RMN 1H (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 – 7.38 (m, 2H, H-Ar), 7.32 – 7.21 (m, 1H, H-Ar), 7.15 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H, H-Ar), 6.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-Ar), 5.21 (d, $J = 24.5$ Hz, 1H, HCP), 4.36 – 4.04 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 3.95 – 3.73 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.72 – 3.51 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.41 – 1.25 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (91 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.15, 144.96 (d, $J = 14.3$ Hz), 131.87, 129.27 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.43 (d, $J = 4.2$ Hz), 126.48 (d, $J = 7.5$ Hz), 125.19, 119.08, 115.31, 110.17, 64.85 (t, $J = 6.5$ Hz), 63.64 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 63.16 (d, $J_{C-P} = 6.8$ Hz), 49.75, 48.05, 16.66 – 15.94 (m). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.37, -6.54 ppm. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{21}H_{30}O_7BrNP_2$ [$M + Na$ +] 574.0573; Trouvé 574.0539.


 $C_{22}H_{30}F_3NO_7P_2$
Solide jaune

Mm (g/mol) = 525

Rdt = 90 %

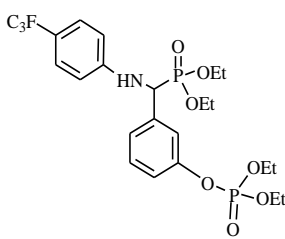
F (°C) = 186

 $R_f = 0.35$

 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

Diéthyl (4- phosphate phényl) (4-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (6g)

RMN 1H (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 2H, H-Ar), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-Ar), 6.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 4.77 (d, $J = 24.2$ Hz, 1H, HCP), 4.29 – 4.05 (m, 7H, -O-CH₂-CH₃+NH), 4.03 – 3.85 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 3.82 – 3.65 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 1.34 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H, -O-CH₂-CH₃), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 148.92, 148.63, 131.81 (d, $J = 3.1$ Hz), 129.04 (d, $J = 5.4$ Hz), 126.53 (q, $J = 3.8$ Hz), 120.28 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz), 113.09, 64.62 (d, $J = 6.2$ Hz), 63.48 (dd, $J_{C-P} = 8.8, 7.1$ Hz), 56.29, 53.87, 16.53 – 15.86 (m). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 21.59, -6.50. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{22}H_{30}F_3NNaO_7P$ [$M + Na$ +]; 562.1341; Trouvé 562.1314


 $C_{22}H_{30}F_3NO_7P_2$
Solide jaune

Mm (g/mol) = 525

Rdt = 86%

F (°C) = 181

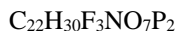
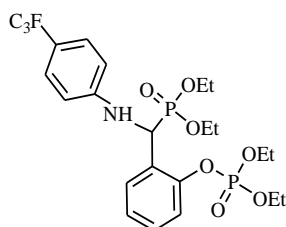
 $R_f = 0.34$

 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
60/40)

Diéthyl (4- phosphate phényl) (3-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (6h)

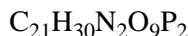
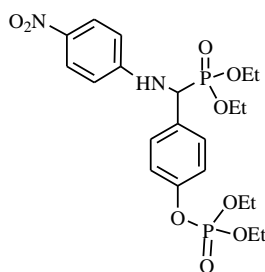
RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.32 (m, 5H, H-Ar), 7.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-Ar), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 4.79 (d, $J = 24.5$ Hz, 1H, HCP), 4.29 – 4.05 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 3.98 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.83 – 3.68 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.29 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 151.01, 148.81, 137.43, 130.05, 126.51, 124.39, 119.57 (d, $J = 45.4$ Hz), 113.09, 64.70 (d, $J = 5.9$ Hz), 63.66 (dd, $J_{C-P} = 12.1, 7.2$ Hz), 56.29, 54.29, 16.93 – 15.18 (m). **RMN ^{31}P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 21.26, -6.59. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{22}H_{30}F_3NNaO_7P$ [$M + Na$ +]; 562.1341; Trouvé 562.1323.

Diéthyl (2- phosphate phényl) (2-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (6i)


Solide jaune

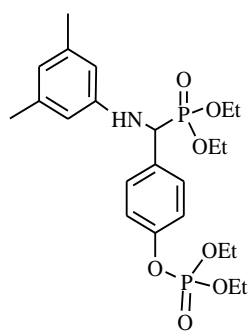
Mm (g/mol) = 525
 Rdt = 90%
 F (°C) = 186
 Rf = 0.33
 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
 60/40)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.30 (dd, *J* = 15.4, 5.4 Hz, 3H, H-Ar), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 5.51 – 5.11 (m, 2H, NH+HCP), 4.40 – 4.06 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3.91 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.73 – 3.51 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.53 – 1.25 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (91 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.13 (t, *J* = 6.4 Hz), 148.69 (d, *J* = 13.8 Hz), 129.39 (d, *J* = 2.2 Hz), 128.45 (d, *J* = 4.1 Hz), 126.62 – 126.17 (m), 125.21, 120.06, 119.70, 119.19, 112.90, 64.88 (t, *J*_{C-P} = 6.0 Hz), 63.75 (d, *J*_{C-P} = 7.0 Hz), 63.13 (d, *J*_{C-P} = 6.9 Hz), 49.43, 47.73, 16.28 (dd, *J*_{C-P} = 24.6, 5.6 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.08, -6.46 ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* calculé pour C₂₂H₃₀F₃NNaO₇P [M + Na +]; 562.1341; Trouvé 562.1316.


Diéthyl (4- phosphate phényl) (4-nitro phénylamino) méthylphosphonate (6j)

Solide orange
 Mm (g/mol) = 516
 Rdt = 92%
 F (°C) = 194
 Rf = 0.37
 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
 60/40)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 3H, H-Ar), 7.31 – 7.10 (m, 2H, H-Ar), 6.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-Ar), 5.87 – 5.65 (m, 1H, NH), 4.79 (dd, *J* = 23.9, 7.4 Hz, 1H, HCP), 4.29 – 4.05 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 3.96 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 3.77 – 3.62 (m, 1H, O-CH₂-CH₃), 1.32 (m, 9H, O-CH₂-CH₃), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 151.57 (d, *J* = 13.2 Hz), 150.80, 139.18, 131.13, 129.03 (d, *J* = 4.7 Hz), 126.07, 120.45, 112.45, 64.70 (d, *J* = 5.6 Hz), 63.67 (dd, *J*_{C-P} = 29.7, 7.1 Hz), 55.91, 53.90, 16.77 – 15.70 (m). **RMN ³¹P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 20.85, -6.54 ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₂₈N₂NaO₉P [M + Na +]



Solide blanc
 Mm (g/mol) = 499
 Rdt = 88%
 F (°C) = 196
 Rf = 0.38
 (Hexane/d'acétate d'éthyle:
 60/40)

Diéthyl (4- phosphate phényl) (3,5-méthyl phénylamino) méthylphosphonate (6k)

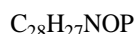
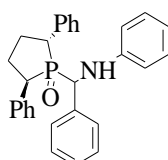
RMN ¹H (250 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.36 (s, 1H, H-Ar), 6.20 (s, 2H, H-Ar), 4.73 (d, *J* = 24.3 Hz, 1H, HCP), 4.31 – 4.02 (m, 6H, -O-CH₂-CH₃), 3.96 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 3.74 (m, 1H, -O-CH₂-CH₃), 2.16 (s, 6H, CH₃-Ar), 1.46 – 1.22 (m, 9H, -O-CH₂-CH₃), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 146.15 (d, *J* = 14.1 Hz), 138.86, 132.84, 129.08 (d, *J* = 5.4 Hz), 120.55, 120.46 – 119.40 (m), 111.70, 64.59 (d, *J* = 6.1 Hz), 63.28 (dd, *J*_{C-P} = 12.3, 7.0 Hz), 56.35, 54.34, 16.42 (d, *J* = 5.7 Hz), 16.13 (dd, *J*_{C-P} = 13.3, 6.2 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 22.37, -6.50 ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* calculé pour C₂₃H₃₅NNaO₇P₂ [M + Na +] 522.1780; Trouvé 522.1780

❖ Synthèse des oxydes de phosphine tertiaires

▪ Mode opératoire générale

Dans un ballon de 50 ml muni d'un barreau aimant on introduit en *one-pot*; 1 éq d'aldéhyde aromatique, 1 éq d'aniline, et 1 éq du 1-r-oxo-2-c,5-t-diphénylphospholane avec 1 ml EtOH, sans l'ajout de catalyseur. Le mélange réactionnel est mis sous agitation magnétique à température ambiante durant 5 min. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couches minces (CCM) dans l'Hexane /EtOAc (70/30). A la fin des réactions le MeOH et évaporé. Les 2,5-diphényl-1-oxo-1- (alkylphényle) sont obtenus par recristallisation dans l'hexane.

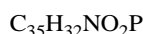
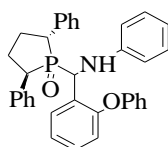
▪ Caractéristiques physico-chimiques



Solide blanc
 Mm (g/mol) = 437
 Rdt (%) = 98
 dr (%) = 60/40
 F (°C) = 249,4
 Rf = 0,88 (Hexane /EtOAc
 70/30)

2,5 diphényl-1-oxo-1- [1-phényl-1- (phénylamino) méthyl] phospholane (3a).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,27 (m, 8HAr), 7,23 (m, 5HAr), 7,14 (s, 9HAr), 7,00 (dt, J = 21,7, 8,1 Hz, 6HAr), 6,91 (d, J = 6,8 Hz, 4HAr), 6,69 (d, J = 5,0 Hz, 3HAr), 6,55 (t, J = J = 7,2 Hz, 1HAr), 6,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H * Ar), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 2HAr), 4,87 (s, 1H, * CH), 4,48 (d, J = 11,1 Hz, 2H, * CH + NH *), 4,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H, H, * CH), 3,88 - 3,54 (m, 2H, H + H *, * CH), 3,35 (m, 1H, * CH *), 3,05 - 2,88 (m, 1H, * CH), 2,70 - 2,37 (m, 4H, CH₂, 2H + 2H *), 2,41 - 2,04 (m, 4H, CH₂, 2H + 2H *). **RMN ¹³C** (91 MHz, CDCl₃) δ 145,88 *, 145,52 (d, *J*³_{C-P} = 10,4 Hz), 136,47, 135,28 *, 135,20 (d, *J*²_{C-P} = 5,9 Hz), 134,90 (d, *J*²_{C-P} = 3,6 Hz), 134,80 *, 134,72, 129,38 (d, J = 5,0 Hz), 129,09, 128,81 (d, J = 5,2 Hz), 128,69, 128,49, 128,39 (d, J = 4,4 Hz), 128,20, 127,88, 127,37, 127,21, 127,09, 126,84, 126,80 (d, J = 4,2 Hz), 126,62, 118,48, 117,48, 113,58, 112,98, 57,36 * (d, *J*_{C-P} = 66,0 Hz), 54,85 (d, *J*_{C-P} = 61,1 Hz), 50,15 (CP), 49,52 (d, *J*_{C-P} = 4,8 Hz), 45,46 * (CP), 43,73 (d, *J*_{C-P} = 59,7 Hz), 32,44 * (d, J = 8,3 Hz), 32,06 (d, J = 8,2 Hz), 27,80 * (d, J = 8,9 Hz), 26,81 (d, J = 9,4 Hz). **RMN ³¹P** (162 MHz, CDCl₃) δ 61,01, 59,52. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₂₉H₂₉NNaOP [M + Na +] 460,1800; Trouvé 460,1778.



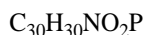
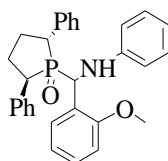
Solide blanc
 Mm (g/mol) = 529
 Rdt (%) = 97
 dr (%) = 76/24
 F (°C) = 221,4
 Rf = 0,89 (Hexane /EtOAc
 70/30)

2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (2-phénoxyphényl) -1- (phénylamino) méthyl] phospholane (3b).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 5HAr), 7,27 (dd, J = 6,3, 2,2 Hz, 6HAr), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 2HAr), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 4HAr), 7,17 (d, J = 4,3 Hz, 2HAr), 7,14 - 7,09 (m, 4HAr), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 2HAr), 7,03 - 6,96 (m, 4HAr), 6,96 - 6,92 (m, 2HAr), 6,93 - 6,86 (m, 6HAr), 6,84 (dd, J = 5,0, 2,4 Hz, 4HAr), 6,80 (d, J = 1,1 Hz, 2HAr), 6,79 - 6,75 (m, 2HAr), 6,75 - 6,64 (m, 2HAr), 6,57 (t, J = 7,3 Hz, 1HAr), 6,36 * (d, J = 7,7 Hz, 2HAr), 6,13 (d, J = 7,7 Hz, 2HAr), 4,78 (s, 1H, NH), 4,42 * (d, J = 11,6 Hz, 1H, * CH), 4,14 (dd, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H, * CH), 3,33 * (m, 1H, * CH), 3,00 (m, 1H, * CH), 2,61 - 2,37 (m, 3H, H + 2H *, CH₂), 2,36 - 2,24 (m, 1H, CH₂), 2,23 - 2,02 (m, 1H, CH₂). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 157,65 (s), 156,63 (s), 145,44 (d, J = 9,9 Hz), 130,09 (d, J = 1,6 Hz), 129,72 (s), 129,40 (d, J = 4,8 Hz), 129,10 (s), 128,95 (d, J = 5,3 Hz), 128,73 (d, J = 2,1 Hz), 128,52 (s), 128,18 (s), 127,01 (d, J = 2,8 Hz), 126,75 (d, J = 10,5 Hz), 123,40 (s), 123,03 (d, J = 10,4 Hz), 118,86 (s), 118,67 - 118,37 (m), 118,16 (d, J = 2,2 Hz), 117,62 (s), 113,06 (s), 55,17 (s), 55,2 * (s), 54,36 (s), 50,30 * (s), 48,98 (s), 44,2 * (s), 43,43 (s), 32,76 (d, J = 8,3 Hz), 26,84 (d, J = 9,3 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, CDCl₃) δ 60,84,

59,88. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{35}H_{32}O_2NPNa$ [$M + Na^+$]: 552,2062; A trouvé. 552.2056.

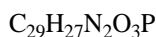
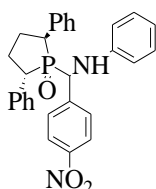
2,5-diphényl-1-oxo-1-[1-(2-méthoxyphényl)-1-(phénylamino) méthyl] phospholane (3c).



Huile brune
Mm (g/mol) = 467
Rdt (%) = 96
dr (%) = 86/14
Rf = 0.85 (Hexane /EtOAc 70/30)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,34 (m, 5H, HAr), 7,30 - 7,22 (m, 1HAr), 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1HAr), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H, HAr), 7,03 (s, 1H), 6,96 (dd, $J = 16,2, 8,0$ Hz, 2H, HAr), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, HAr), 6,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H, HAr), 6,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, HAr), 6,32 * (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, HAr), 4,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H, * CH + NH), 4,05 (s, 3H, O-CH₃), 3,79 - 3,62 (m, 2H, * CH + * CH *), 2,93 (dd, $J = 20,1, 8,3$ Hz, 1H, * CH), 2,48-2,58 (dd, $J = 33,5, 6,2$ Hz, 4H, 2H + 2H *, CH₂), 2,34 - 2,20 (m, 3H, 2H + 1H *, 2 CH₂). **RMN ^{13}C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 156,17 (s, CH₃-O-CAR), 145,54 (s), 135,47 (s), 135,11 (s), 129,11 (s), 128,44 (s), 128,00 (s), 127,66 - 126,78 (m), 126,42 * (d, $J = 18,0$ Hz), 124,92 (s), 121,88 (s), 120,58 * (s), 118,23 * (s), 117,03 (s), 113,56 * (s), 112,57 (s), 110,16 (s), 109,62 * (s), 55,78 (s), 54,68 * (s), 49,83 (s), 46,34 (s), 43,44 (s), 32,95 * (s), 32,22 (s), 26,31 (s), 25,86 * (s). **RMN ^{31}P** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 62,1, 60,5. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{30}H_{30}O_2NPNa$ [$M + Na^+$]: 490,1906; Trouvé 490,1907.

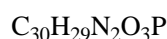
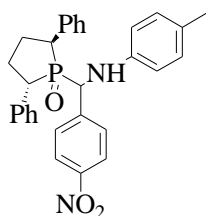
2,5-diphényl-1-oxo-1-[1-(4-nitrophényl)-1-(phénylamino) méthyl] phospholane (3d).



Solide blanc
Mm (g/mol) = 482
Rdt (%) = 96
dr (%) = 58/42
F (°C) = 228,2
Rf = 0.75 (Hexane /EtOAc 70/30)

RMN 1H (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, HAr), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H * Ar), 7,35 (m, 6H, HAr), 7,29 (dd, $J = 5,8, 4,9$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 2HAr), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, HAr), 7,11-7,12 (m, 3H, HAr), 7,04 - 7,08 (m, 5H, HAr), 6,99 * (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, HAr), 6,94 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, HAr), 6,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, CHAR), 6,70 * (t, $J = 7,3$ Hz, 1HAr), 6,60 (t, $J = 7,3$ Hz, 1HAr), 6,35 * (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, HAr), 6,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, HAr), 4,50 * (d, $J = 9,4$ Hz, 1H, NH), 4,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H, HN), 3,89 - 3,58 (m, 2H, * CH + * CH *), 3,37 (m, 1H, * CH), 2,89 (m, 1H, * CH), 2,58 (m, 4H, 1H + 3H *, CH₂), 2,37 - 2,20 (m, 4H, 2H + 2H *, CH₂). **RMN ^{13}C** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 147,56 (s), 146,71 * (s), 145,10 * (s), 144,88 (s), 144,12 (s), 143,20 * (s), 136,29 * (s), 134,91 (s), 134,68 (s), 134,31 * (s), 129,36 (d, $J = 6,7$ Hz), 129,05 (s), 128,90 (s), 128,62 (m), 128,28 (s), 127,35 (d, $J = 7,1$ Hz), 127,01 (d, $J = 8,4$ Hz), 123,65 (s), 122,96 * (s), 119,21 * (s), 118,41 (s), 113,56 * (s), 113,16 (s), 57,19 * (d, $J = 5,5$ Hz), 54,71 (d, $J = 5,8$ Hz), 49,73 (d, $J = 5,4$ Hz), 48,99 * (d, $J = 5,5$ Hz), 46,39 * (d, $J = 4,9$ Hz), 44,47 (d, $J = 6,0$ Hz), 32,70 (s), 32,11 * (s), 27,42 * (s), 27,22 (s). **RMN ^{31}P** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 60,77, 60,43. **HRMS** (ESI) m/z calculé pour $C_{29}H_{27}N_2O_3PNa$ [$M + Na^+$]: 505,1651; Trouvé 505,1647.

2,5-diphényl-1-oxo-1-[1-(4-nitrophényl)-1-(p-toluidyl) méthyl] phospholane (3e).

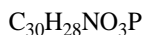
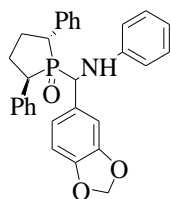


Solide jaune
Mm (g/mol) = 496
Rdt (%) = 97
dr (%) = 52/48
F (°C) = 224,2
Rf = 0.76 (Hexane /EtOAc 70/30)

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2HAr), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 2HAr), 7,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 5HAr), 7,24 (dt, $J = 11,6, 4,4$ Hz, 6HAr), 7,17 - 7,11 (m, 4HAr), 7,08 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H, HAr), 6,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 3H, HAr), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, HAr), 6,28 * (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, HAr), 6,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, HAr), 4,47 * (d, $J = 9,7$ Hz, 1H, NH), 4,36 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, NH), 3,93 - 3,56 (m, 2H, * CH + * CH *), 3,47 - 3,29 (m, 1H, * CH), 3,02 - 2,84 (m, 1H, * CH), 2,73 - 2,54 (m, 2H, H + H *), 2,49 (dd, $J = 10,1, 7,1$ Hz, 2H, H + H *), 2,37 - 2,18 (m, 3H, 2H + H *), 2,16 (s, 3H *), 2,13 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (91 MHz, $CDCl_3$) δ 147,42, 146,58 *, 144,07, 143,34, 142,71 * (d, $J = 10,8$ Hz), 142,48 (d, $J = 10,4$ Hz), 136,35 * (d, $J = 5,4$ Hz), 134,99 (d, $J = 3,3$ Hz), 134,78 (d, $J = 4,8$ Hz), 134,24 * (d, $J = 3,4$ Hz), 129,81, 129,47, 129,10, 128,98 - 128,42 (m), 128,31, 127,93, 127,51 - 127,39 (m), 127,38 - 127,16 (m), 127,07, 123,57, 122,93 *, 113,80 *, 113,42, 57,47 * (d, $J = 63,6$ Hz), 55,06 (d, $J = 60,8$ Hz), 49,65 (d, $J = 55,3$ Hz), 48,94 * (d, $J = 56,0$ Hz), 46,23 * (d, $J = 59,5$ Hz), 44,37 (d, $J = 59,9$ Hz), 32,61 (d, $J = 8,3$ Hz), 32,07 * (d, $J = 7,0$ Hz), 27,33

(d, J = 8,3 Hz), 20,35. **RMN ³¹P** (101 MHz, acétone-d₆) δ 60,60, 60,46. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₀H₂₉O₃N₂PNa [M + Na +]: 519,1808; Trouvé 519,1797.

2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (1-benzo [1,3] dioxol-5-yl-1- (phénylamino) méthyl] phospholane (3f).



solide blanc

Mm (g/mol) = 481

Rdt (%) = 97

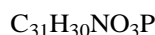
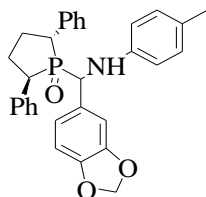
dr (%) = 73/27

F (°C) = 230,8

R_f = 0,77 (Hexane /EtOAc 70/30)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m, 5H, HAr), 7,18 (m, 7H, HAr), 7,13 - 6,97 (m, 2H, HAr), 6,92 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H, HAr), 6,84 (dt, J = 6,9, 1,6 Hz, 2H, HAr), 6,74 - 6,60 (m, 4HAr), 6,56 (t, J = 7,3 Hz, 1H, HAr), 6,44 - 6,33 (m, 2H, HAr), 6,15 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 2H, HAr), 5,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H*, O-CH₂-O), 5,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H*, O-CH₂-O), 4,81 (t, J = 8,3 Hz, 1H, NH), 4,50 - 4,30* (m, 1H, *CH), 4,07 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1H, *CH), 3,85 - 3,62 (m, 2H, *CH + *CH*), 3,39 - 3,26* (m, 1H, *CH), 3,02 - 2,89 (m, 1H, *CH), 2,57 (m, 2H, CH + CH*), 2,50 - 2,40 (m, 2H, CH₂), 2,38 - 2,00 (m, 4H, 2H + 2H*, 2 CH₂). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 148,24, 147,55, 145,63 (dd, J = 23,7, 11,0 Hz), 135,31 (dd, J = 12,5, 4,6 Hz), 130,36, 129,39 (d, J = 4,6 Hz), 129,12, 128,97 - 128,64 (m), 128,49 (d, J = 7,5 Hz), 128,02, 127,25, 127,11-126,79 (m), 126,67, 121,73 (dd, J = 13,0, 5,8 Hz), 118,55*, 117,61, 113,66*, 113,12, 108,69, 108,18, 101,09, 54,86*, 54,02, 50,07*, 49,36, 44,38*, 43,58, 32,51 (d, J = 8,5 Hz), 31,96*, 27,05 (d, J = 9,1 Hz). **RMN ³¹P** (101 MHz, CDCl₃) δ 61,93, 59,50. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₀H₂₈O₃N₂PNa [M + Na +]: 504,1699; Trouvé 504,1685.

2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (benzo [1,3] dioxol-5-yl-1- (p-toluidyl) méthyl] phospholane (4g).



solide blanc

Mm (g/mol) = 495

Rdt (%) = 98

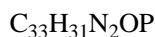
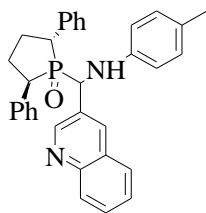
dr (%) = 62/38

F (°C) = 231,4

R_f = 0,76 (Hexane /EtOAc 70/30)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,32 (m, 4HAr), 7,26 - 7,14 (m, 7HAr), 7,12 - 7,02 (m, 1HAr), 6,92 - 6,84 (m, 3HAr), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 2HAr), 6,68 - 6,57 (m, 3HAr), 6,37 (d, J = 6,4 Hz, 2HAr), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1HAr), 6,08 (d, J = 8,4 Hz, 2HAr), 5,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5,83* (d, J = 1,4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 5,80* (d, J = 1,4 Hz, 1H, O-CH₂-O), 4,65 (t, J = 6,8 Hz, 1H, NH), 4,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H, *CH), 4,09* (dd, J = 9,8, 6,9 Hz, 1H, *CH), 3,90 - 3,53 (m, 2H, *CH + *CH*), 3,44 - 3,26 (m, 1H, *CH*), 3,04 - 2,82 (m, 1H, *CH), 2,49 - 2,39 (m, 3H, 2 CH₂, 2H + H*), 2,37 - 2,21 (m, 3H, 2 CH₂, 2H + H*), 2,19* (s, 3H, CH₃), 2,14 (s, 3H, CH₃). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 148,18, 147,47, 147,09, 146,70, 143,31 (dd, J = 28,0, 11,2 Hz), 137,14 - 136,55 (m), 135,51 (d, J = 8,2 Hz), 134,90, 130,40, 129,80 - 129,32 (m), 129,23 - 128,68 (m), 128,46 (d, J = 11,5 Hz), 127,62 - 126,17 (m), 121,62 (d, J = 5,7 Hz), 113,91, 113,41, 108,74 (d, J = 4,9 Hz), 108,69 - 108,50 (m), 108,12, 107,83, 101,04*, 100,73 57,58* (d, J = 67,0 Hz), 54,75 (d, J = 63,2 Hz), 49,37 (dd, J = 61,7, 54,5 Hz), 45,85* (d, J = 58,6 Hz), 43,94 (d, J = 60,2 Hz), 32,53 (d, J = 8,2 Hz), 32,04* (d, J = 8,0 Hz), 27,50* (d, J = 9,6 Hz), 27,18 (d, J = 8,9 Hz), 20,32. **RMN ³¹P** (101 MHz, CDCl₃) δ 61,85, 59,55. **HRMS** (ESI) m / z calculé pour C₃₁H₃₀O₃N₂PNa [M + Na +]: 518,1855; Trouvé 518,1846.

2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (2-quinolin-3-yl) -1- (p-toluidyl) méthyl] phospholane (3h).



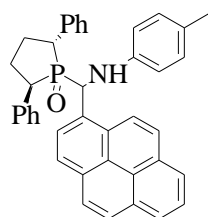
solide beige

Mm (g/mol) = 502

Rdt (%) = 96

RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1HAr), 7,75 (dt, J = 29,0, 9,8 Hz, 4HAr), 7,61 - 7,52 (m, 1HAr), 7,43 (dd, J = 15,7, 8,1 Hz, 3HAr), 7,31 (s, 1HAr), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 3HAr), 7,07 (s, 1HAr), 6,98 (t, J = 7,2 Hz, 2HAr), 6,86 (t, J = 7,5 Hz, 2HAr), 6,79* (d, J = 8,1 Hz, 1HAr), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 2HAr), 6,61* (d, J = 8,0 Hz, 2HAr), 6,18 (d, J = 8,4 Hz, 2HAr), 4,79 (d, J = 48,0 Hz, 2H, NH + NH*), 3,97 - 3,67 (m, 2H, 2*CH), 3,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H, *CH), 2,56 (m, 3H, CH₂, H + 2H*), 2,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₂, H + 2H*), 2,24 (m, 2H, CH₂), 2,15 (s, 3H, CH₃), 2,12 (s, 3H, CH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 157,71, 155,91, 147,33, 137,08 (d, J = 24,3 Hz), 136,41, 135,23, 135,22 - 134,34 (m), 129,24 (d, J = 16,5 Hz), 128,92 -

dr (%) = 73/27
 F (°C) = 171,7
 R_f = 0,80 (Hexane /EtOAc
 70/30)



C₄₀H₃₄NOP

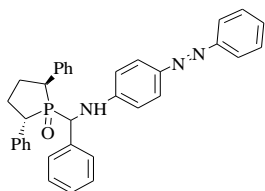
solide vert

Mm (g/mol) = 575
 Rdt (%) = 96
 dr (%) = 73/27
 F (°C) = 193,0
 R_f = 0,83 (Hexane /EtOAc
 70/30)

128,31 (m), 128,12, 127,96 - 127,52 (m), 127,08 (dd, J = 10,7, 5,8 Hz),
 126,43, 121,32, 120,59, 115,58, 113,23, 51,06 *, 50,32 (t, J = 8,0 Hz), 43,72
 * (d, J = 7,9 Hz), 42,88, 33,18 (d, J = 8,0 Hz), 27,38 (d, J = 8,8 Hz), 20,31.
RMN ³¹P (101 MHz, CDCl₃) δ 62,77, 62. 26. **HRMS** (ESI) m / z calculé
 pour C₃₃H₃₁ON₂PNa [M + Na +]: 525,2052; Trouvé 525,2066.

2,5-diphényl-1-oxo-1- [pyrényl-1- (p-toluidyl) méthyl] phospholane (3i).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 3HAr), 8,18-8,13
 (m, 5HAr), 8,08-7,88 (m, J = 7,6 Hz, 10HAr), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1HAr),
 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 2HAr), 7,44 - 7,31 (m, 6HAr), 7,26 - 7,15 (m, 1HAr),
 6,90 - 6,75 (m, 2HAr), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 3HAr), 6,60 - 6,47 (m, 2HAr),
 6,13 (d, J = 6,6 Hz, 2HAr), 5,91 (d, J = 8,2 Hz, 1HAr), 5,30 (d, J = 9,3 Hz,
 1H, * CH), 4,04 - 3,83 (m, 1H, CH), 3,78 - 3,51 (m, 1H, CH), 3,37 - 3,22
 (m, 1H, * CH *), 2,79 - 2,62 (m, 1H, CH₂), 2,54 (m, 2H, CH₂, H + H *),
 2,46 - 2,13 (m, 5H, CH₂, 2H + 3H *), 2,11 (s, 3H, CH₃), 2,06 (s, 3H, CH₃).
RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ 143,21 (d, J = 10,2 Hz), 136,36 - 135,78 (m),
 134,49 (d, J = 16,2 Hz), 131,46, 130,91, 130,43, 130,16, 129,63, 129,12,
 129,07 - 128,89 (m), 128,69, 128,42 (d, J = 6,0 Hz), 128,01 (d, J = 5,4 Hz),
 127,60, 127,19 (d, J = 13,9 Hz), 126,91, 126,60, 126,16 (d, J = 12,9 Hz),
 125,68, 125,01 (d, J = 9,6 Hz), 120,69, 114,26, 113,25, 49,86, 48,97 (d, J =
 5,4 Hz), 44,42, 43,47, 35,17 (d, J = 20,1 Hz), 32,49 (d, J = 8,8 Hz), 26,84
 (d, J = 8,9 Hz), 20,24. **RMN** ³¹P (101 MHz, CDCl₃) δ 63,00, 60,26. **HRMS**
 (ESI) m / z calculé pour C₄₀H₃₄ONPNa [M + Na +]: 598,2270; Trouvé
 598,2251.



C₃₅H₃₂N₃OP

solide orange

Mm (g/mol) = 541
 Rdt (%) = 98
 dr (%) = 79/21
 F (°C) = 239,9
 R_f = 0,70 (Hexane /EtOAc
 70/30)

2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (4-phényldiazényl) -1- (phénylamino) méthyl] phospholane (3j).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,78 (m, 3HAr), 7,73 * (d, J = 8,9 Hz,
 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2HAr), 7,54 - 7,40 (m, 3HAr), 7,46 - 7,33 (m, 4HAr),
 7,35 - 7,22 (m, 5HAr), 7,23 - 7,06 (m, 6HAr), 7,09 - 6,85 (m, 2HAr), 6,81 -
 6,72 * (m, 1HAr), 6,67 - 6,56 (m, 2HAr), 6,51 - 6,39 * (m, 1HAr), 6,28 -
 6,16 (m, 2HAr), 5,39 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 1H, NH), 5,08 * (d, J = 10,1 Hz,
 1H, NH), 4,56 * (t, J = 9,9 Hz, 1H, * CH), 4,20 (dd, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H, *
 CH), 3,90 - 3,64 (m, 2H, * CH + * CH *), 3,31 (m, 1H, * CH *), 3,03 - 2,84
 (m, 1H, * CH), 2,58 (m, 2H, CH₂, H + H *), 2,52 - 2,38 (m, 1H, CH₂), 2,41
 - 2,04 (m, 3H, CH₂, 2H + H *). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152,98,
 148,30 (d, J = 9,6 Hz), 144,98, 135,89, 134,84 (d, J = 5,8 Hz), 134,51 (d, J
 = 4,1 Hz), 130,35 - 129,21 (m), 129,21 - 128,63 (m), 128,63 - 127,55 (m),
 127,29, 126,91 - 126,51 (m), 124,92, 124,51, 122,26 (d, J = 6,6 Hz), 113,09,
 112,65, 54,85, 54,06, 50,22, 49,49, 44,26, 43,47, 32,44 (d, J = 8,4 Hz),
 26,55 (d, J = 10,1 Hz). **RMN** ³¹P (101 MHz, acétone-d₆) δ 61,33, 59,86.
HRMS (ESI) m / z calculé pour C₃₅H₃₂ON₃PNa [M + Na +]: 564,2175;
 Trouvé 564,2168.

■ Analyse par cristallographie aux rayons X

La structure cristalline du composé 2,5 diphényl-1-oxo-1- [1-phényl-1- (phénylamino) méthyl] phospholane (4a) est élucidé à travers les rayons X, après la séparation du mélange diastéréoisomériques par cristallisation dans l'EtOH. La configuration du diastéréoisomères majoritaire est (2*R*, 5*R*, 1*R*).

Le cristal a été monté sur un CryoLoop (Hampton Research) avec Paratone-N (Hampton Research) comme cryoprotecteur, puis flashfrozen dans un courant d'azote-gaz à

100 K. Pour les composés, la température du cristal a été maintenue à la valeur sélectionnée (100K) au moyen d'un dispositif de refroidissement Cryostream de la série NHelix avec une précision de ± 1 K. Les données ont été corrigées pour la polarisation de Lorentz et les effets d'absorption. Les structures ont été résolues par des méthodes directes utilisant SHELXS-97,³⁶⁶ par des techniques des moindres carrés à matrice complète utilisant SHELXL-2018,³⁶⁷ et raffinées contre F2 avec des paramètres de déplacement anisotropes pour tous les atomes non hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur une carte de Fourier par différence et introduits dans les calculs comme un modèle d'équitation avec des paramètres thermiques isotropes. Tous les calculs ont été effectués en utilisant le progiciel cristallographique Crystal Structure WINGX.³⁶⁸ Les paramètres de collecte et de raffinement des données cristallines sont donnés dans le **Tableau 23** de 0,11 (6) dans le groupe spatial triclinique P 1. L'analyse cristallographique a révélé la structure absolue avec un paramètre Flack.³⁶⁹ Le CCDC 1922735 contient les données cristallographiques supplémentaires pour cet article. Ces données peuvent être obtenues gratuitement auprès du Cambridge Crystallographic Data Center via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/Requestastructure>.

³⁶⁶ G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

³⁶⁷ G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr, **2008**, 64, 112-122

³⁶⁸ L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst., **1999**, 32, 837.

³⁶⁹ G. Bernardinelli and H. D. Flack, Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr, **1985**, 41, 500-511.

Tableau 23 : Données cristallographiques et détails de raffinement de la structure.

Compound	V462 ou 4a
Empirical Formula	C ₂₉ H ₂₈ N O P
M_r	437.49
Crystal size, mm ³	0.11 x 0.04 x 0.03
Crystal system	triclinic
Space group	<i>P</i> 1
a, Å	5.7796(7)
b, Å	8.8978(12)
c, Å	11.7106(15)
α , °	109.885(4)
β , °	94.947(4)
γ , °	95.849(4)
Cell volume, Å ³	558.65(12)
Z ; Z'	1 ; 1
T, K	100(1)
F ₀₀₀	232
Radiation type ; wavelength Å	MoK α ; 0.71073
μ , mm ⁻¹	0.146
θ range, °	2.458 - 30.643
Reflection collected	21 759
Reflections unique	6 508
R _{int}	0.1000
GOF	1.026
Refl. obs. ($I > 2\sigma(I)$)	4 606
Parameters	297
wR ₂ (all data)	0.1139
Flack parameter	0.11(6)
R value ($I > 2\sigma(I)$)	0.0597
Largest diff. peak and hole (e ⁻ .Å ⁻³)	0.376 ; -0.394

❖ Modes opératoires d'évaluation biologique

Les activités d'inhibition antioxydant et enzymatique ont été réalisées à l'aide d'un lecteur de microplaques à 96 puits, Perkin Elmer Multimode Plate Reader EnSpire.

▪ Activité antifongique

Tous les phosphates α -aminophosphonates et les bis α -aminophosphonates synthétisés ont été testés pour la détermination de leur activité antifongique par inhibition

de la croissance mycélienne des champignons phytopathogènes *Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici* (FOL) souche 4287 et *Botrytis cinerea*, Selon la méthode de Song.³⁷⁰ Pour cela :

- **Préparation des précultures** : les souches à tester sont cultivées dans des boîtes de pétri contenant de la gélose nutritive (PDA) et incubé pendant 7 jours à 38°C. (Figure 67)

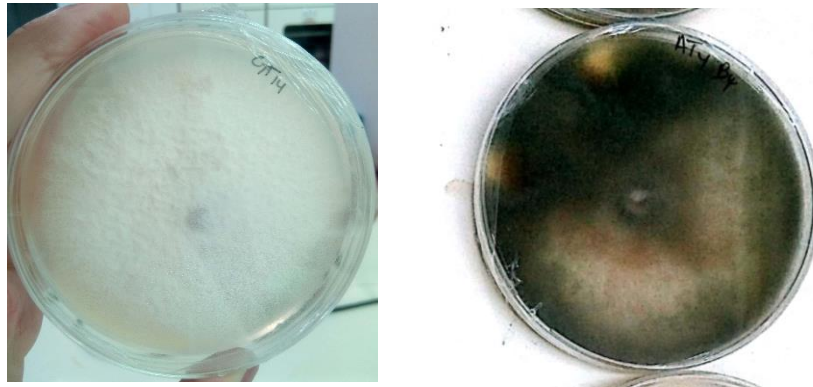


Figure 67 : Des jeunes cultures de (A) *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL) et (B) *Botrytis cinerea*.

- **Préparation des échantillons** : 14 mg de chaque composé a été dissoute dans 1 ml de DMSO et ajoutés à 100 ml de milieu PDA à 60 °C pour avoir une concentration finale de 0,14 mg / ml dans le mélange qui a été distribué dans quatre boîtes de Pétri. (Figure 68)



Figure 68 : Ecoulement du PDA contenant les composés a testés.

³⁷⁰ Song, W.; Zhou, L.; Yang, C.; Cao, X.; Zhang, L.; Liu, X. *Crop. Protect.* **2004**, 23, 243–247.

- **Préparation des disques** : des disques de 5 mm de diamètre a été prélevé d'une jeune culture fongique. (*Figure 69*)

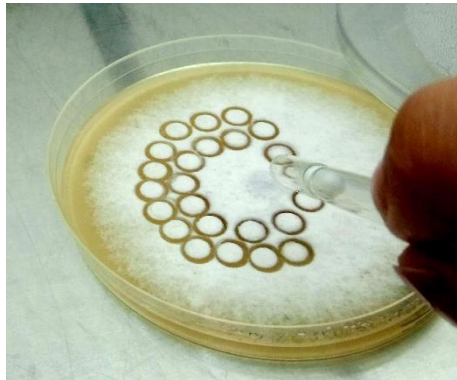


Figure 69 : Préparation des disques.

- **Préparation du test** : Les disques préparés sont placés au centre des boîtes de Pétri contenant le milieu de culture et les composés a testés.
- **Préparation contrôle positif (témoin positif)** : Dans des boites de pétri contenant du PDA et 1ml du DMSO uniquement, on place des disques préparés contenant les champignons.
- **Préparation contrôle négatif (témoin négatif)** : ce sont des boites de pétri contenant que du PDA et 1ml du DMSO.
- **L'incubation** : Toutes les boîtes de Pétri du test, du contrôle positif et négatif sont maintenue à 28°C pendant 7 jours.
- **La lecture** : A la fin de l'incubation une mesure de la croissance radiale des colonies fongiques à l'échelle millimétrique.

La capacité d'inhibition de la croissance a été calculée comme décrit dans le travail de Dennis et Webster,³⁷¹ par la formule suivante :

$$\text{Inhibition fongique (\%)} = \frac{C - T}{C} * 100$$

C : croissance radiale de l'agent phytopathogènes en (mm) sur milieu PDA avec DMSO (contrôle positif).

T : la croissance radiale de l'agent phytopathogènes sur milieu PDA contenant le composant testé.

- **Détermination d'IC₅₀**

Afin d'identifier la IC₅₀ des composés testés a été mesuré par la même procédure avec des plusieurs dilutions (0,14 / 0,12 / 0,10 / 0,08 / 0,06 / 0,04 / 0,02 mg / ml). L'IC₅₀ a été calculé par une régression linéaire des courbes représentant le taux d'inhibition par apport aux concentrations.

³⁷¹ Dennis, C.; Webster, J.; *Br. mycol. Soc.* **1971**, 57 (3), 363–369.

▪ **Protocole générale d'activités antioxydants et d'inhibition enzymatique**

Les tests d'activité antioxydant et ceux de l'inhibition enzymatique ont été effectués pour les composés ayant une activité antifongique la plus élevée. Les tests suivants représentent des méthodes spectrophotométriques adaptées au lecteur de microplaques multimode à 96-puits selon la procédure générale suivante :

- **préparation des échantillons** : Une gamme des microdilutions est préparée pour chaque composé dans le MeOH.
- **préparation du test** : les échantillons à différentes concentrations avec les réactifs et les substrats correspondants à chaque test sont introduits dans un puits de la microplaque avec les quantités et les concentrations adéquates. Tous les tests ont été effectués en trois répétitions parallèles.
- **Le contrôle négatif** : dans les puits sont introduits tous les réactifs et les substrats correspondant au test sans l'addition de l'échantillon.
- **la répartition des microplaques** : La microplaque est divisée de manière que quatre produits (P1-4) peuvent être testés avec trois répétitions à sept dilutions (C1-7) en présence du témoin (contrôle), comme il est illustré dans la **Figure 70**.

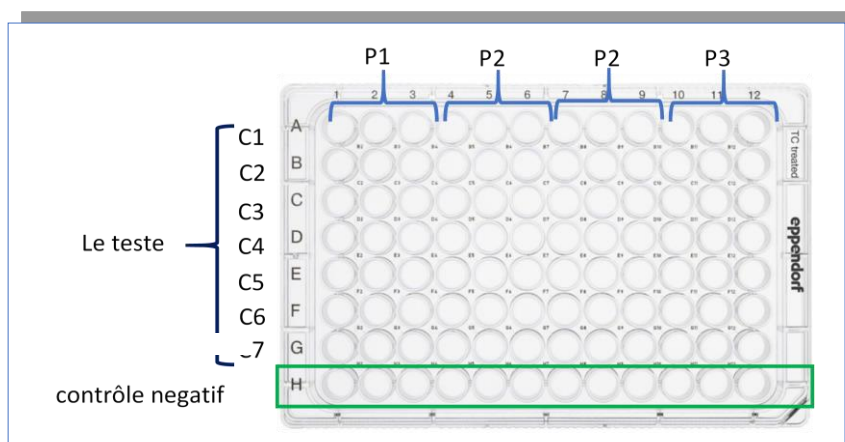


Figure 70 : Répartition de la microplaque pour les différents tests.

- **La lecture** : l'absorbance a été définie en utilisant un lecteur de plaque multimode.
- **calcul du taux d'inhibition** : Le taux d'inhibition a été calculé selon la formule suivante :

$$Inhibition \% = \left(\frac{A_0 - A_1}{A_0} \right) * 100$$

A₀: control absorbance negative.
 A₁: absorbance de l'échantillon.

- **Identification d'IC₅₀** : Les valeurs d'IC₅₀ sont calculées par régression linéaire.

▪ **Activité antioxydant**

La structures complexes des composés étudiés et la nature des interactions dans l'effet antioxydant, implique l'étude de cet effet selon différentes méthodes pour avoir des résultats plus fiables. A fin, d'élucider la capacité antioxydant de nos dérivés phosphores, cinq des différentes méthodes spectrophotométries complémentaires efficaces ont été mises en œuvre.

a) **Activité de piégeage des radicaux ABTS**

Le radical ABTS a été généré par l'oxydation de 2 mM d'ABTS avec du persulfate de potassium 2,45 mM (K₂S₂O₈). La solution résultante a été mélangée avec l'échantillon et l'absorbance a été mesurée à 734 nm.³⁷²

b) **Activité de piégeage du radical DPPH**

L'activité de piégeage du DPPH a été évaluée suivant la méthode décrite par Blois.³⁷³ En bref, une solution de DPPH 1 mM a été ajoutée à des échantillons à différentes concentrations et l'absorbance a été mesurée à 517 nm.

c) **Dosage de la phenanthroline (Phen assay)**

La réduction des ions fer a été évaluée par le dosage de la phenanthroline comme indiqué dans la littérature.³⁷⁴ Le mélange réactionnel contient l'échantillon, 0,2% de FeCl₃ et 0,5% de phenanthroline. L'absorbance a été lue à 510 nm.

d) **Capacité antioxydant réductrice cuivrique (CUPRAC assay)**

La réduction des ions cuivre a été étudiée par la réduction de la réduction du complexe cuivre (II) néocuproïne (2,9-diméthyl-1,10-phénanthroline) en complexe coloré cuivre (I) – neocuproïne.³⁷⁵ 10 mM CuCl₂, 7,5 La néocuproïne mM et 1M CH₃COONH₄ ont été mélangés avec des échantillons dans une microplaque et l'absorbance a été lue à 450 nm.

e) **Activité de piégeage des radicaux galvinoxyl (GOR assay)**

³⁷² Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Biol. Med.* **1999**, 26- 1231–1237.

³⁷³ Blois, M. S. *Nature*. **1958**, 4617 (181), 1119-1200.

³⁷⁴ Szydłowska-Czerniaka, A.; Dianoczki, C.; Recser, K.; Karlovits, G.; Szlyk, E. *Talanta*. **2008**, 76, 899-905.

³⁷⁵ Apak, R.; Guclu, K.; Ozyurek, M.; Karademir, S. E.; Agric, J. *Food. Chem.* 2004, 52, 7970–7981.

La réduction du radical Galvinoxyl a été déterminée comme décrit par *Noguchi*,³⁷⁶ ou 0,1 mM de radical Galvinoxyl a été ajouté aux échantillons, l'absorbance a été mesurée à 428 nm.

▪ Activité d'inhibition enzymatique

a) Inhibition des anticholinestérasés

L'activité anticholinestérasés des composés a été étudiée selon la méthode colorimétrique d'Ellman.³⁷⁷ En utilisant l'AChE d'*Electrophorus electricus* (anguille-AChE) et la butyrylcholinestérase de sérum de cheval (eqBChE).

Le mélange de 150 μ L de tampon phosphate de sodium 100 mM (pH= 8,0), 10 μ L de l'échantillon, 20 μ L de solution AChE ($5,32 \times 10^{-3}$ U) ou BChE ($6,85 \times 10^{-3}$ U) ont été incubé à 25°C pendant 15 mn. Après, 10 μ L du substrat DTNB (0,5 mM), 10 μ L d'iodure d'acétylthiocholine (0,71 mM) ou 10 μ L de chlorure de butyrylthiocholine (0,2 mM) ont été ajoutés et on effectue une première lecture à 412 nm en utilisant un lecteur de plaque multimode.

b) Inhibition de la tyrosinase

L'effet inhibiteur des composés sélectionnés sur la tyrosinase a été déterminé selon la méthode décrite par *Deveciet al.*³⁷⁸ Le milieu réactionnel contient 150 μ l du tampon phosphate 100 mM (pH 6,8), 10 μ L des échantillons à différentes concentrations, 20 μ l de tyrosinase dans 150 U/ml le mélange est incubé durant 10 min à 37 °C. Après 20 μ L de L-DOPA à 5 mM, et est incubé pour 10 min à 37 °C. L'absorbance a été lue à 475 nm.

❖ Analyse statistique

Les valeurs IC₅₀ et A_{0.50} pour tous les tests sont rapportées sous forme de valeurs moyennes \pm SD de trois mesures pour différentes concentrations. Ils sont calculés par analyse de régression linéaire, puis étudiés avec une analyse unidirectionnelle de la variance ANOVA suivie du test de comparaison multiple de Tukey pour détecter les différences significatives ($p < 0,05$) à l'aide du logiciel de prisme Graphpad (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA).

³⁷⁶ Shi, H.; Noguchi, N.; *Methods Enzymol.* 2001, 335:157-66.

³⁷⁷ Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V. Jr.; Featherstone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**,7,88–95.

³⁷⁸ Deveci, E. ; Tel-Çayan, G. M. ; Duru, E. *Int. J. Food. Prop.* 2018, 21 (1), 771–783.



Annexes

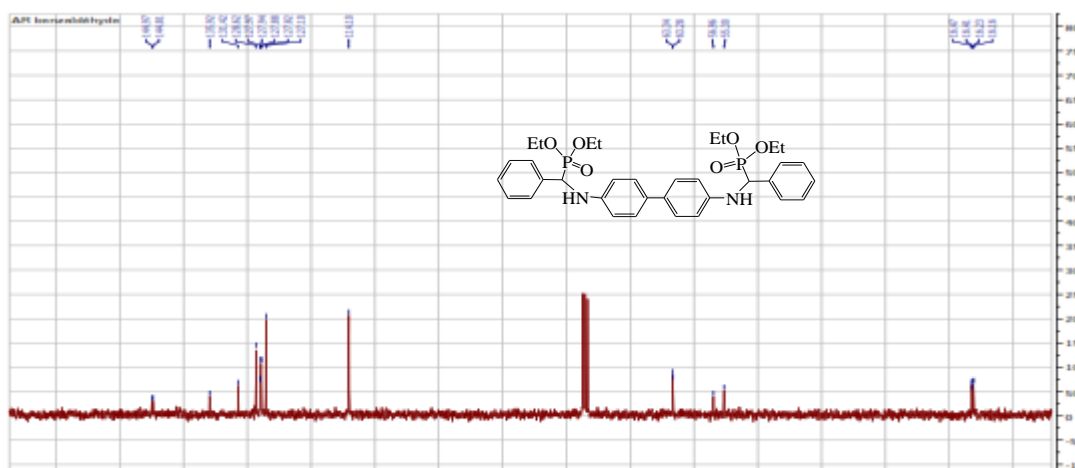
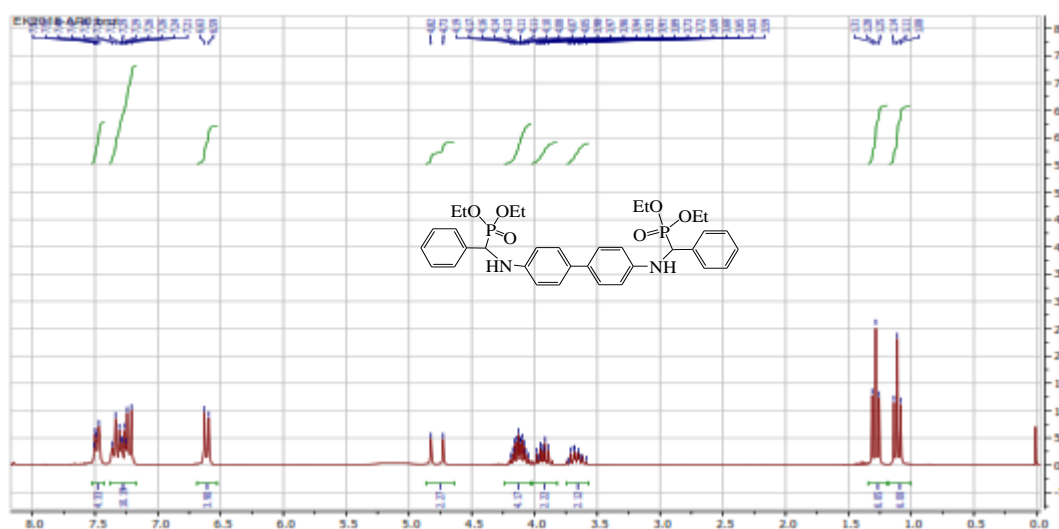
Annexe 1

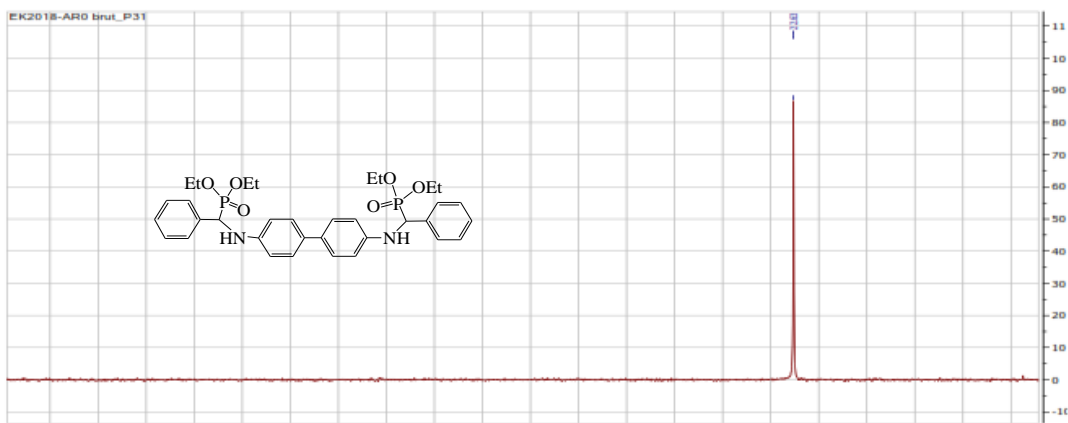
❖ Données spectrales

Les spectres résultant des différents analyses spectrales ^1H , ^{13}C , ^{31}P , HRMS sont présentés respectivement pour :

▪ Les bis α -aminophosphonates synthétisé par promiscuité catalytique

Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(phenyl) methylene] bisphosphonate (4a)

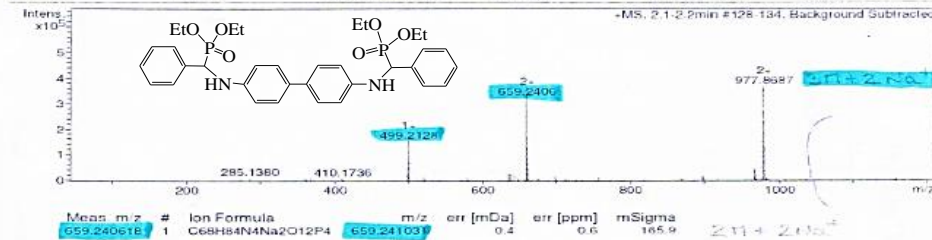




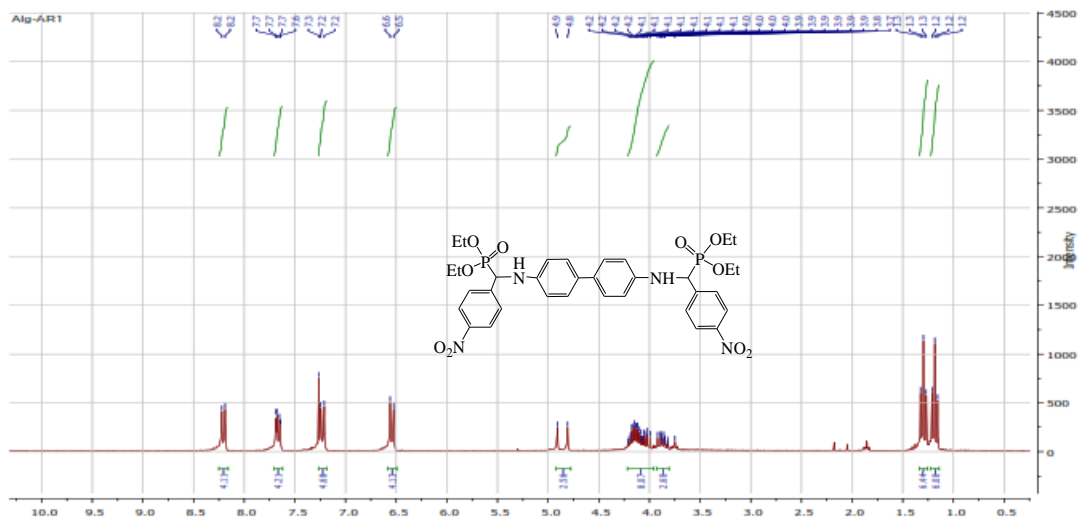
Analysis Name: U:\Data\2016\chem\kolodziej\bisphospho_HK_U1_5244.d
 Method: ms_fa_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name: bisphospho
 Comment:
 Operator: BDAL@DE
 Instrument / Ser#: micrOTOF-Q II 8228886.1 0027

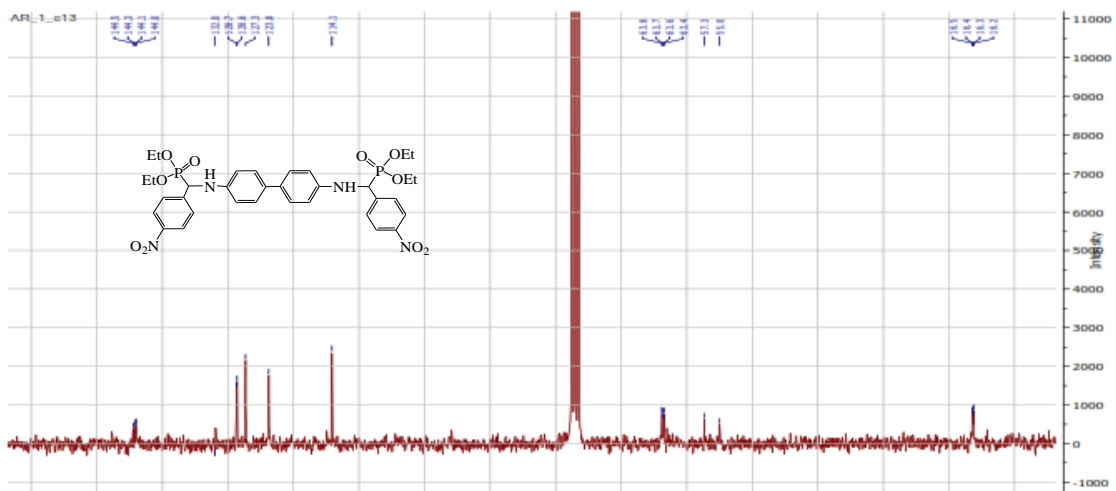
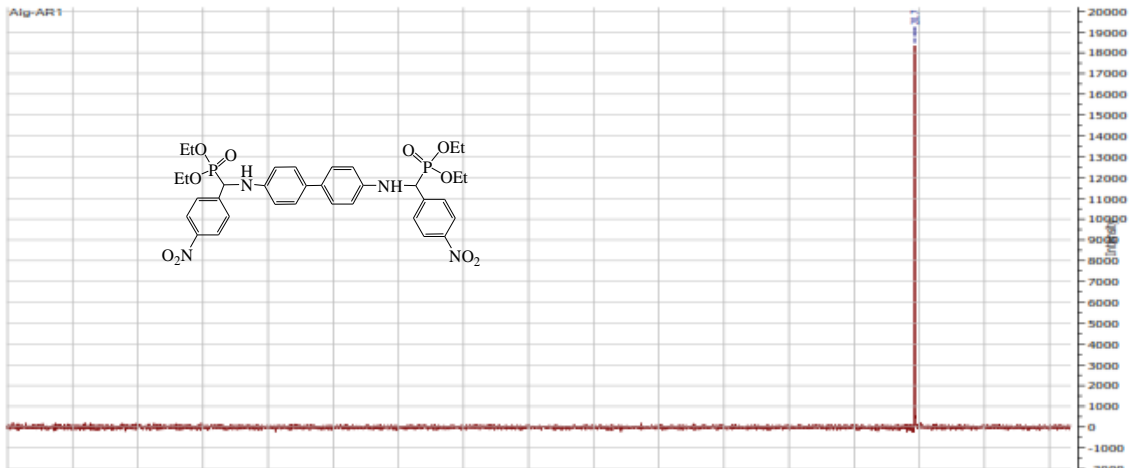
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heats	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(4-nitrophenyl) methylene] bisphosphonate (4b)



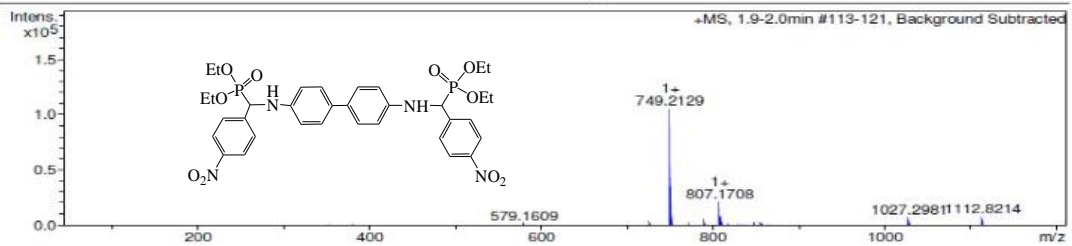


Analysis Info
 Analysis Name D:\Data\2017\lcm\emilie.kolodziej\AR1_RA6_01_7490.d
 Method ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name AR1
 Comment

Acquisition Date 3/6/2017 4:27:14 PM
 Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

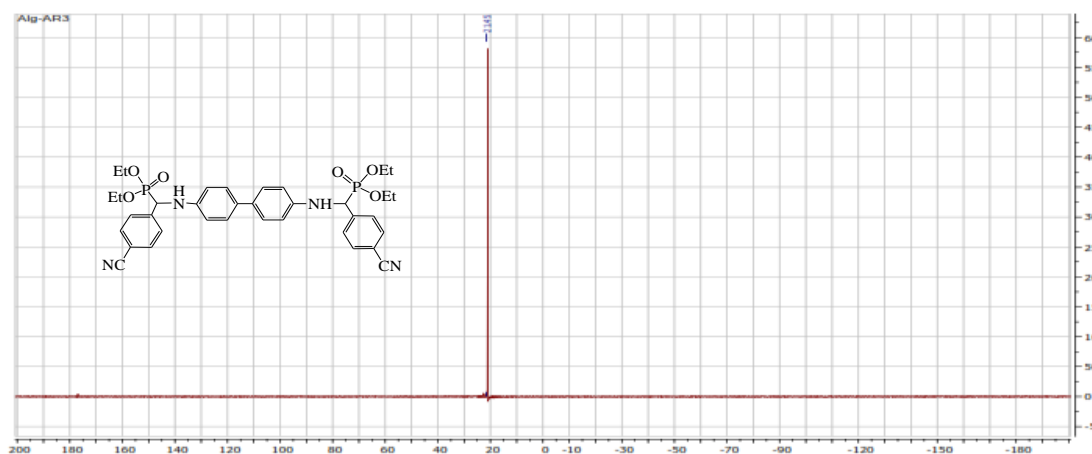
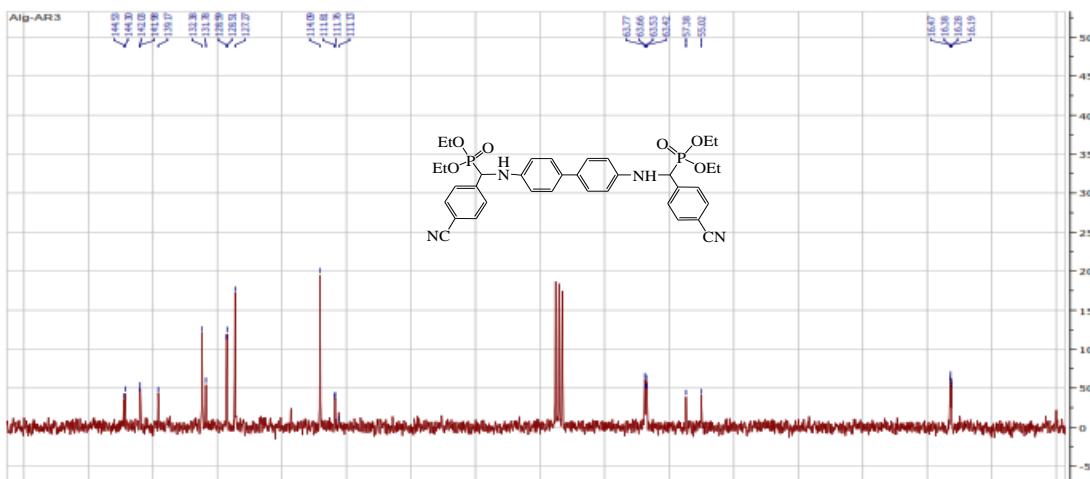
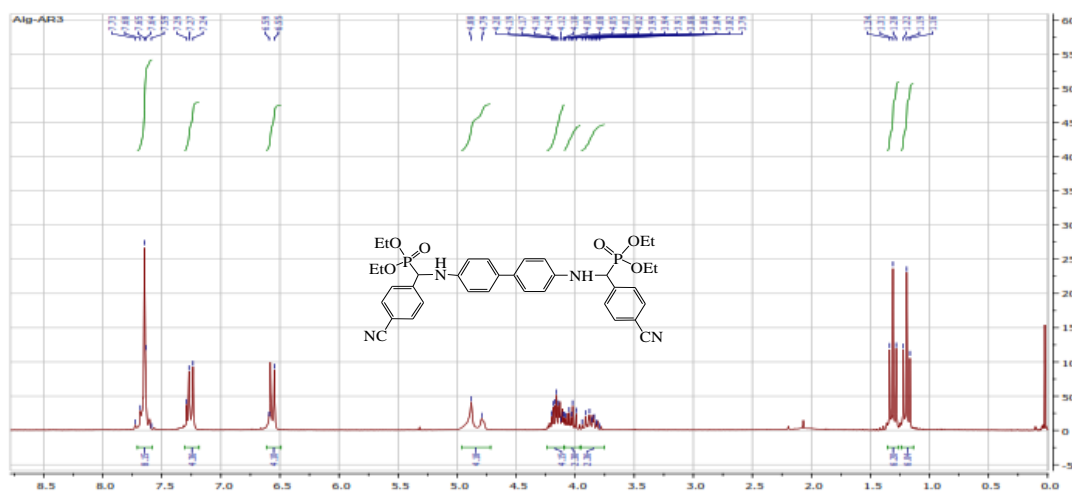
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
749.212939	1	C34H40N4NaO10P2	749.211187	-1.8	-2.3	11.0

Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(4-cyanophenyl) methylene] bisphosphonate (4c)

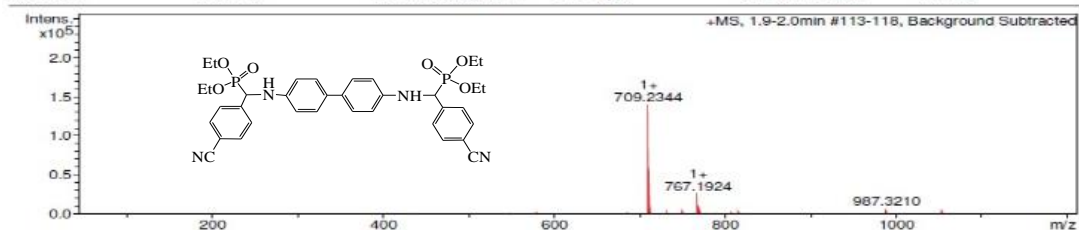


Analysis Info
 Analysis Name: D:\Data\2017\lcm\emilie.kolodziej\AR4_RA7_01_7492.d
 Method: ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name: AR4
 Comment:

Acquisition Date: 3/6/2017 4:35:11 PM
 Operator: BDAL@DE
 Instrument / Ser#: micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

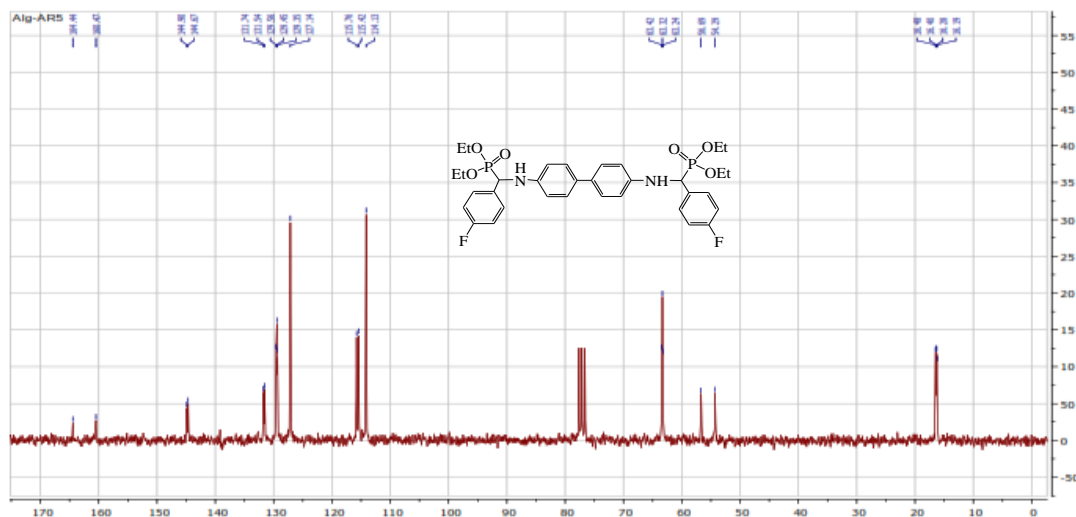
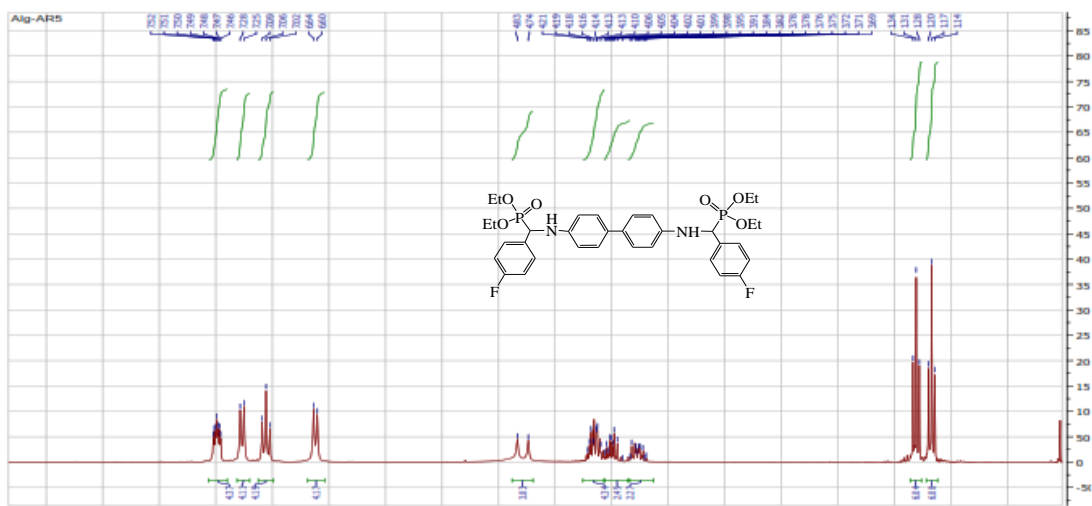
Acquisition Parameter

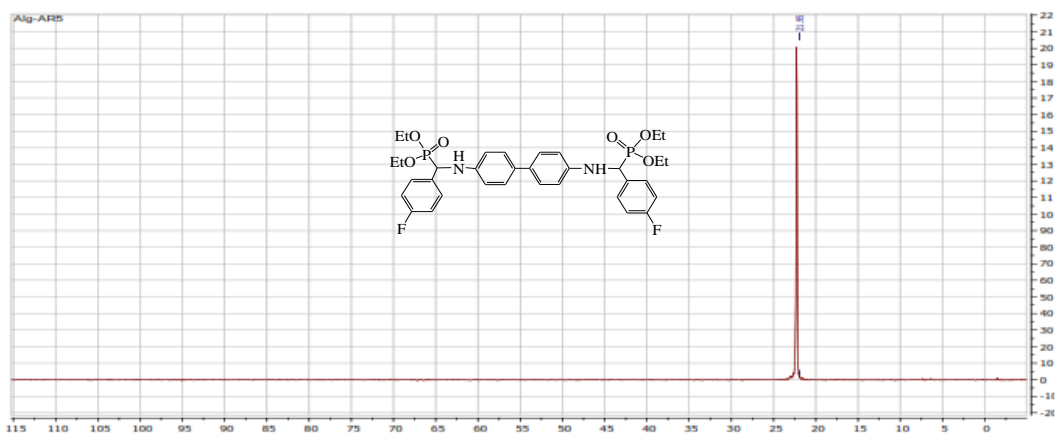
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
709.234395	1	C ₃₆ H ₄₀ N ₄ NaO ₆ P ₂	709.231529	-2.9	-4.0	11.3

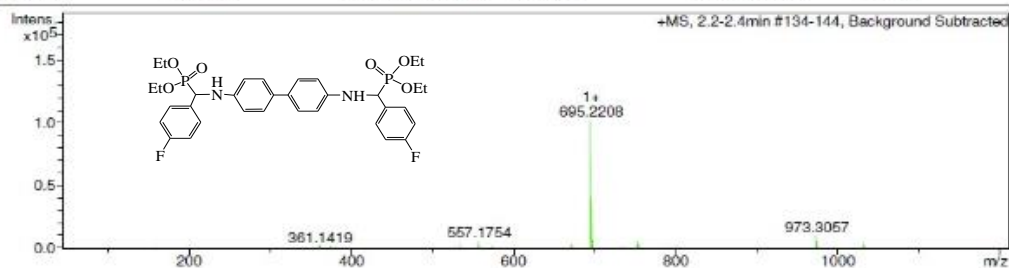
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(4-fluorophenyl) methylene] bisphosphonate (4d)





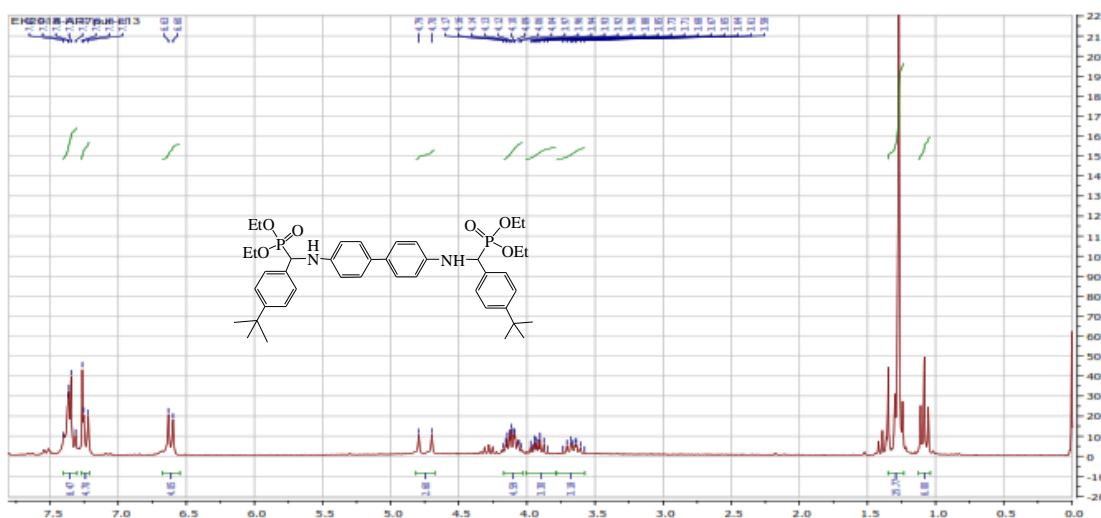
Analysis Info
 Analysis Name: D:\Data\2017\lcm\emilia.kolodziej\AR5_RA8_01_7494.d
 Method: ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name: AR5
 Comment:
 Acquisition Date: 3/8/2017 4:43:10 PM
 Operator: BDAL@DE
 Instrument / Ser#: micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

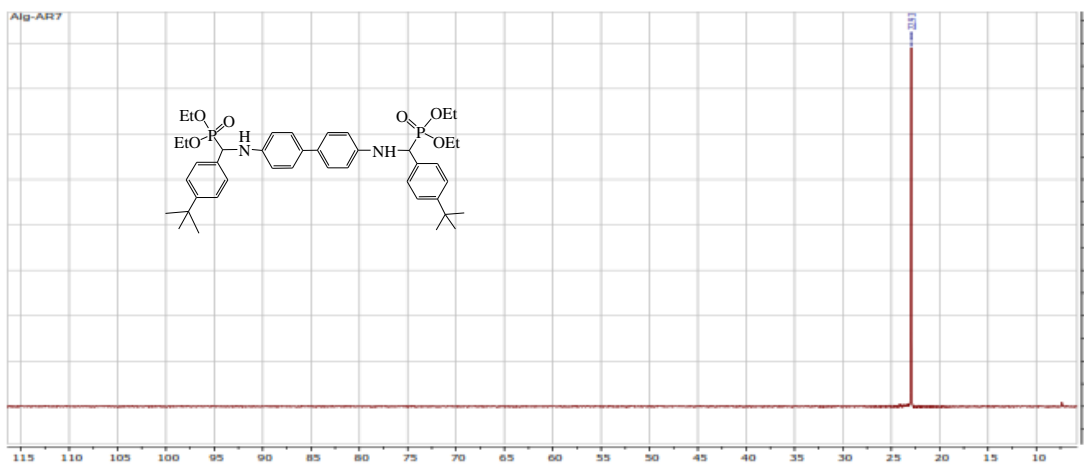
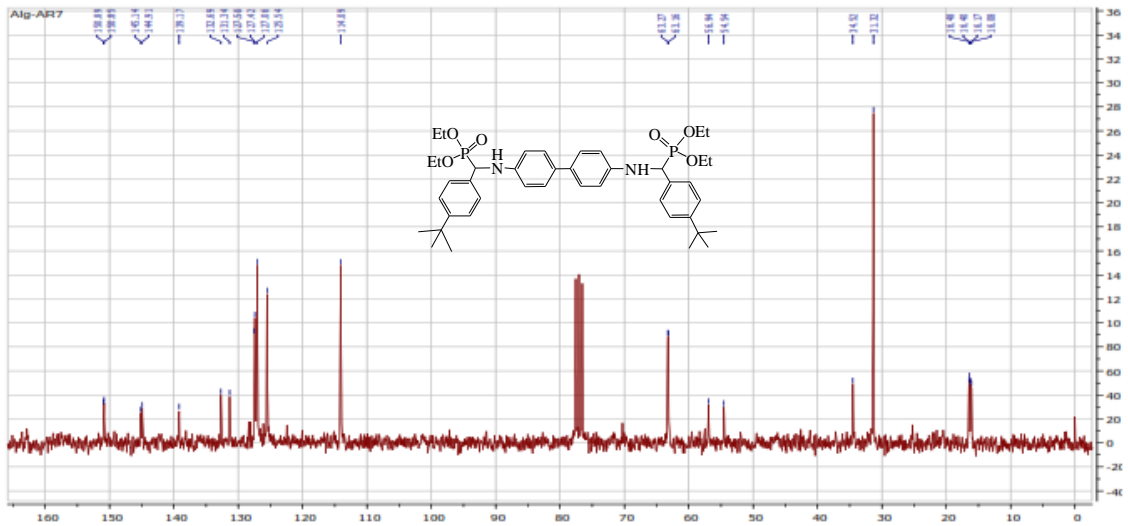
Acquisition Parameter
 Source Type: ESI
 Focus: Not active
 Scan Begin: 50 m/z
 Scan End: 1200 m/z
 Ion Polarity: Positive
 Set Capillary: 4500 V
 Set End Plate Offset: -500 V
 Set Collision Cell RF: 50.0 Vpp
 Set Nebulizer: 2.8 Bar
 Set Dry Heater: 180 °C
 Set Dry Gas: 9.0 l/min
 Set Divert Valve: Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
695.220841	1	C ₃₄ H ₄₀ F ₂ N ₂ NaO ₆ P ₂	695.222187	-1.3	-1.9	5.8

Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[4-(*tert*-butyl)phenyl] methylene] bisphosphonate (4e)





Analysis Info

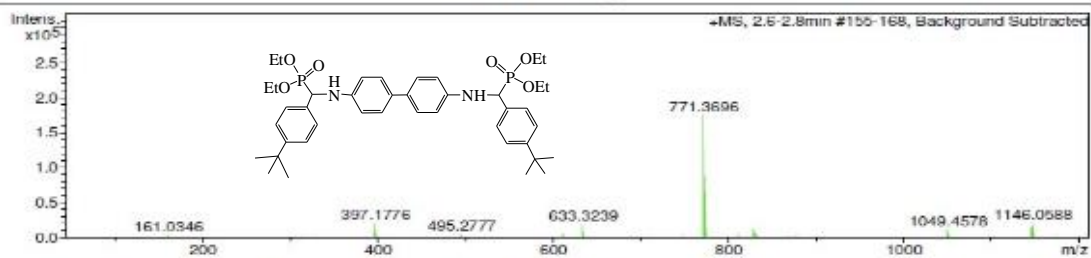
Analysis Name D:\Data\2017\LCM\emilia.kolodziej\AR7_RB2_01_7498.d
 Method ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name AR7
 Comment

Acquisition Date 3/6/2017 4:59:02 PM

Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 8228868.1
 0027

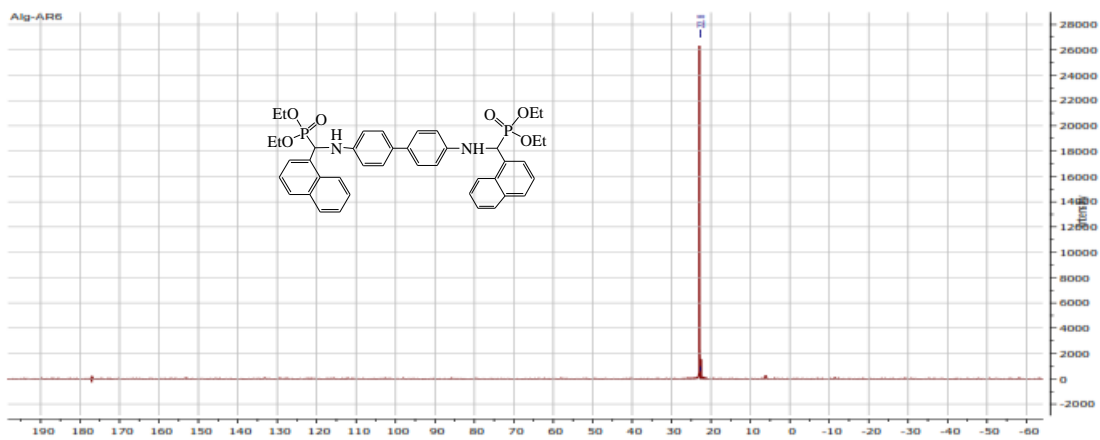
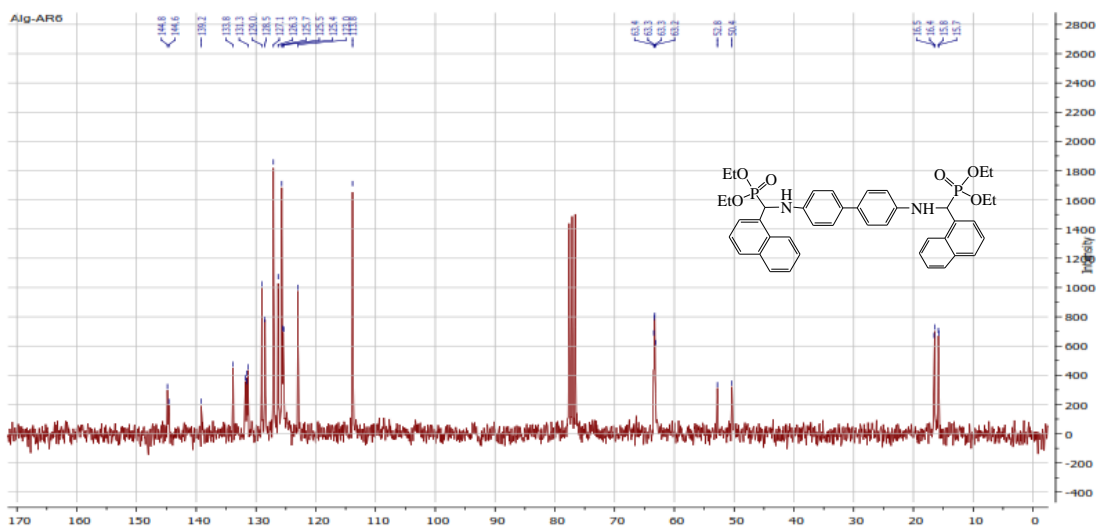
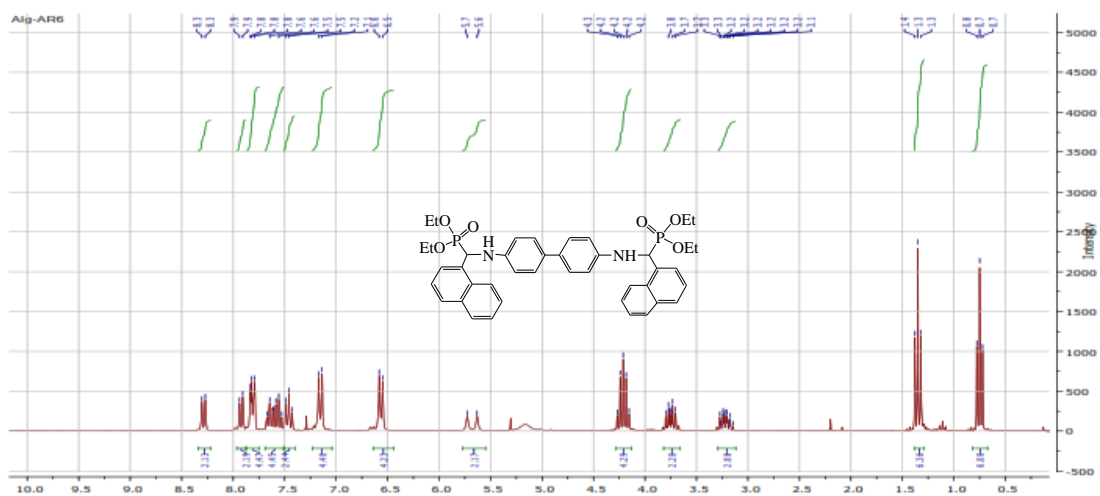
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
771.369584	1	C ₄₂ H ₅₈ N ₂ NaO ₆ P ₂	771.366232	3.4	4.3	20.8

Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(naph-1-ylmethylene) bisphosphonate (4f)

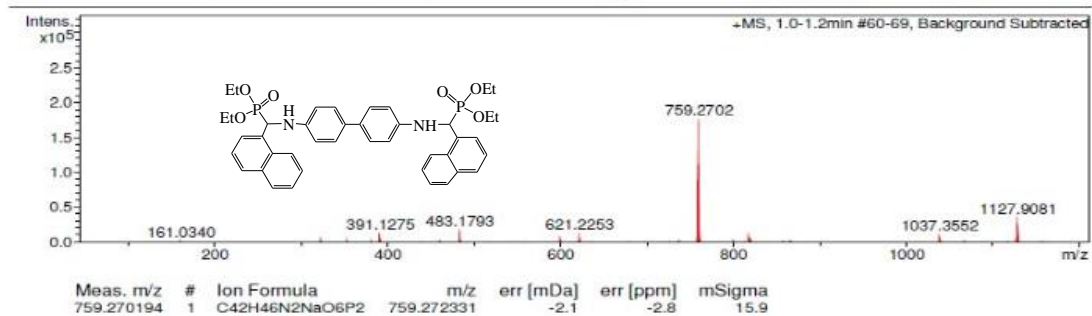


Analysis Info
 Analysis Name D:\Data\2017\LCM\emilie.kolodziej\AR6_RB1_01_7496.d
 Method ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name AR6
 Comment

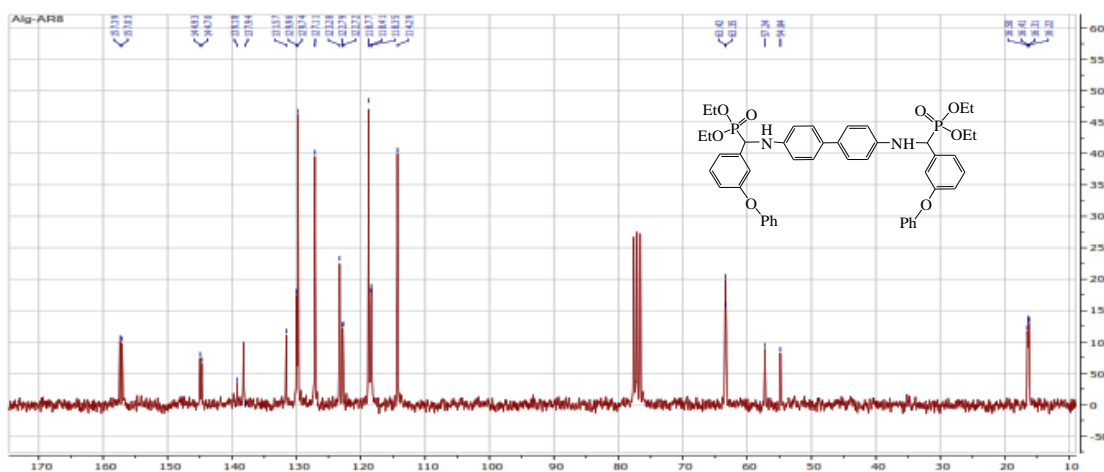
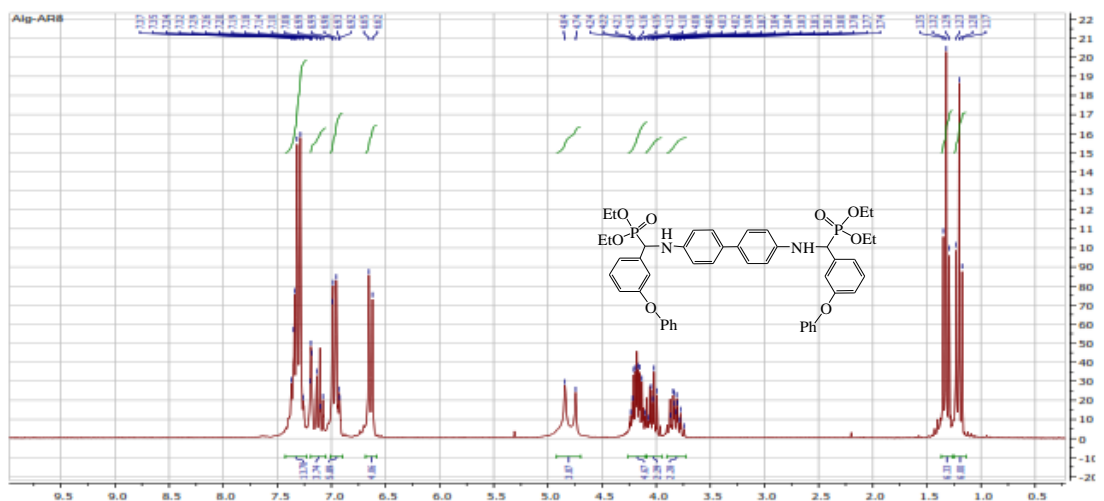
Acquisition Date 3/6/2017 4:51:06 PM
 Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

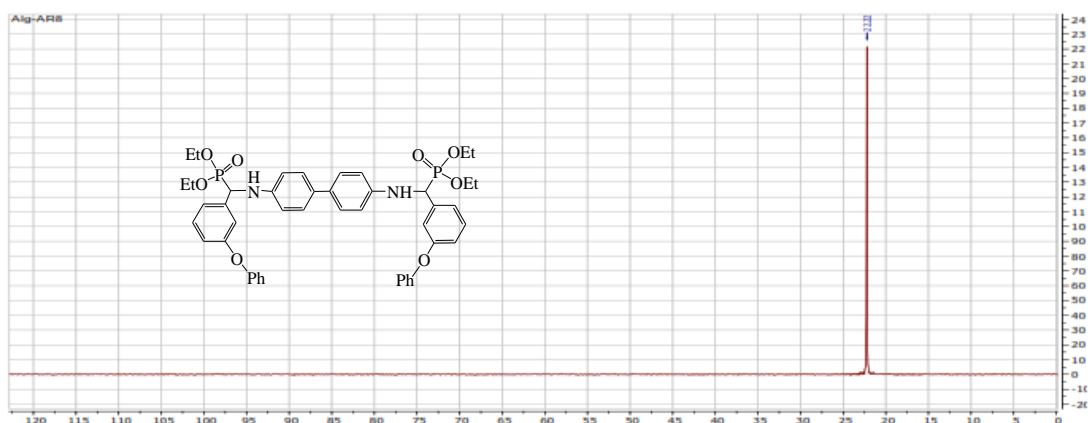
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(3-phenoxyphenyl) methylene] bisphosphonate (4g)

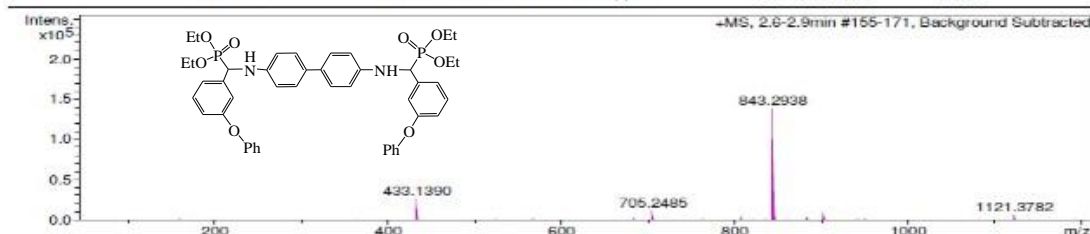




Analysis Info
 Analysis Name: D:\Data\2017\lcm\emilia.kolodziej\AR8_RB3_01_7500.d
 Method: ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name: AR8
 Comment:
 Acquisition Date: 3/6/2017 5:07:02 PM
 Operator: BDAL@DE
 Instrument / Ser#: micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

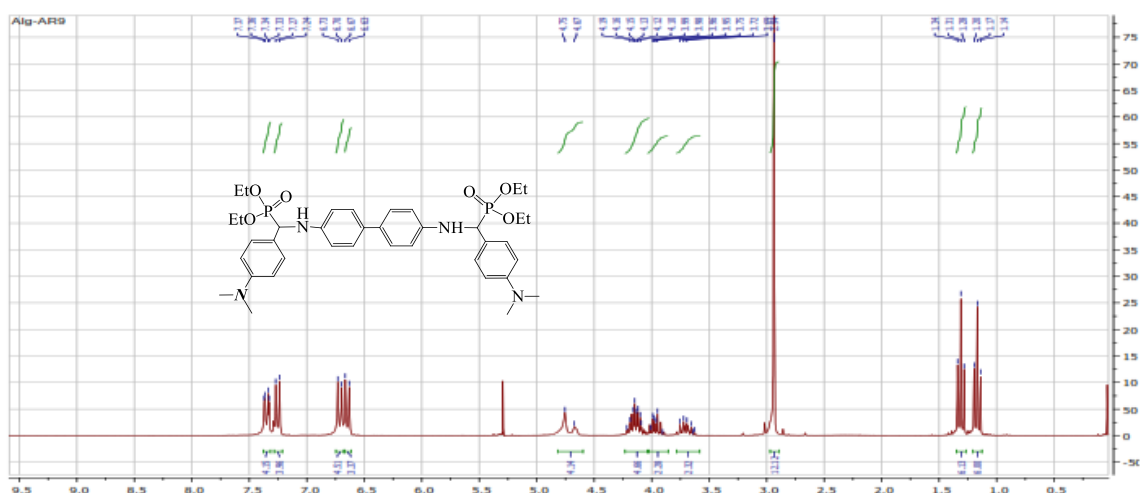
Acquisition Parameter

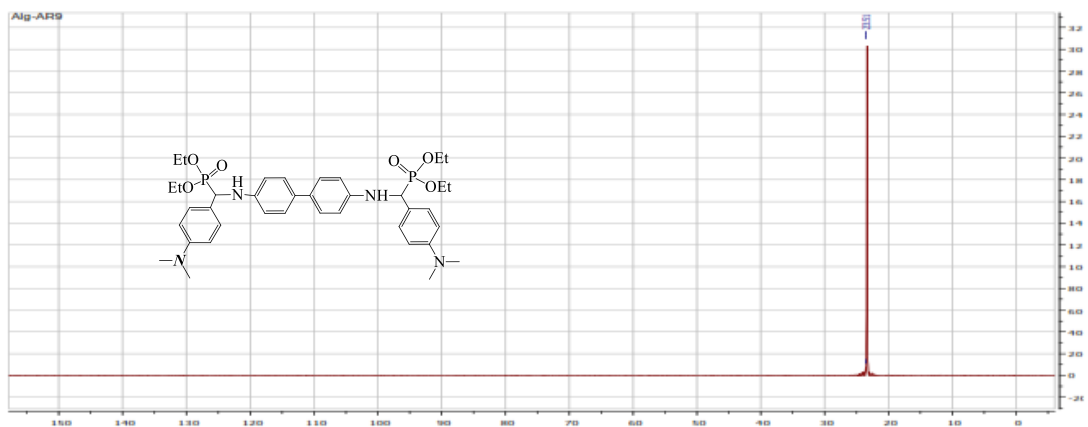
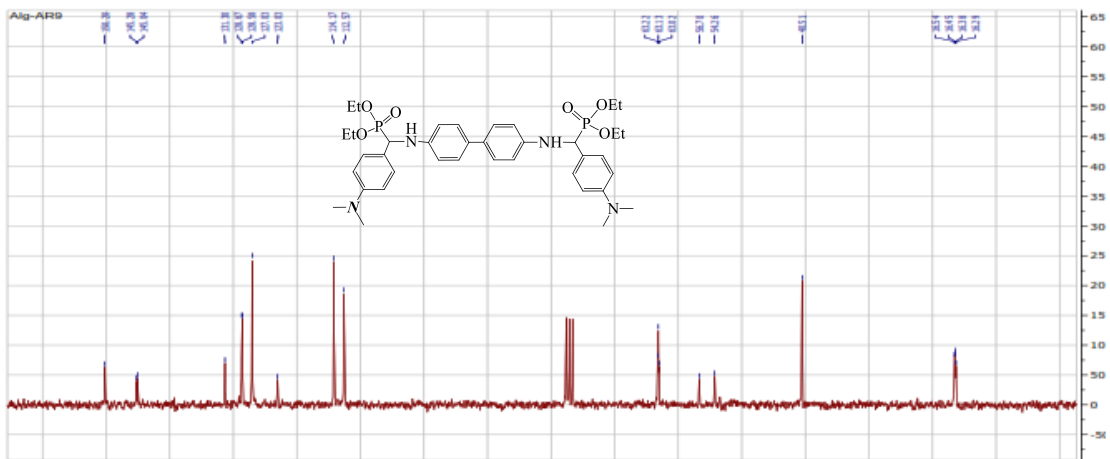
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
433.139028	1	C ₄₆ H ₅₀ N ₂ Na ₂ O ₈ P ₂	433.141341	-2.3	-5.3	9.8
821.308579	1	C ₄₆ H ₅₁ N ₂ O ₈ P ₂	821.311516	-2.9	-3.6	64.7
843.293849	1	C ₄₆ H ₅₀ N ₂ NaO ₈ P ₂	843.293461	0.4	0.5	16.0

Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(4-dimethylaminophenyl) methylene] bisphosphonate (4h)





Analysis Info

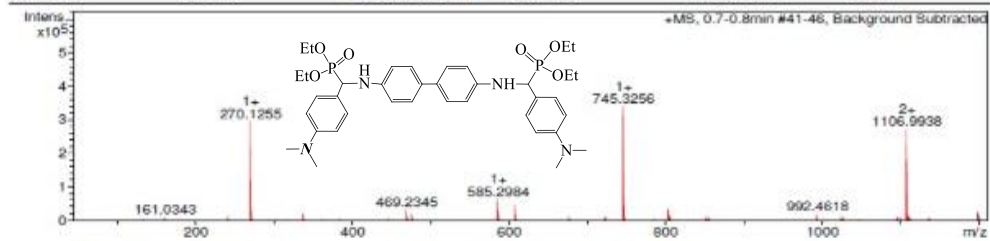
Analysis Name D:\Data\2017\cm\emilie.kolodziej\AR9_RA3_01_7484.d
 Method ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name AR9
 Comment

Acquisition Date 3/6/2017 4:03:20 PM

Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

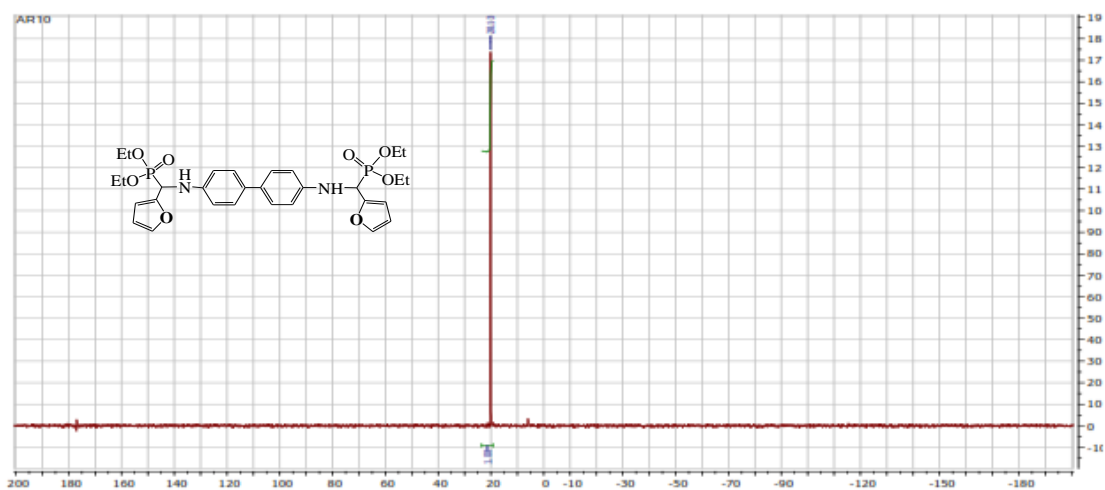
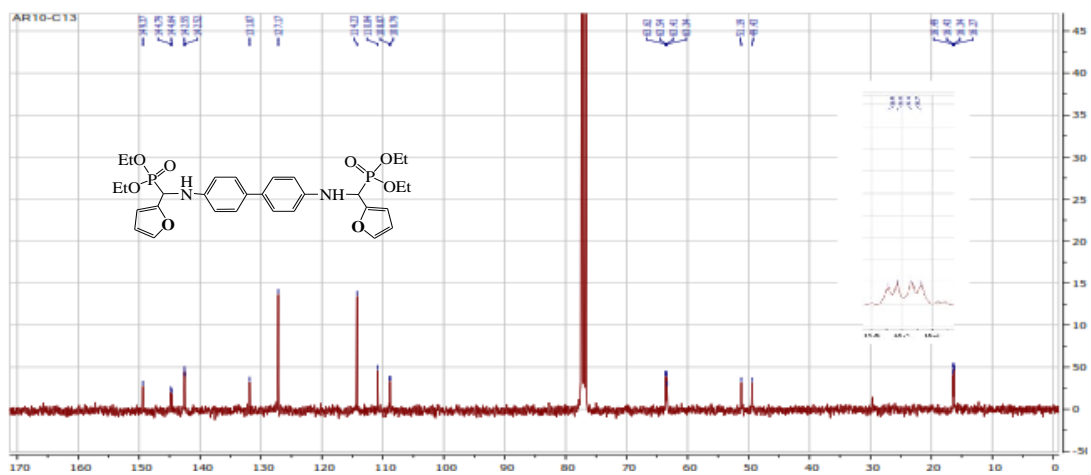
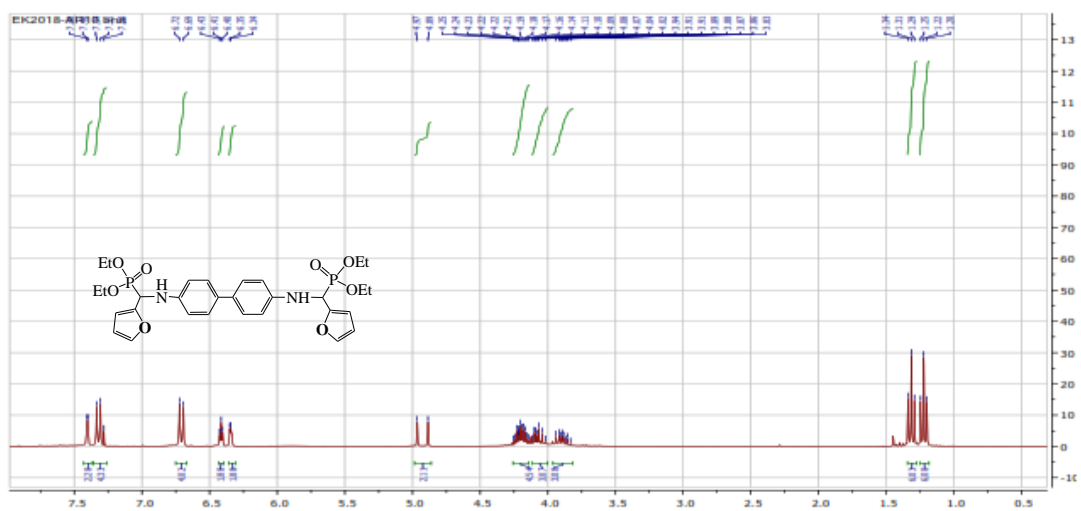
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
722.334417	1	C38H52N4O6P2	722.335660	1.2	1.7	224.0
723.340504	1	C36H53N4NaO6P2	722.339254	-1.2	-1.6	235.7
723.340504	1	C36H54N4NaO6P2	723.341079	0.8	0.8	55.8
745.325630	1	C38H52N4NaO6P2	745.325429	0.2	0.3	23.5

Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(furan-2ylmethylene)] bisphosphonate (4i)



Analysis Info

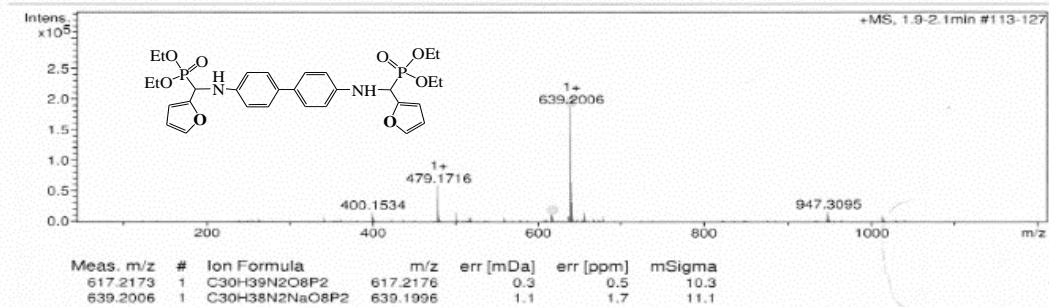
Analysis Name D:\Data\2017\lcm\marial.toffano\AR10_RC8_01_10474.d
 Method ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name AR10
 Comment

Acquisition Date 7/17/2017 3:03:56 PM

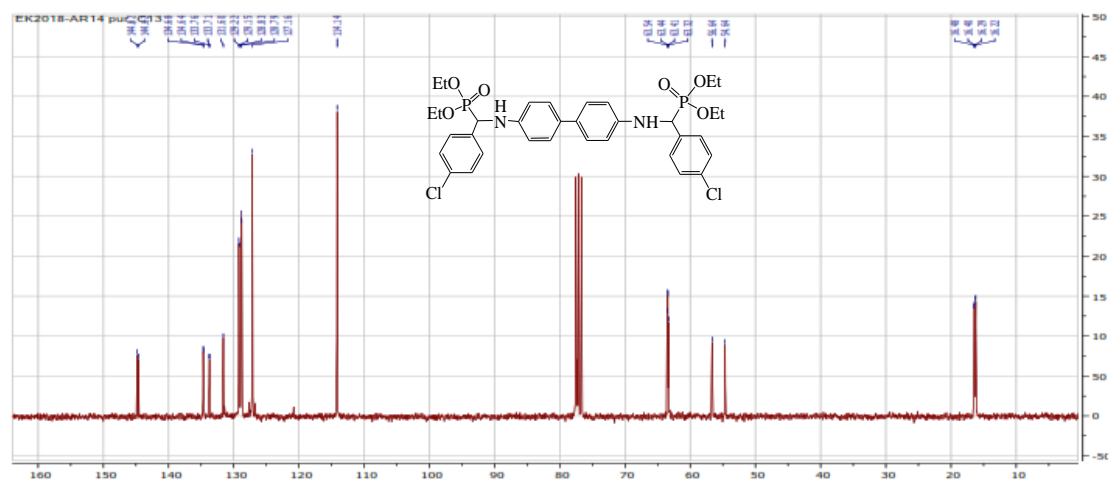
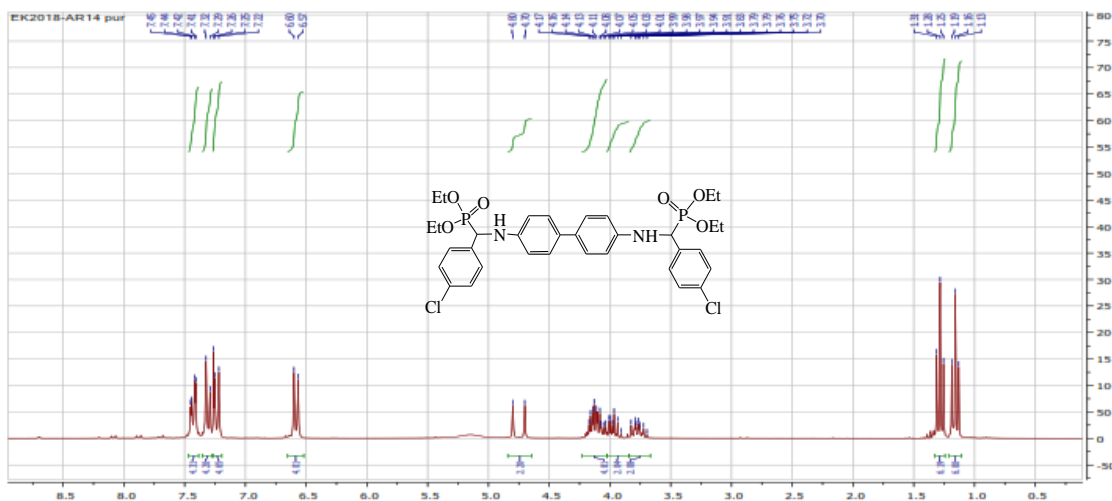
Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 8228888.1
 0027

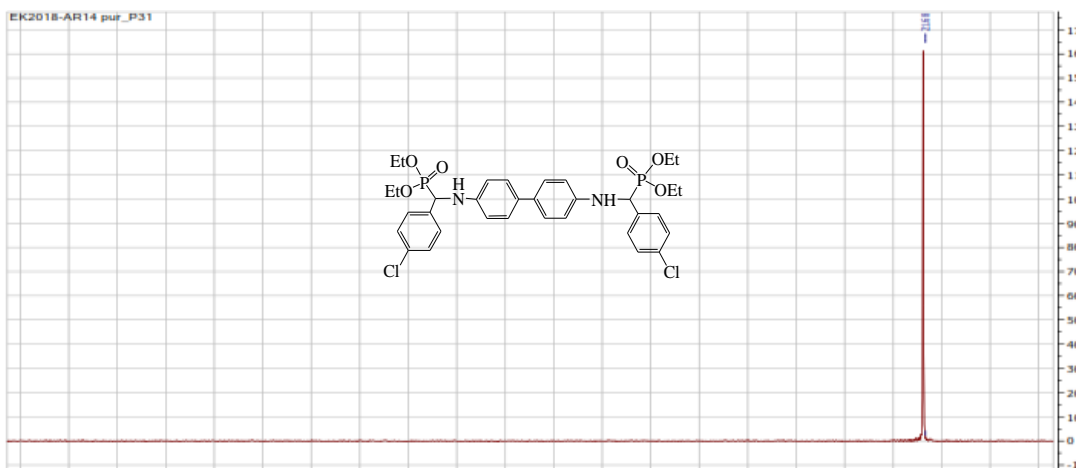
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



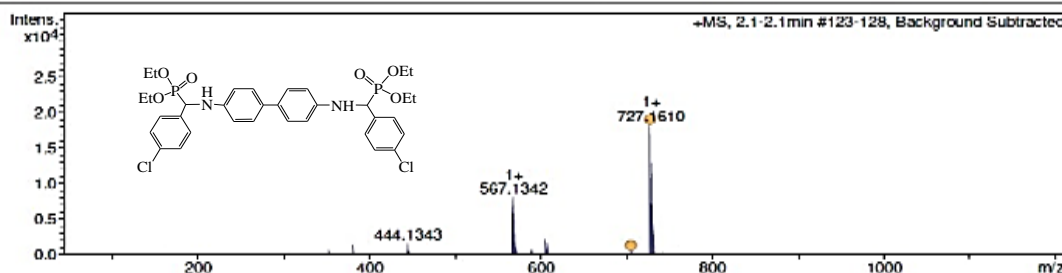
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[4-chlorophenyl] methylene] bis phosphonate (4j)





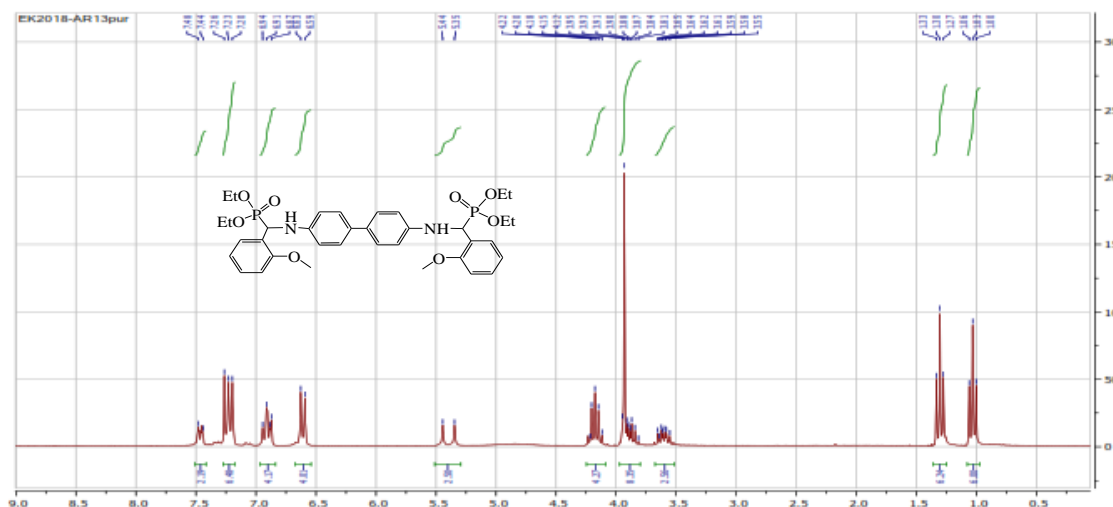
Analysis Info
 Analysis Name: D:\Data\2018\lcm\eml\le.kolodzie\AR14pur_RA2_01_1217.d
 Method: ms_fia_hw_50_1200_pos.m
 Sample Name: AR14 pur
 Comment:
 Acquisition Date: 1/16/2018 2:24:22 PM
 Operator: BDAL@DE
 Instrument / Ser#: micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

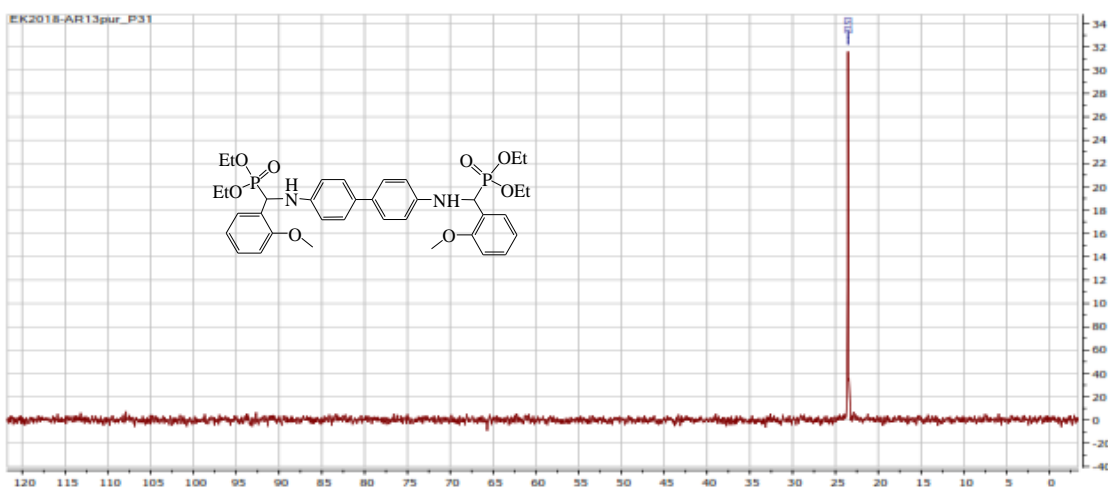
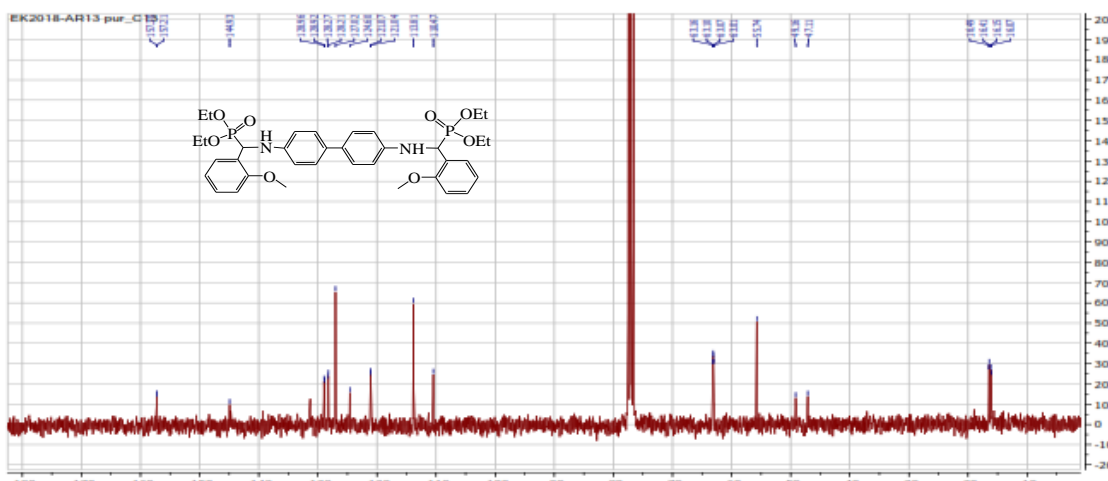
Acquisition Parameter		Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell Rf	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
705.174701	1	C34H41Cl2N2O6P2	705.101142	-6.4	-9.1	49.0
727.160976	1	C34H40Cl2N2NaO6P2	727.163086	2.1	2.9	9.8

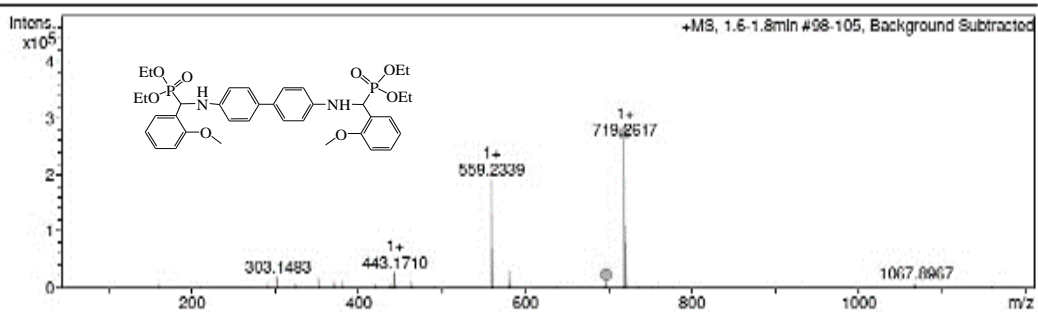
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[2-methoxyphenyl] methylene bisphosphonate (4k)





Acquisition Parameter

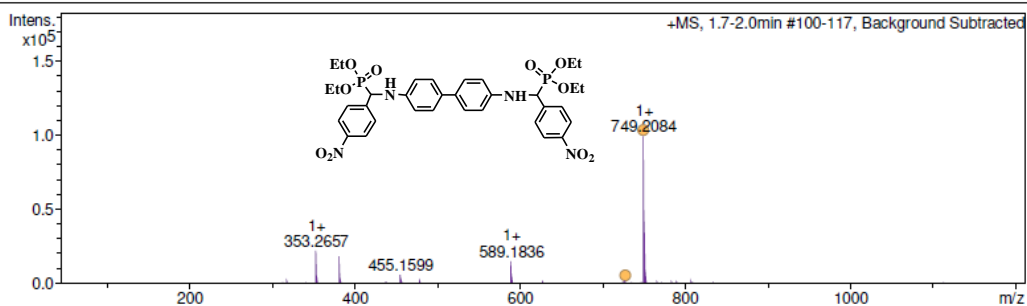
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell HF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
697.277701	1	C35H47N2O8P2	697.280216	-2.5	-3.6	18.8
719.261678	1	C36H46N2NaO8P2	719.262160	-0.5	-0.7	10.9

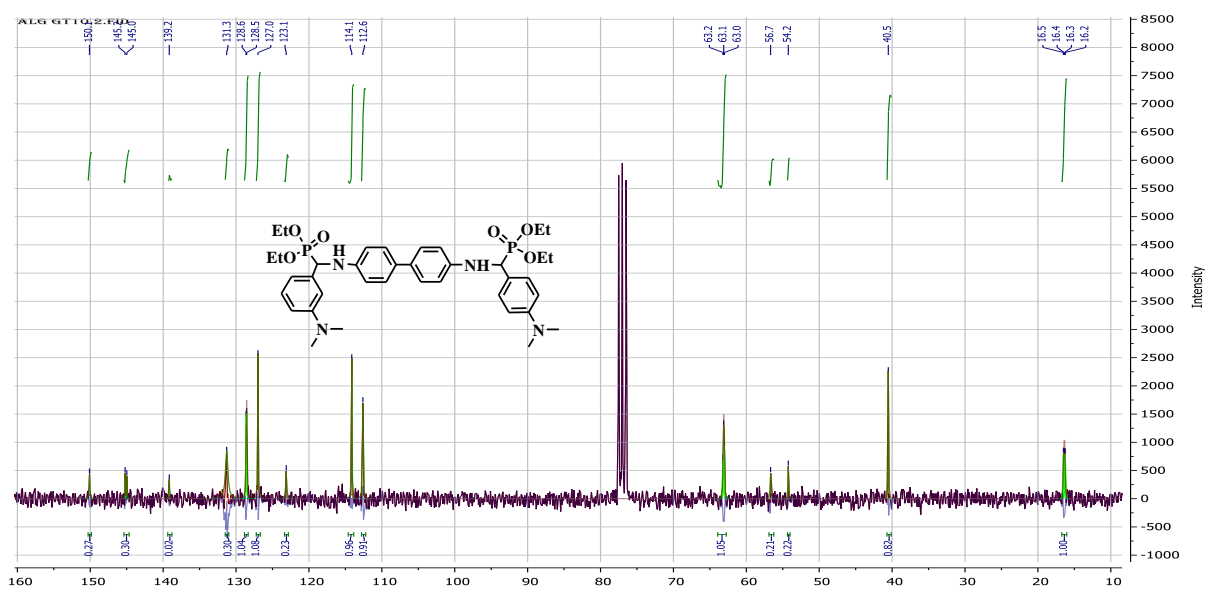
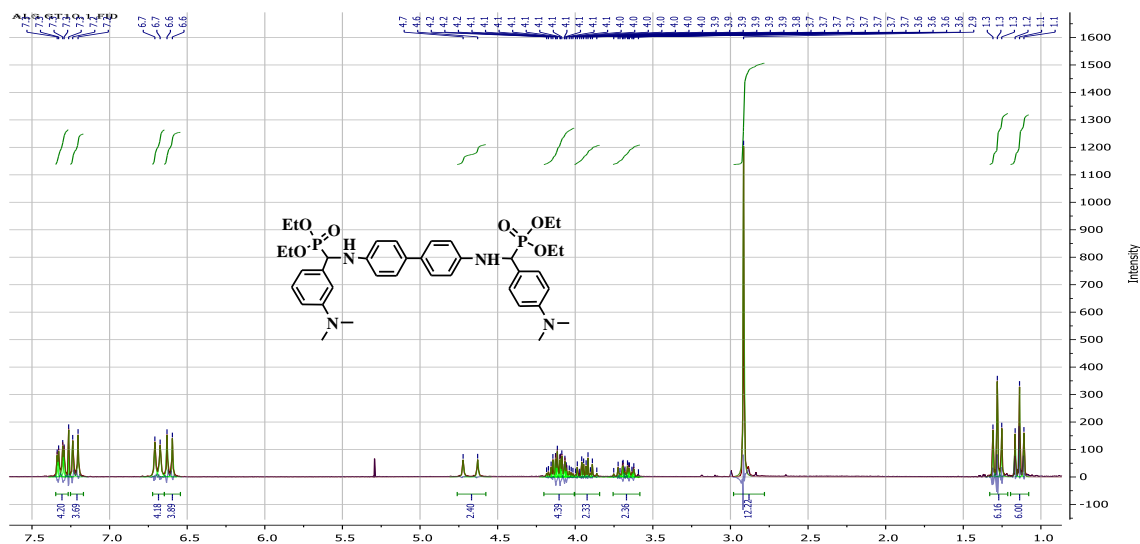
Acquisition Parameter

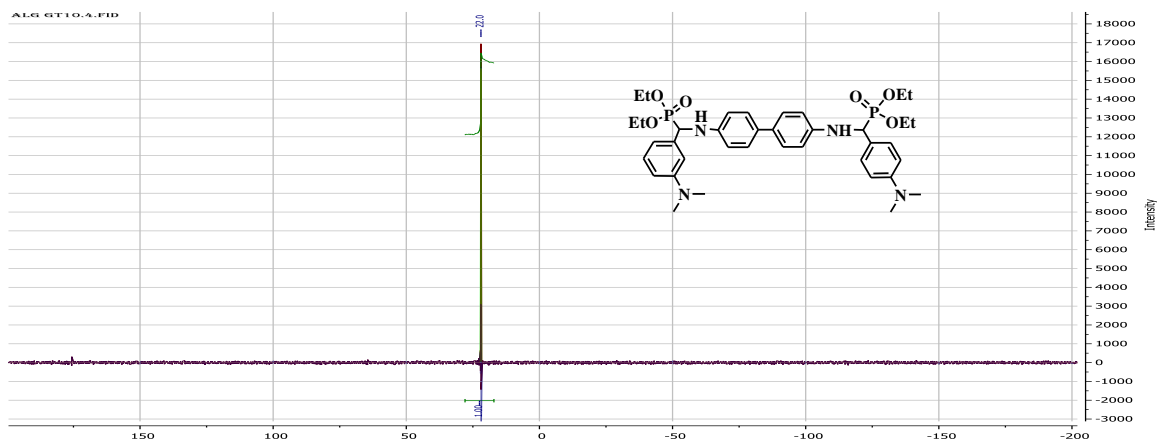
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



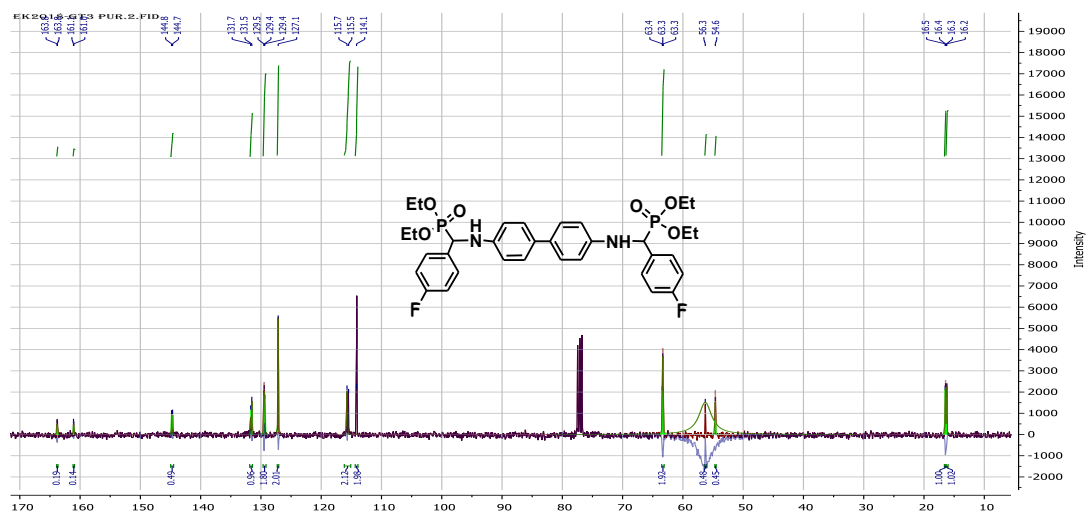
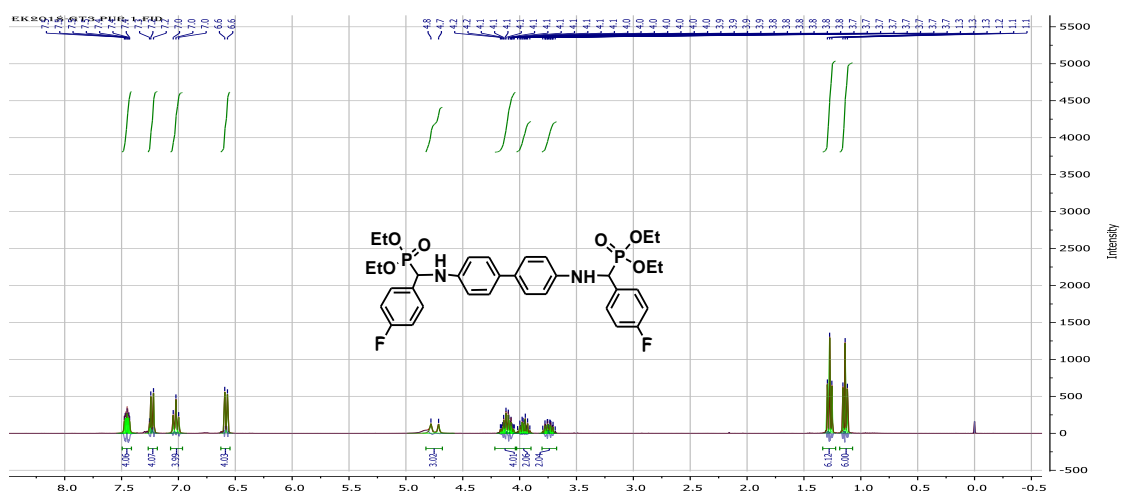
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
727.225235	1	C34H41N4O10P2	727.229243	-4.0	-5.5	12.4
749.208438	1	C34H40N4NaO10P2	749.211187	2.7	3.7	14.2

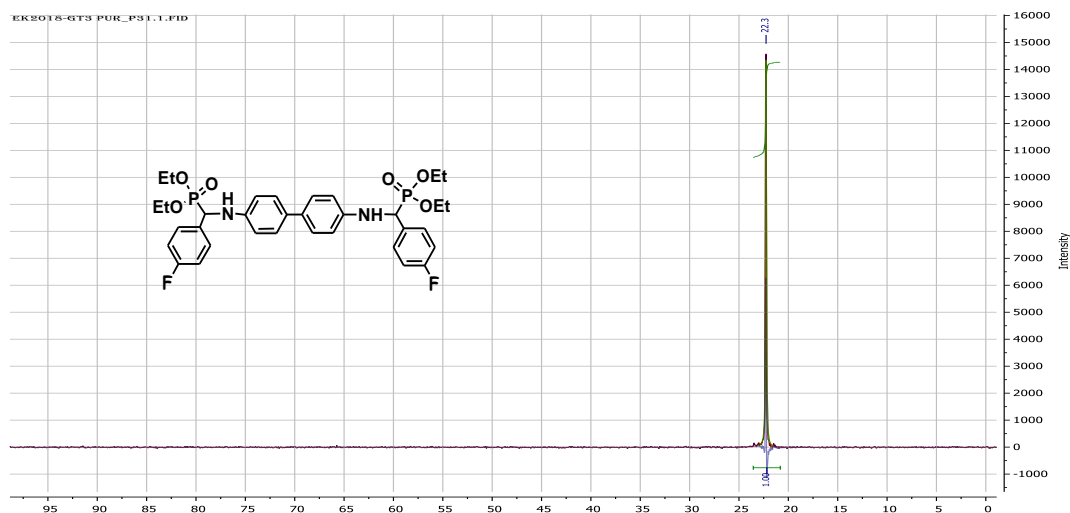
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(4-dimethylaminophenyl) methylene] bisphosphonate (4c)





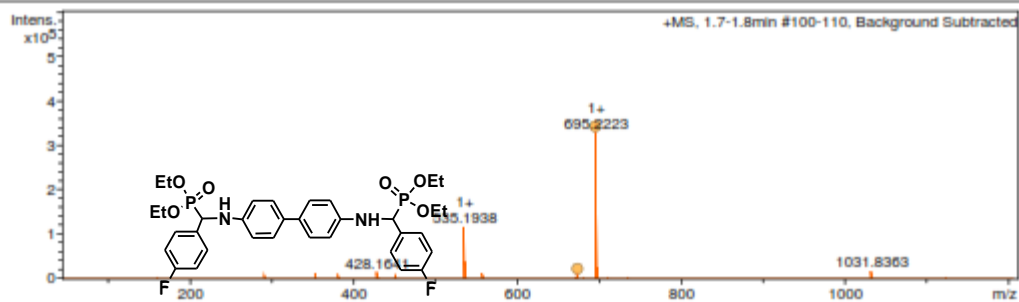
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(4-fluorophenyl) methylene] bisphosphonate (4d)





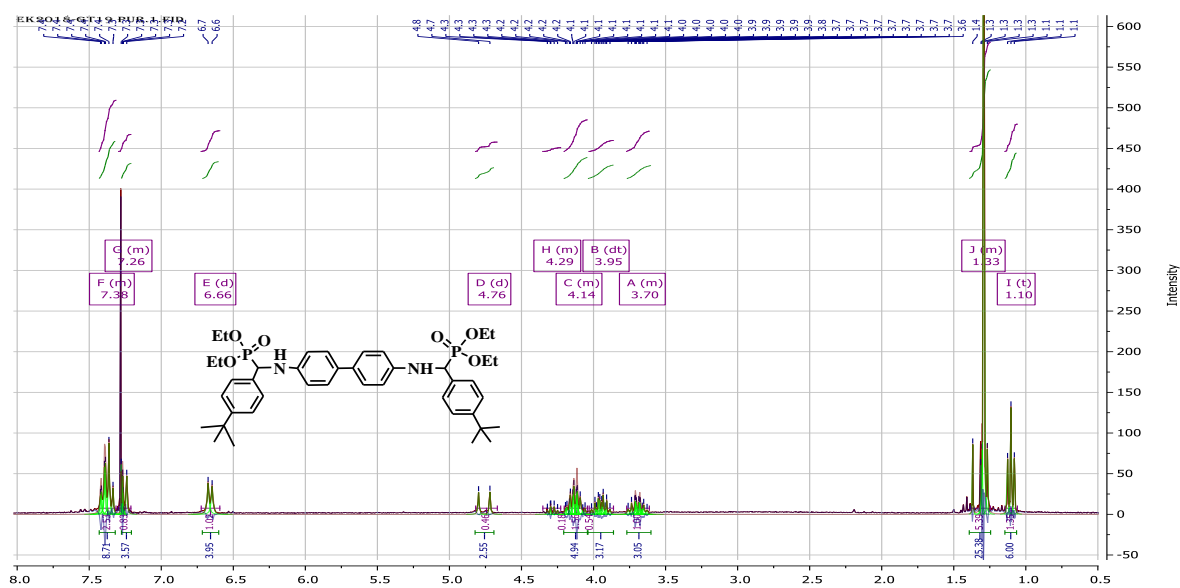
Acquisition Parameter

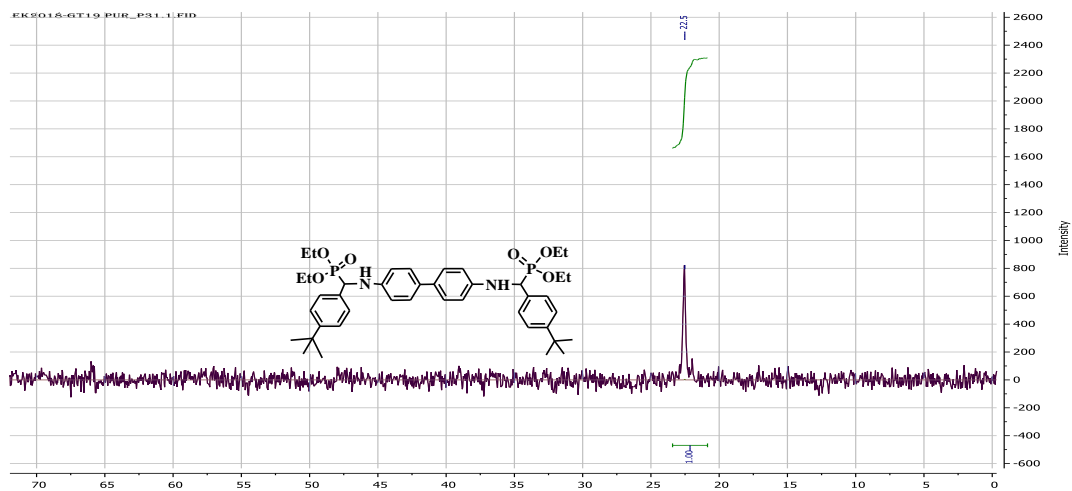
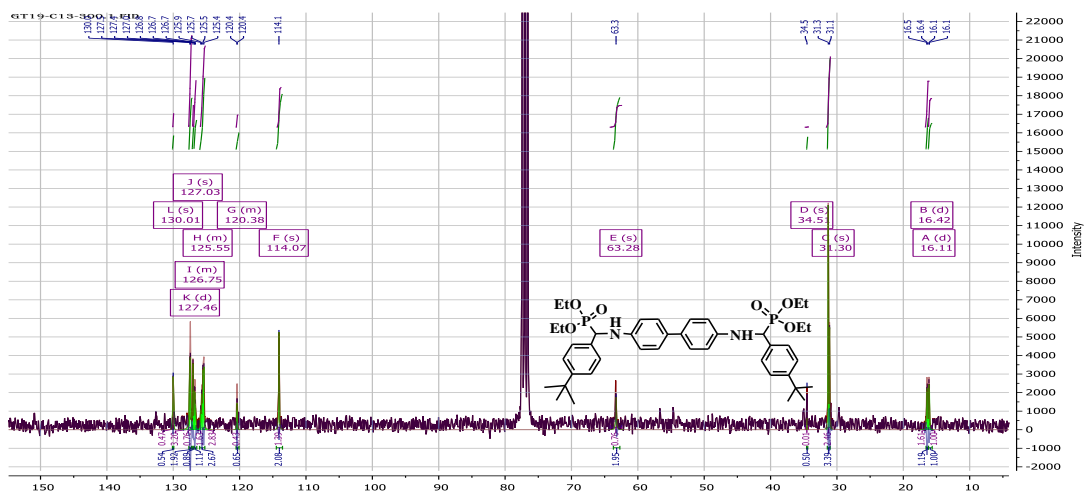
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



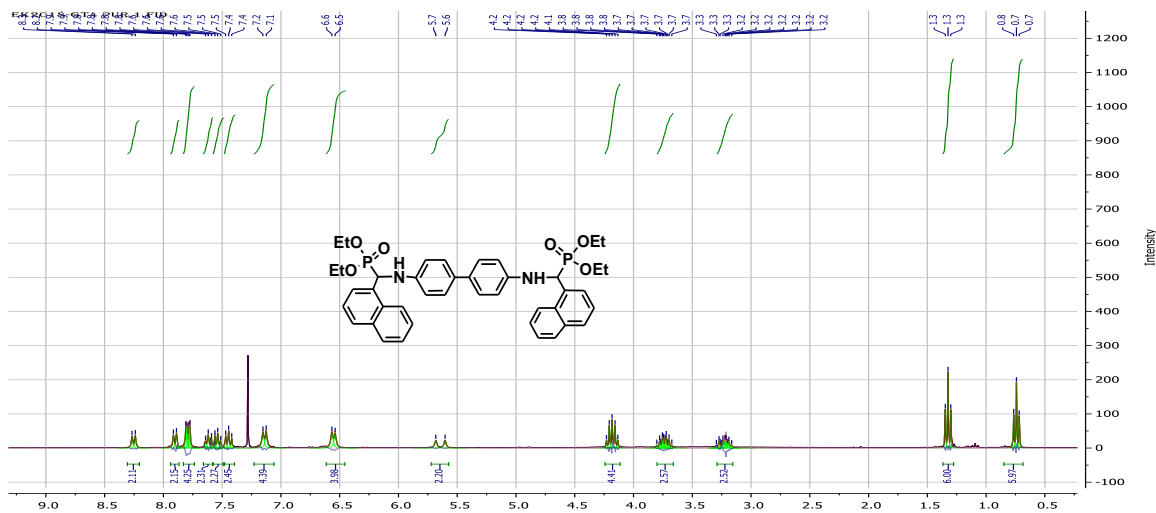
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
673.238200	1	C34H41F2N2O6P2	673.240243	2.0	3.0	4.5
695.222349	1	C34H40F2N2NaO6P2	695.222187	-0.2	-0.2	27.3

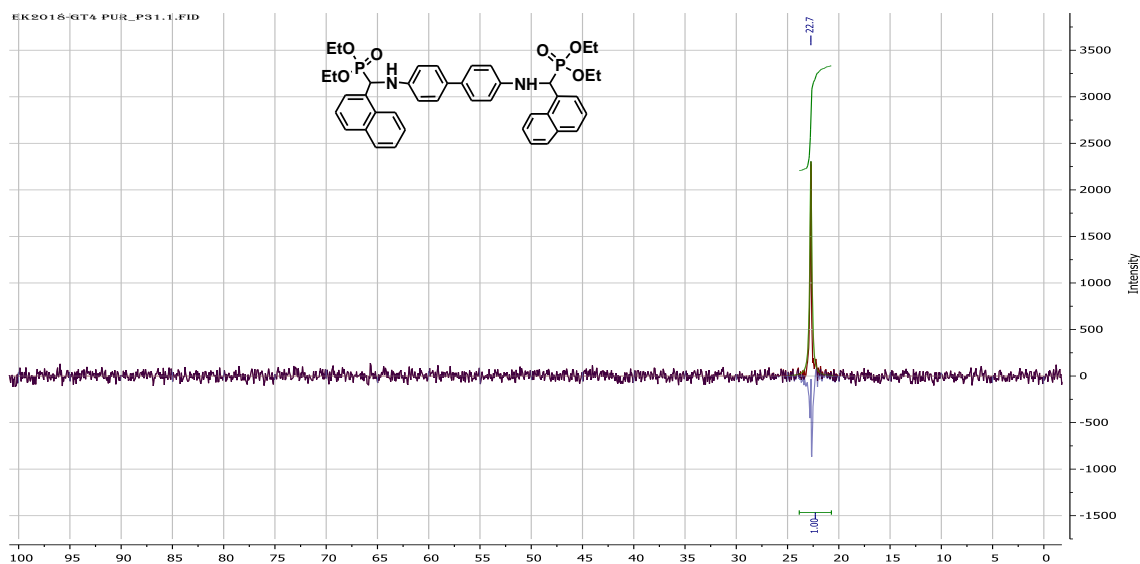
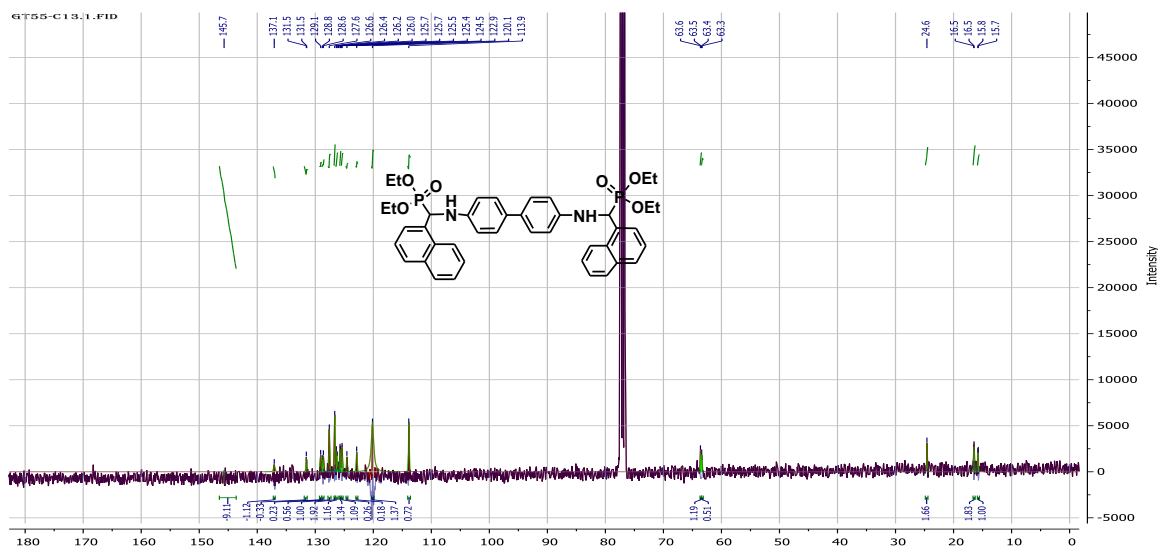
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[4-(*tert*-butyl)phenyl] methylene] bisphosphonate (4e)



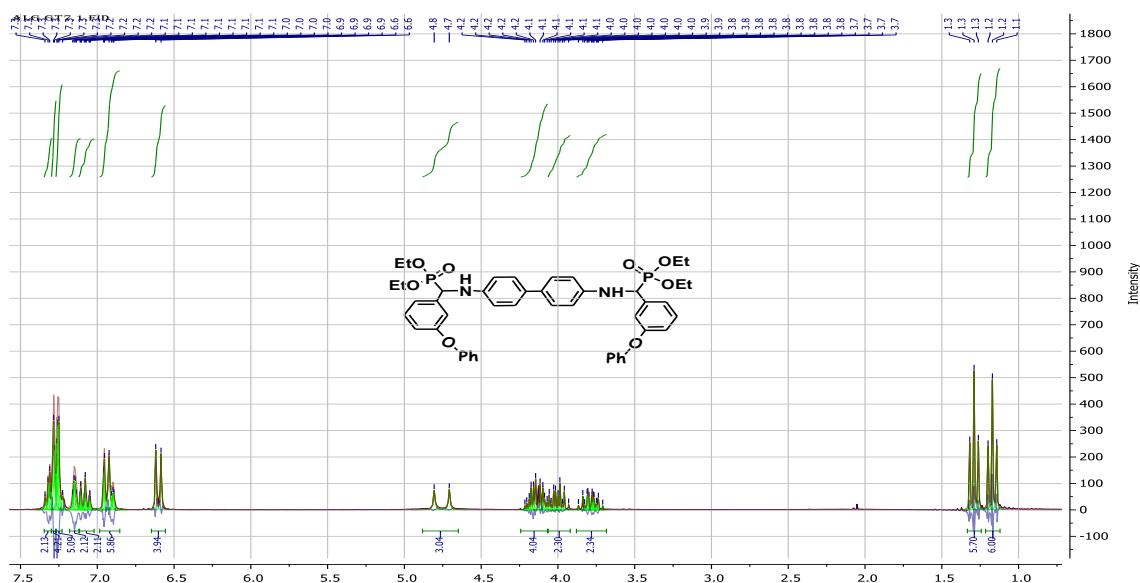


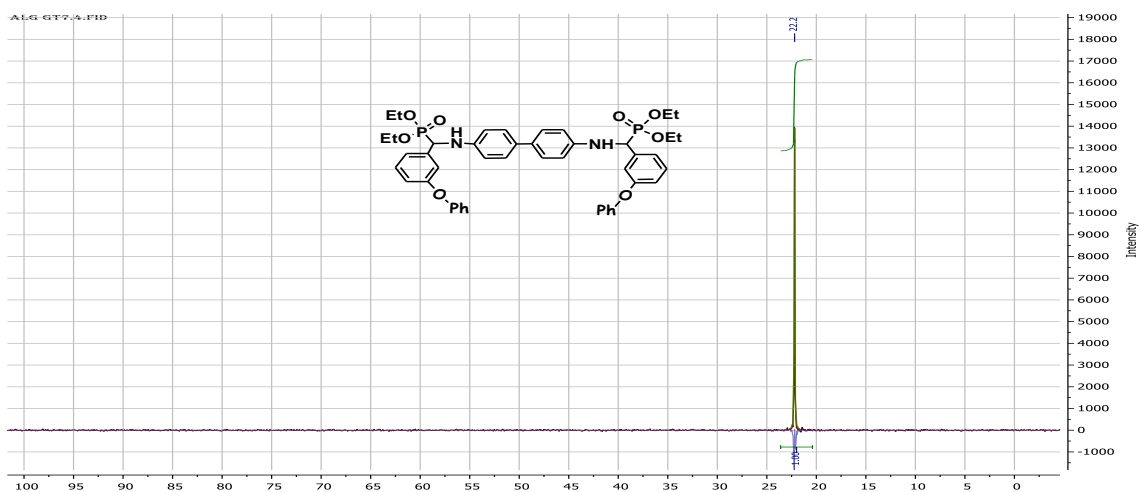
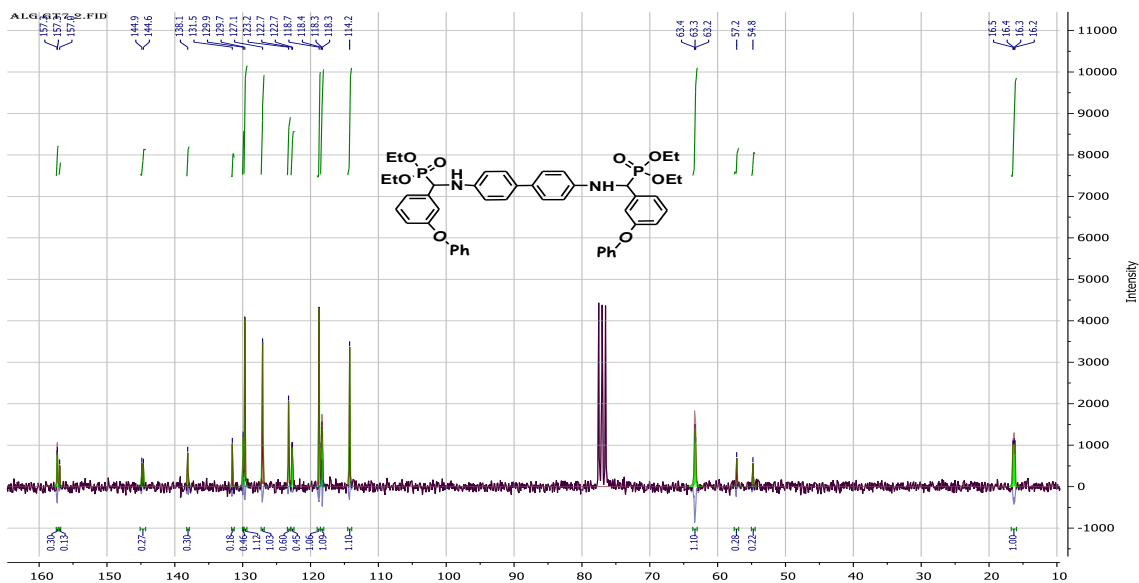
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediyl)] bis[(naphth-1-ylmethylene] bisphosphonate (4f)



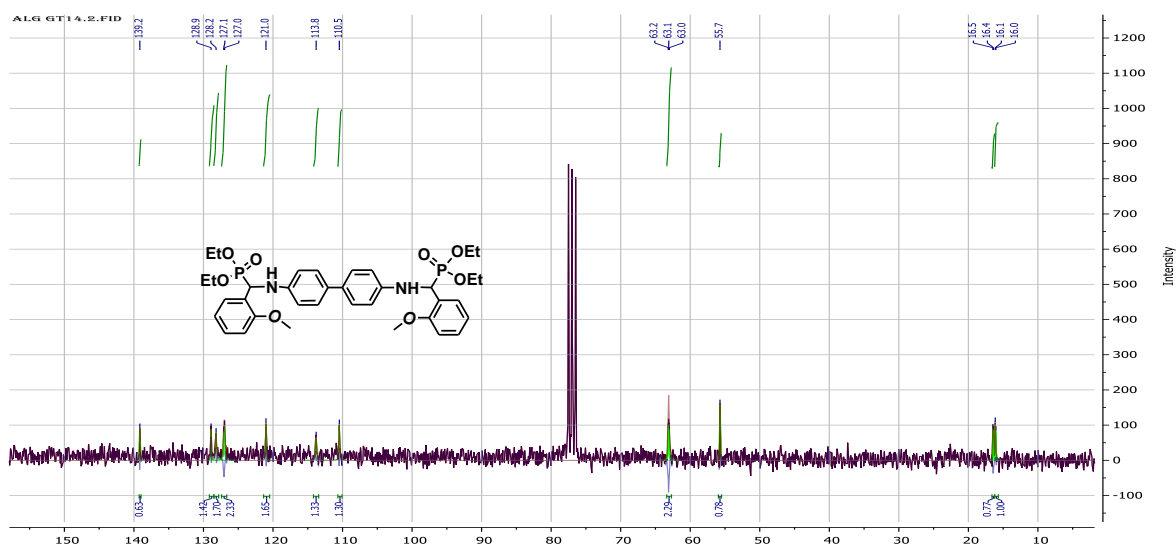


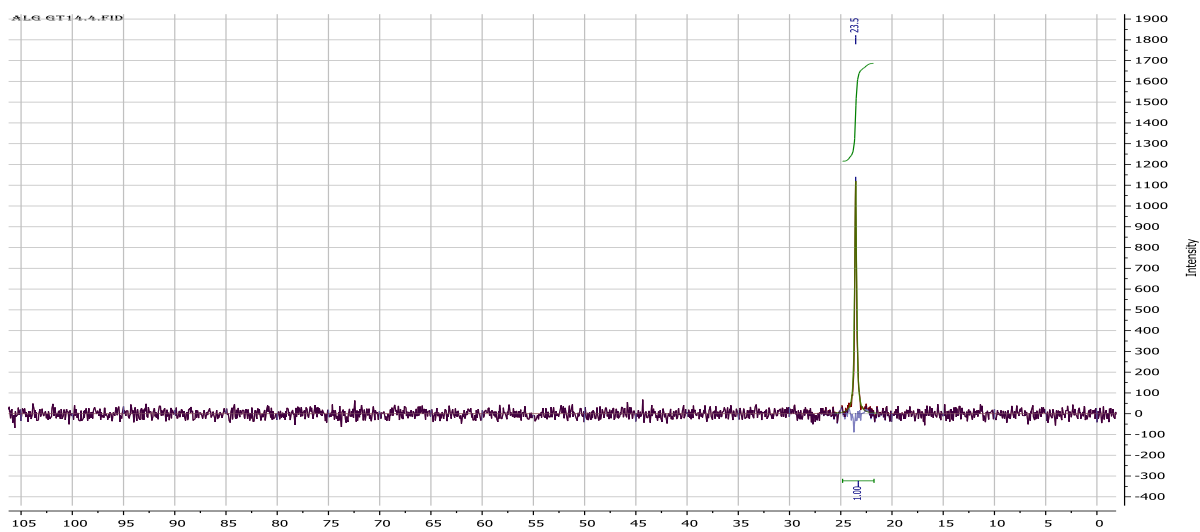
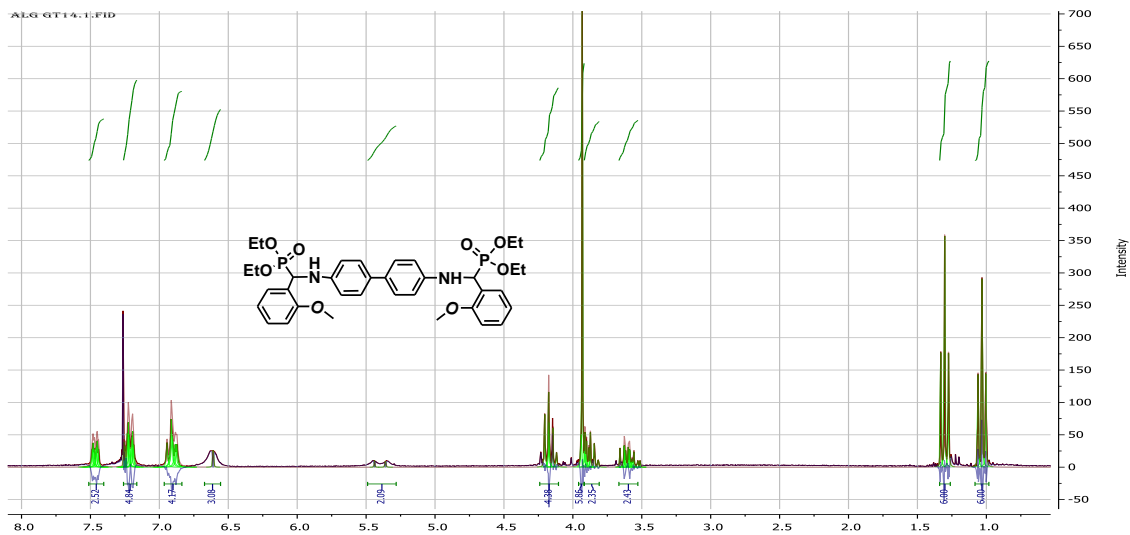
Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[(3-phenoxyphenyl) methylene] bisphosphonate (4g)





Tetraethyl [(4,1-phenylene) bis(azanediy)] bis[2-methoxyphenyl] methylene] isphospon-ate (4h)





Analysis Info

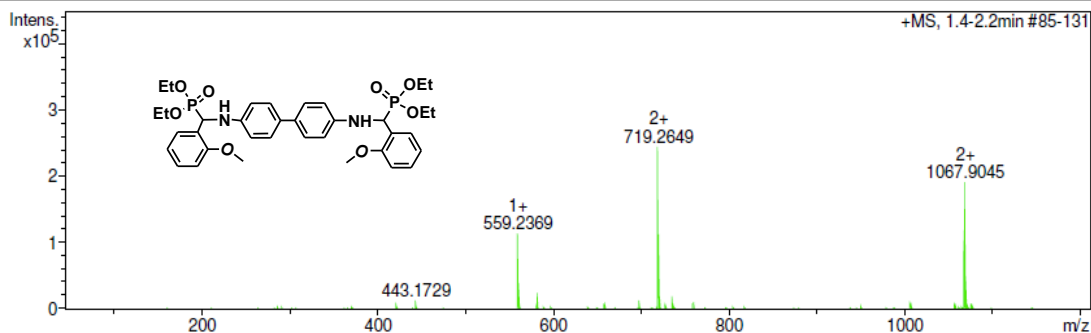
Analysis Name D:\Data\2017\lcm\emilie.kolodziej\GT14_RA8_01_10372.d
 Method ms_fia_tw_50_1200_pos.m
 Sample Name GT14
 Comment

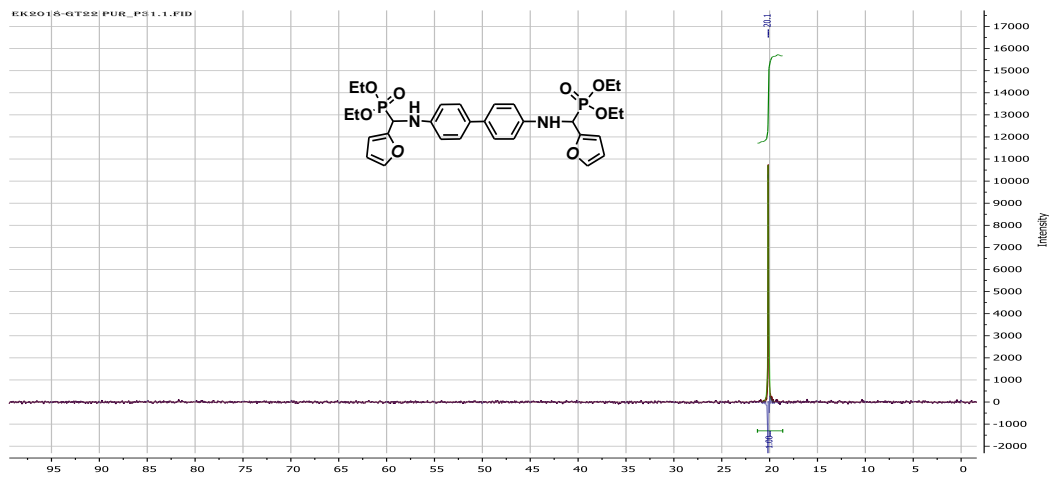
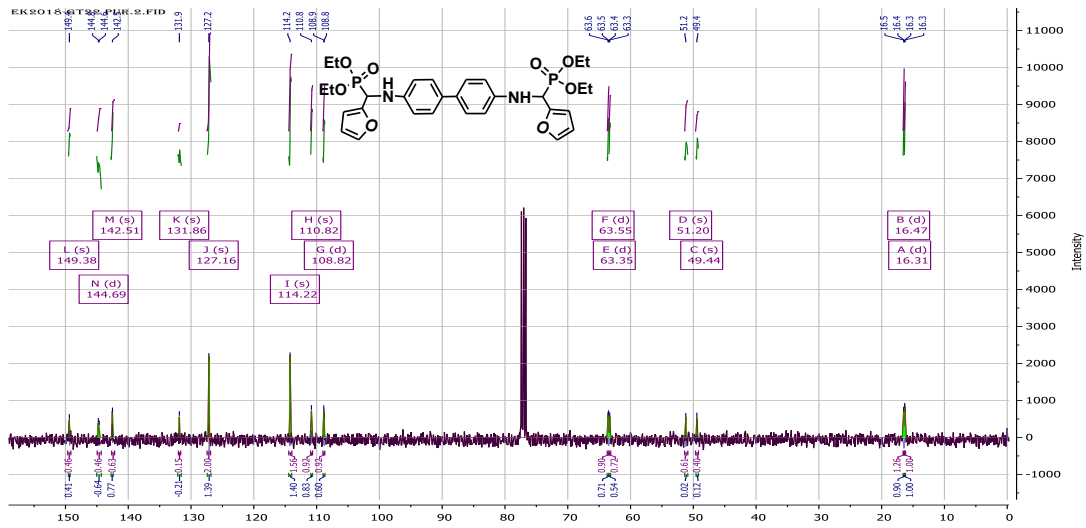
Acquisition Date 7/11/2017 5:21:53 PM

Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF-Q II 8228888.1
 0027

Acquisition Parameter

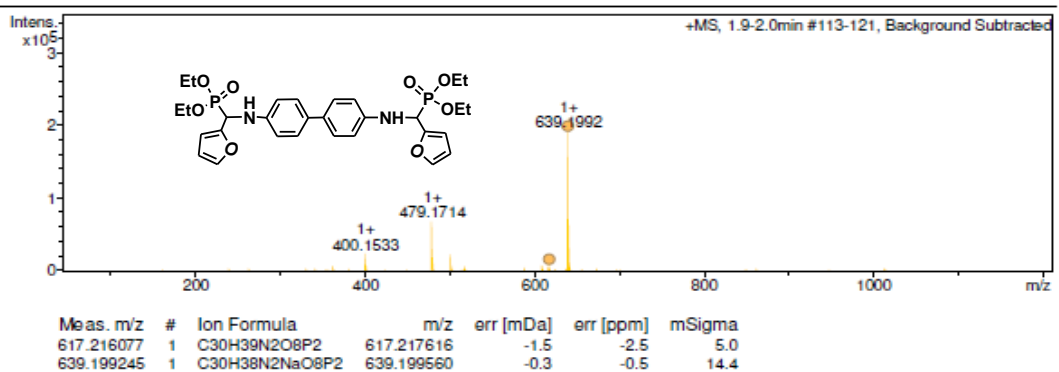
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

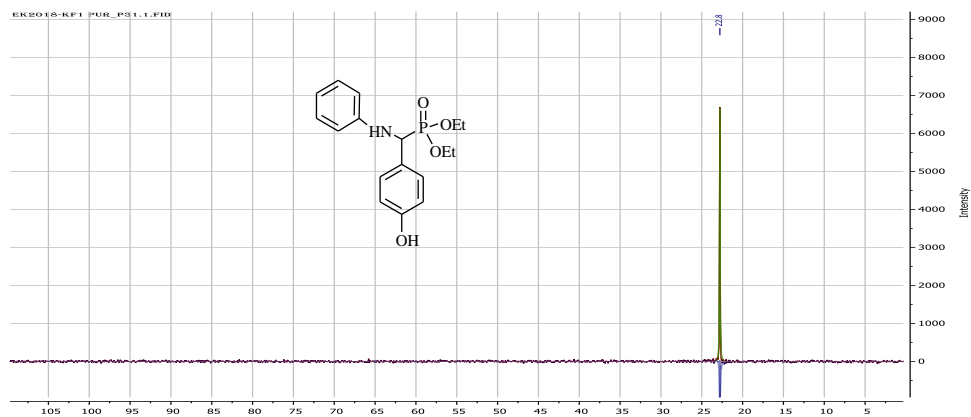




Acquisition Parameter

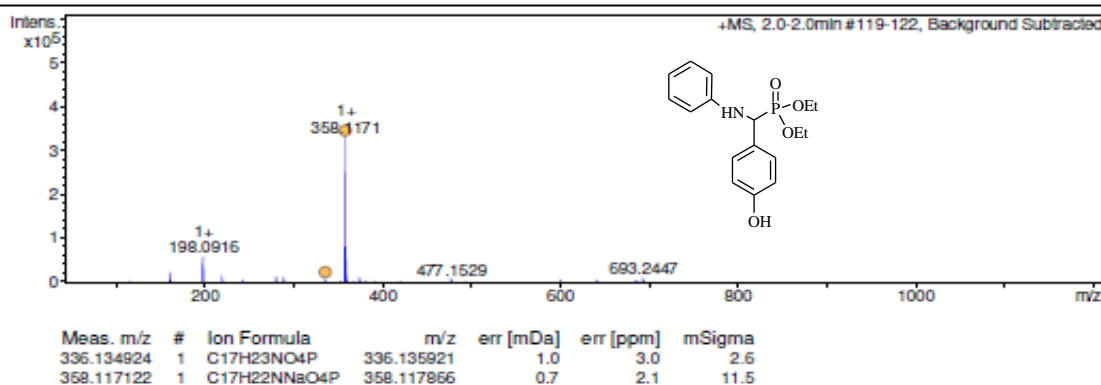
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



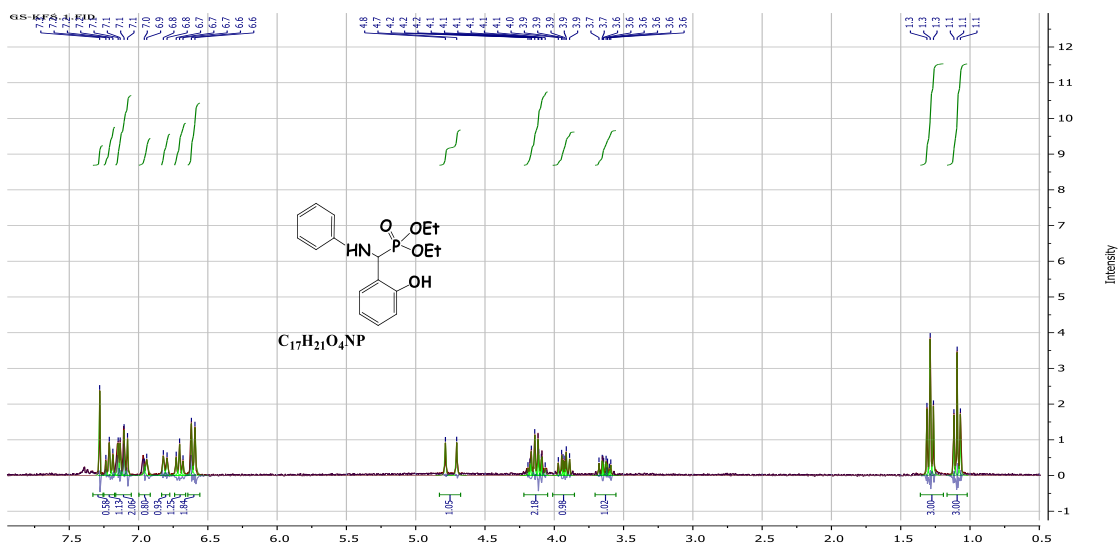


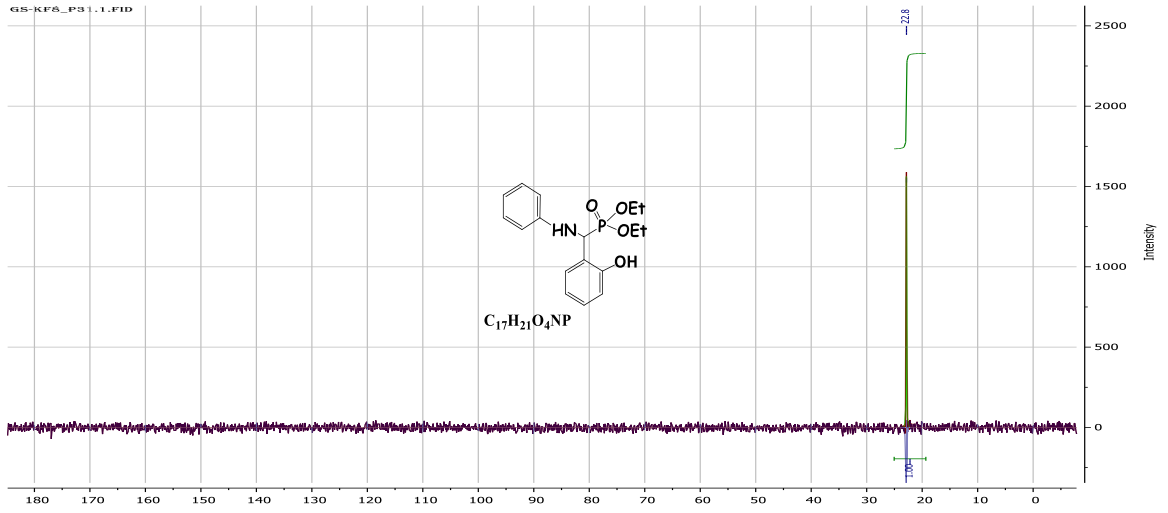
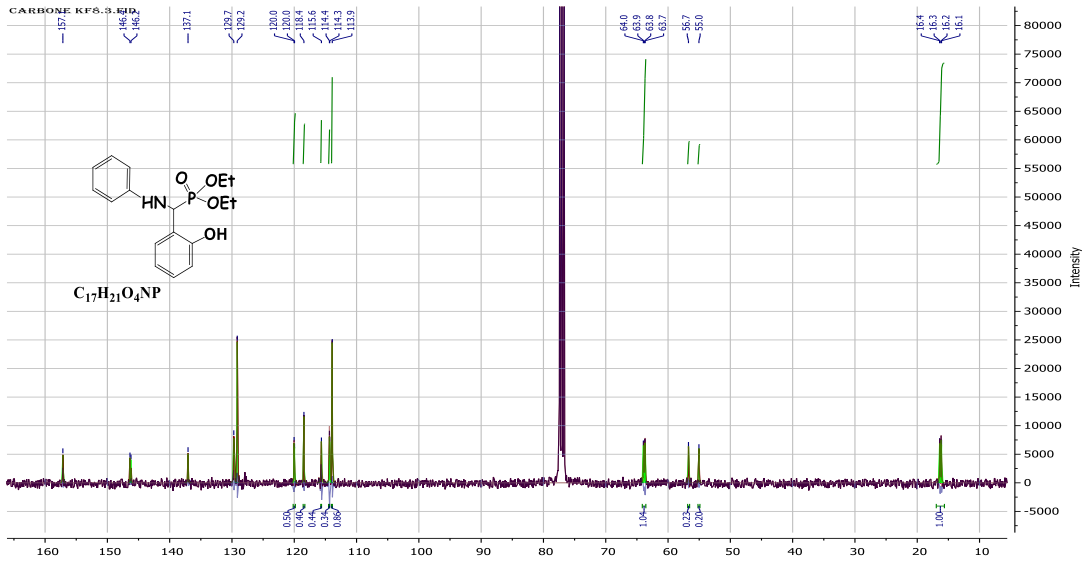
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



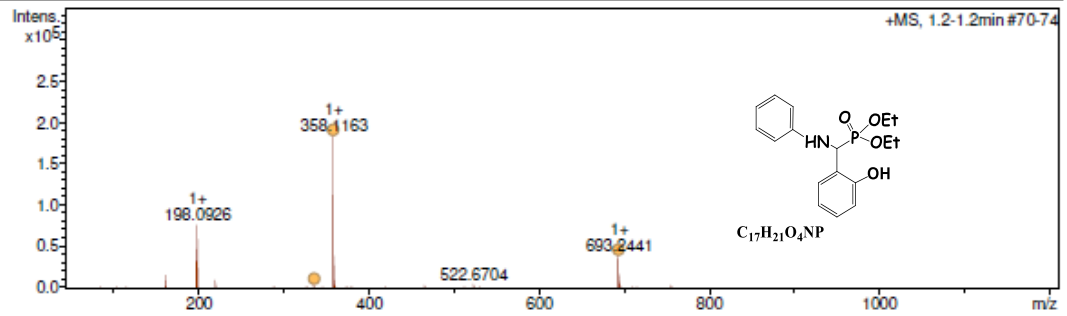
Diéthyl (2-hydroxyphényl) (phénylamino) méthylphosphonate (4b)





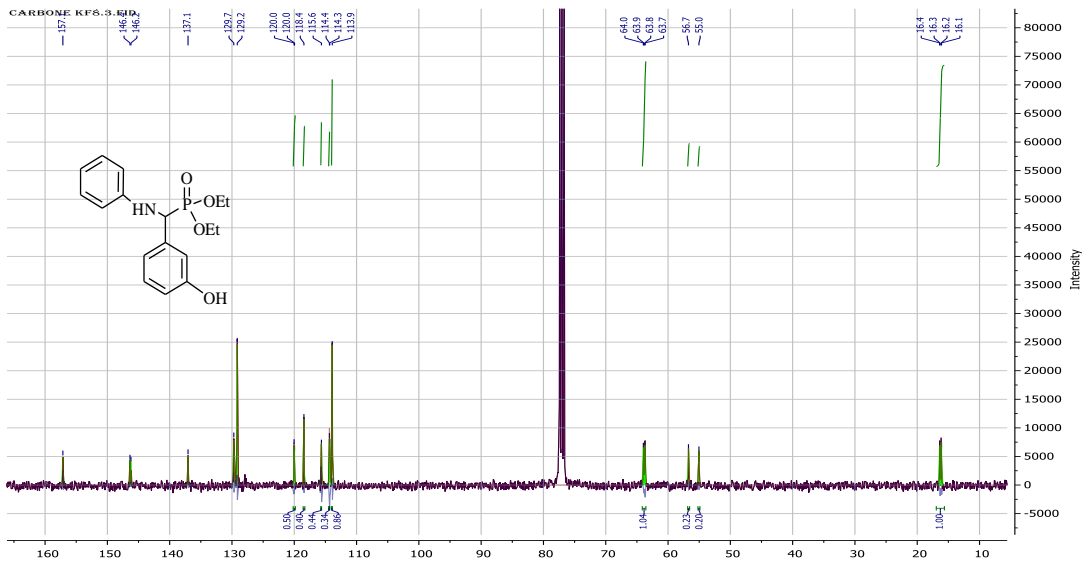
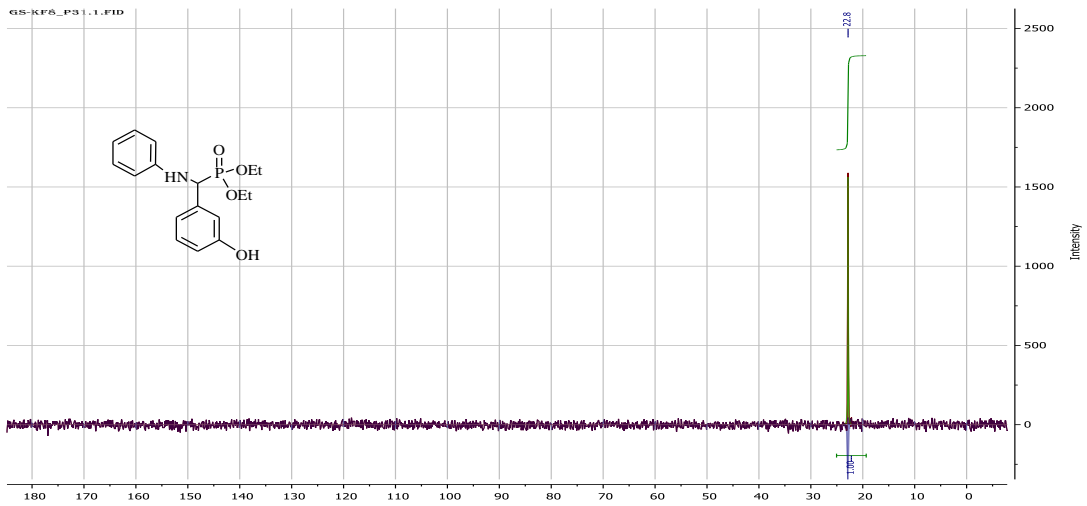
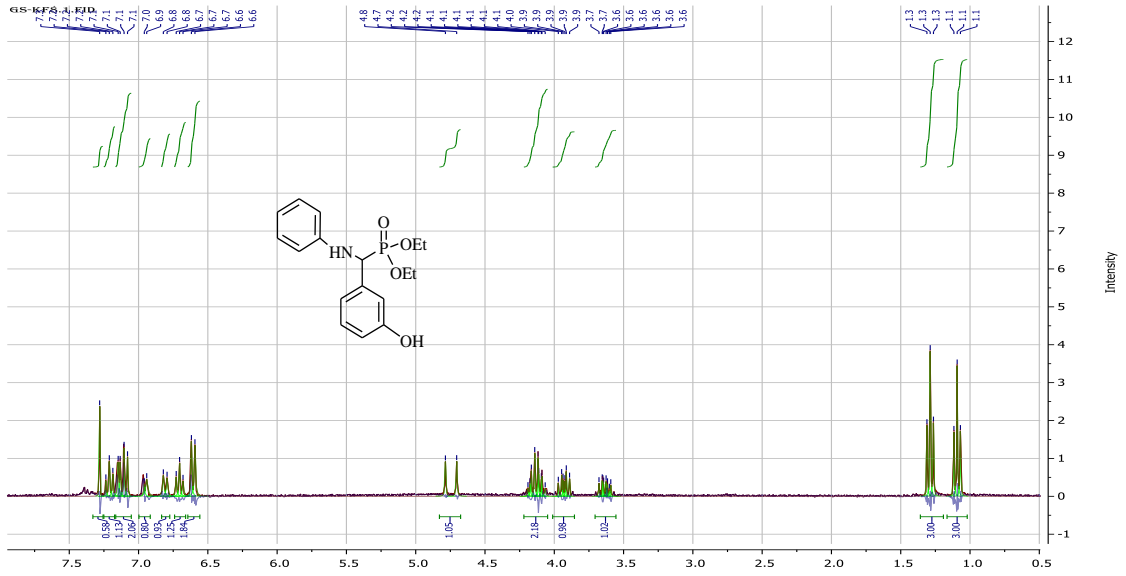
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



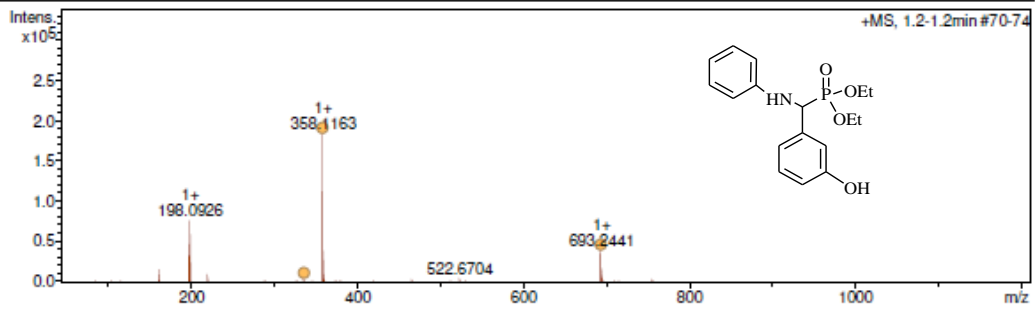
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
336.134790	1	C17H23NO4P	336.135921	1.1	3.4	10.3
358.116258	1	C17H22NNaO4P	358.117866	-1.6	-4.5	11.3
693.244097	1	C34H44N2NaO8P2	693.246510	-2.4	-3.5	5.4

Diéthyl (3-hydroxyphényl) (phénylamino) méthylphosphonate (4c)



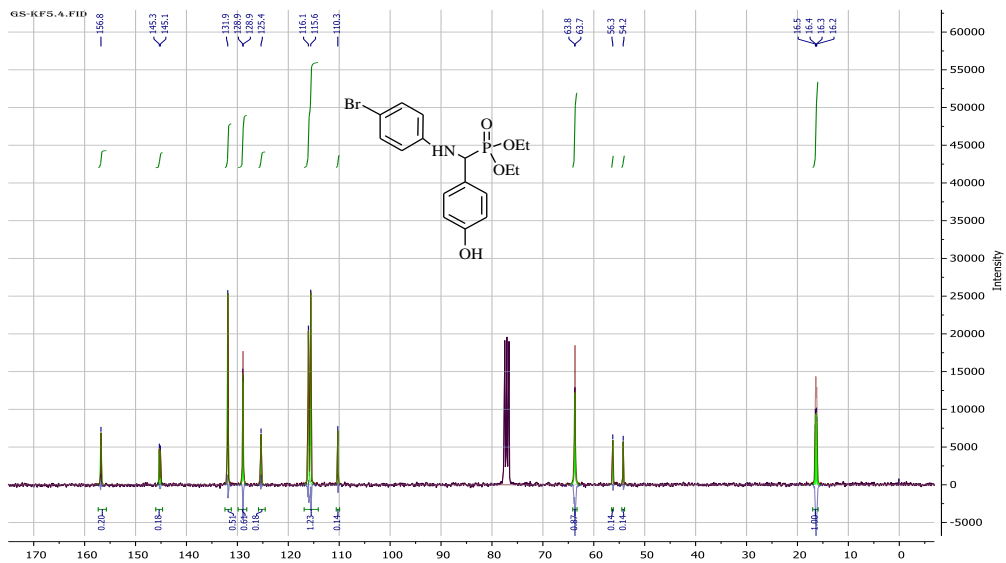
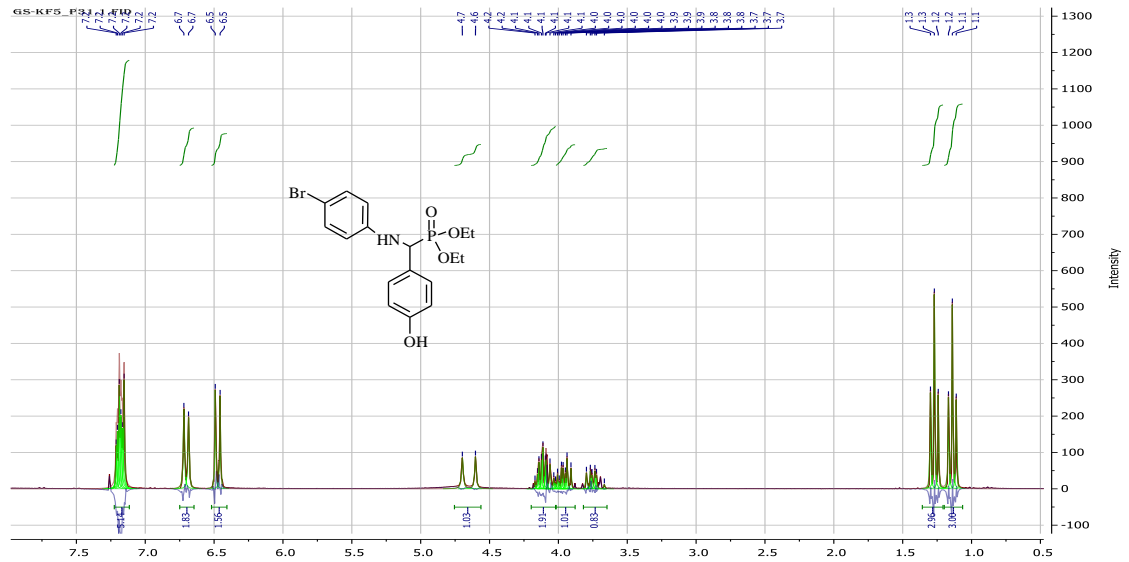
Acquisition Parameter

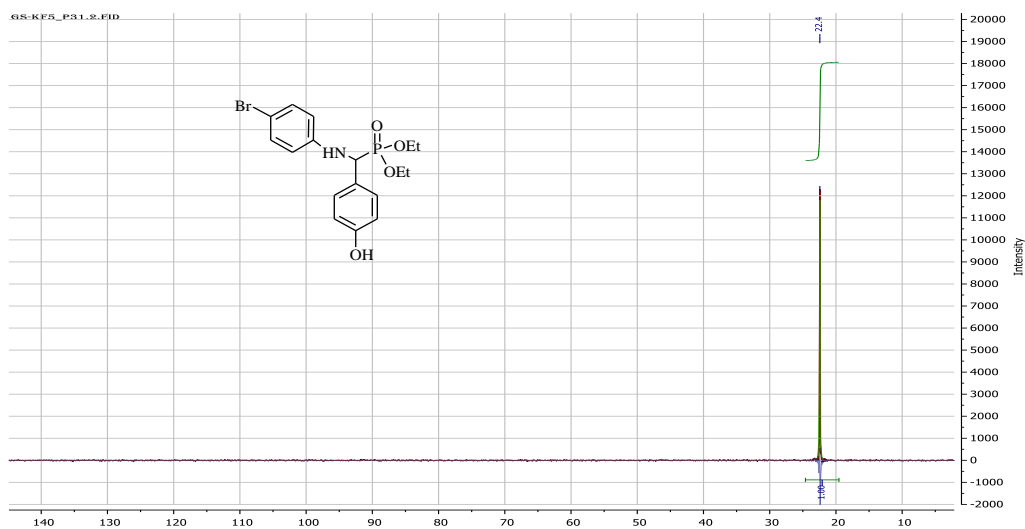
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
336.134790	1	C17H23NO4P	336.135921	1.1	3.4	10.3
358.116258	1	C17H22NNaO4P	358.117866	-1.6	-4.5	11.3
693.244097	1	C34H44N2NaO8P2	693.246510	-2.4	-3.5	5.4

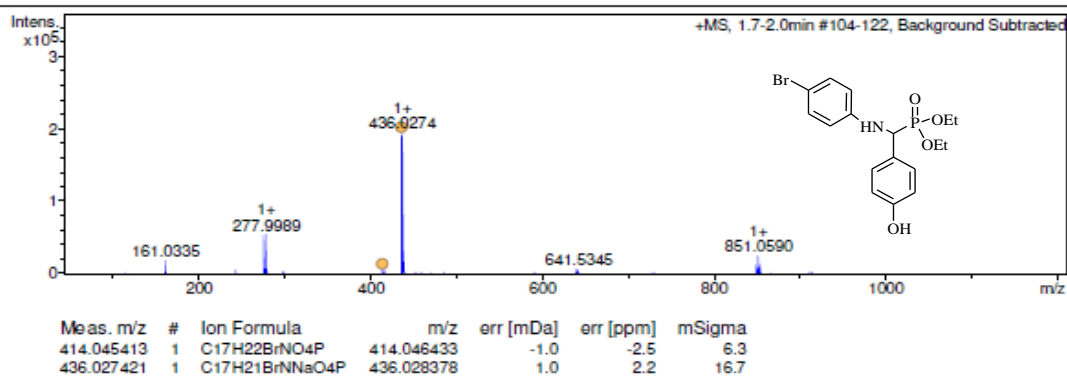
Diéthyl (4-hydroxyphényl) (4- bromophénylamino) méthylphosphonate (4d)



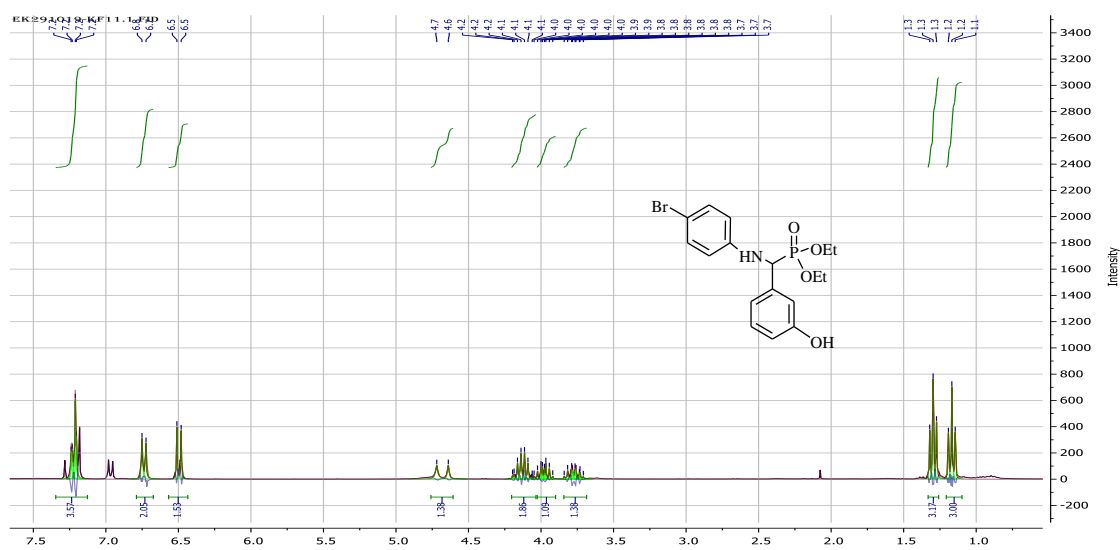


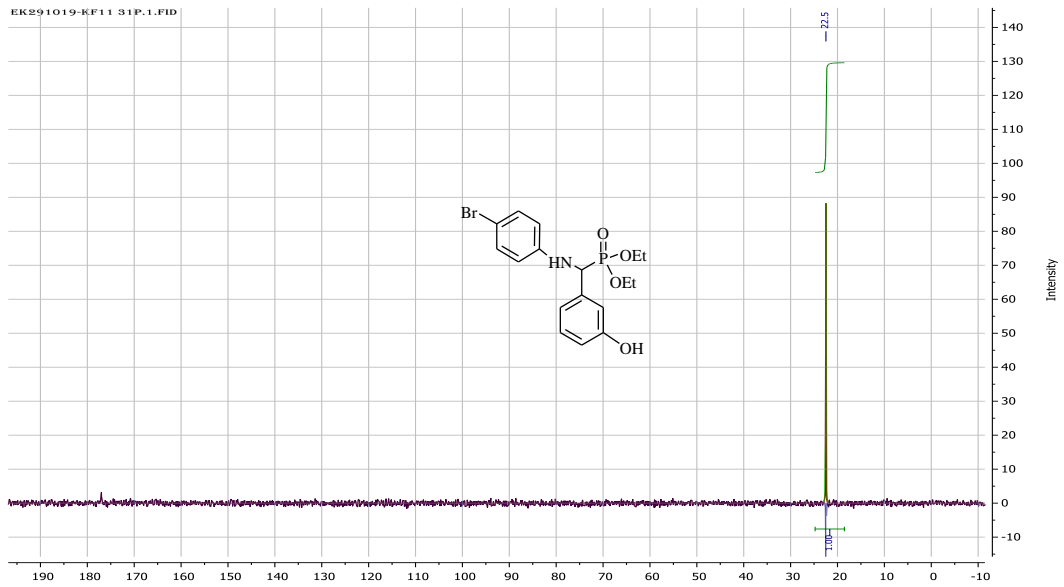
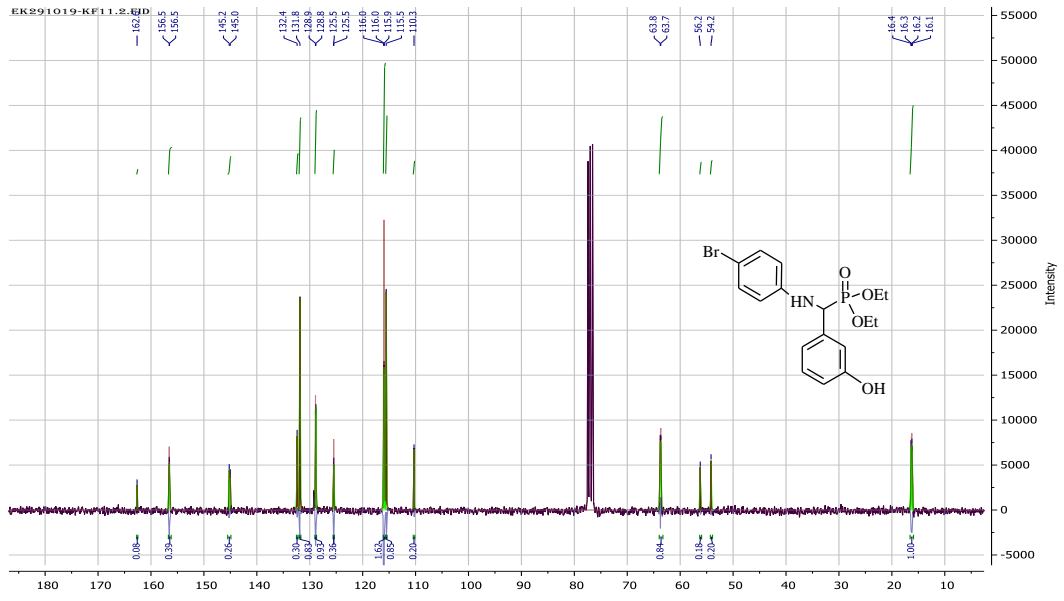
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



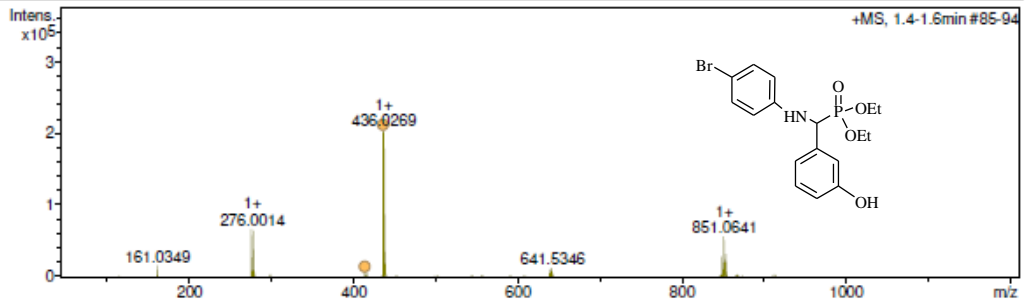
Diéthyl (3-hydroxyphényl) (4- bromophénylamino) méthylphosphonate (4e)





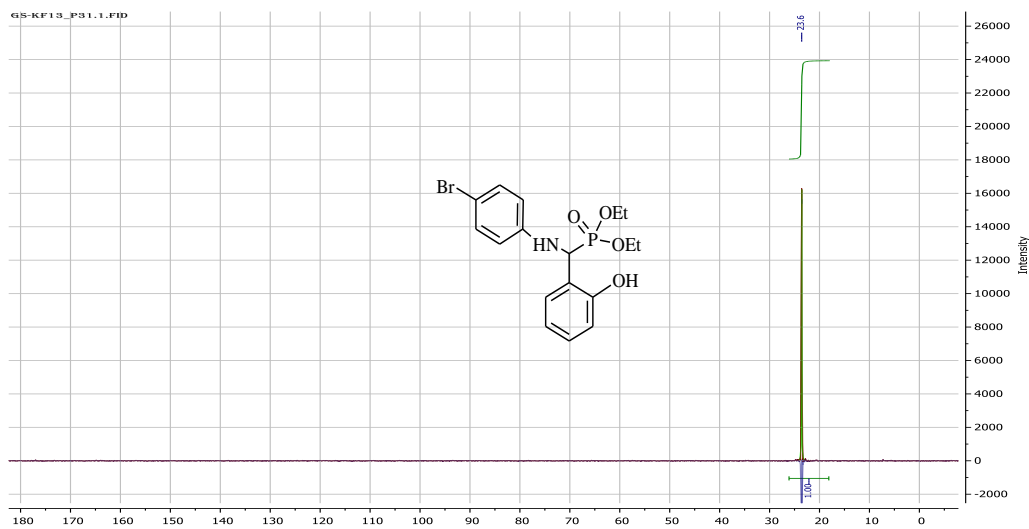
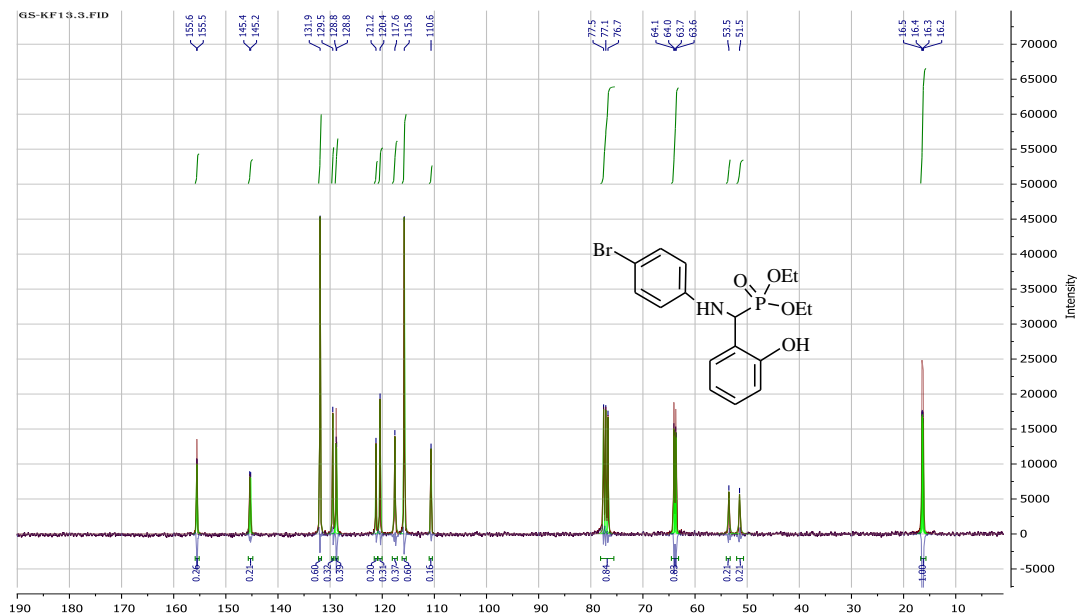
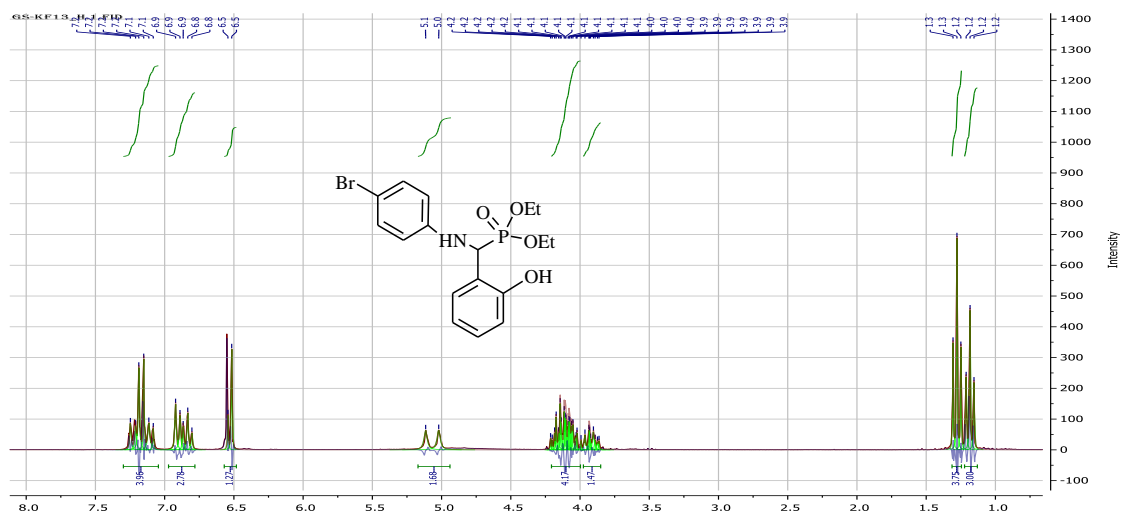
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



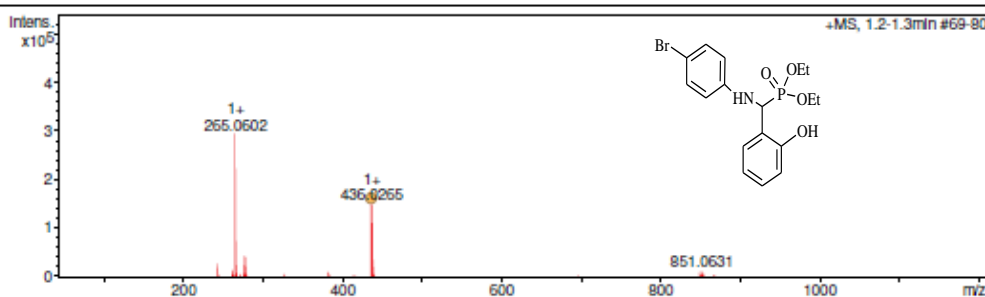
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
414.044395	1	C17H22BrNO4P	414.046433	-2.0	-4.9	5.8
436.026969	1	C17H21BrNNO4P	436.028378	-1.5	-3.5	6.0

Diéthyl (2-hydroxyphényl) (4-bromophénylamino) méthylphosphonate (4f)



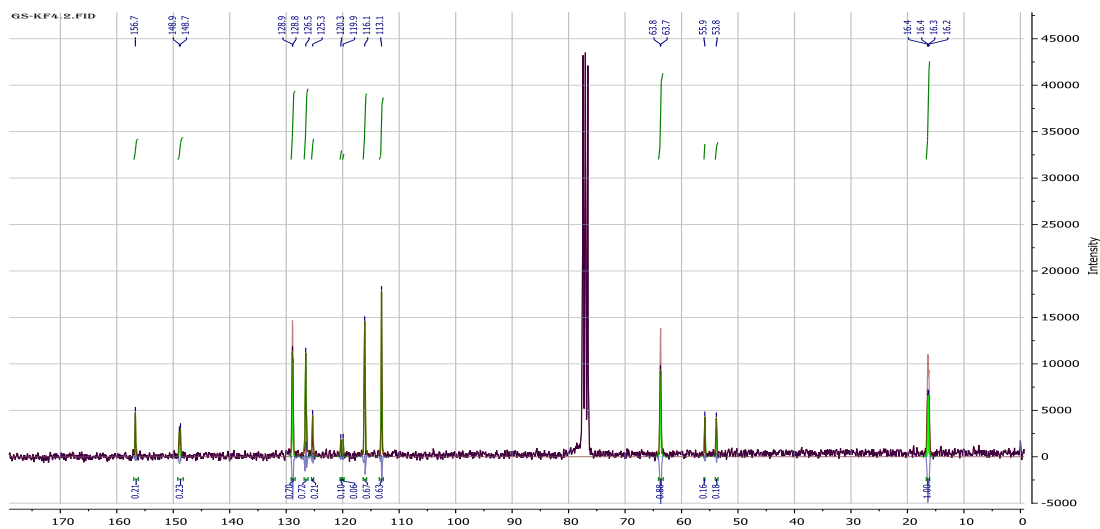
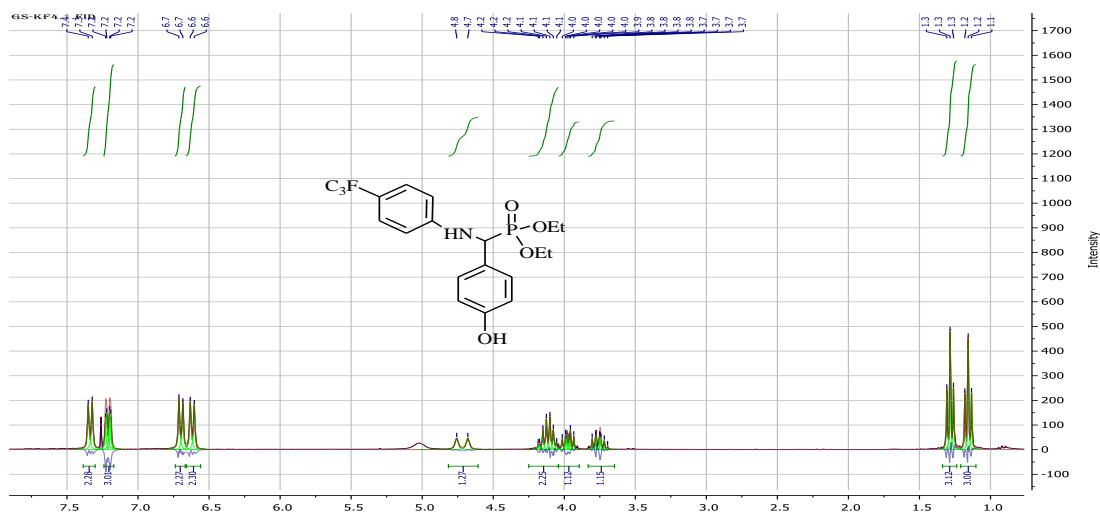
Acquisition Parameter

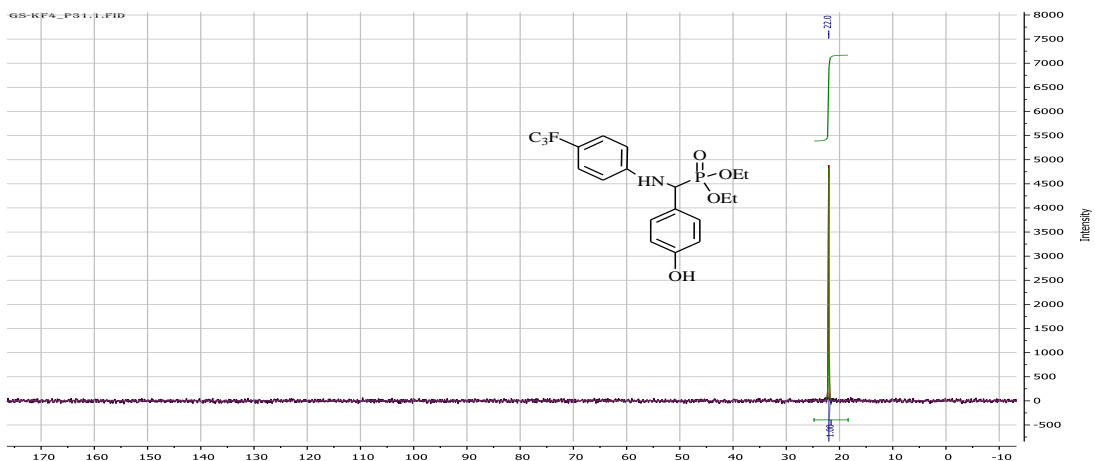
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
436.02521	1	C17H21BrNNaO4P	436.028378	-1.9	-4.3	7.8

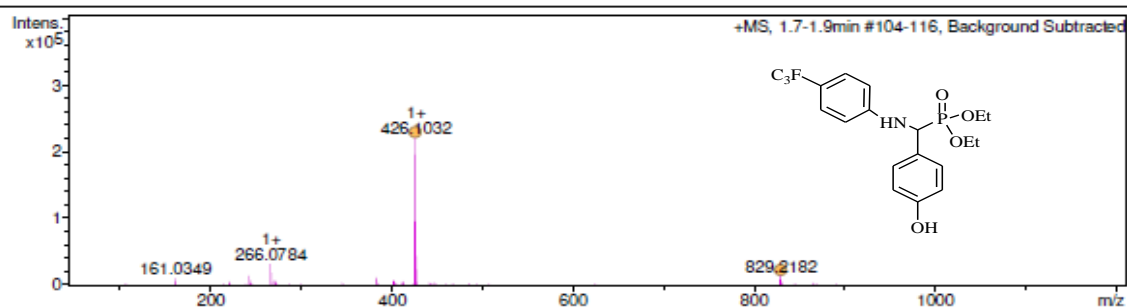
Diéthyl (4-hydroxyphényl) (4-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (4g)





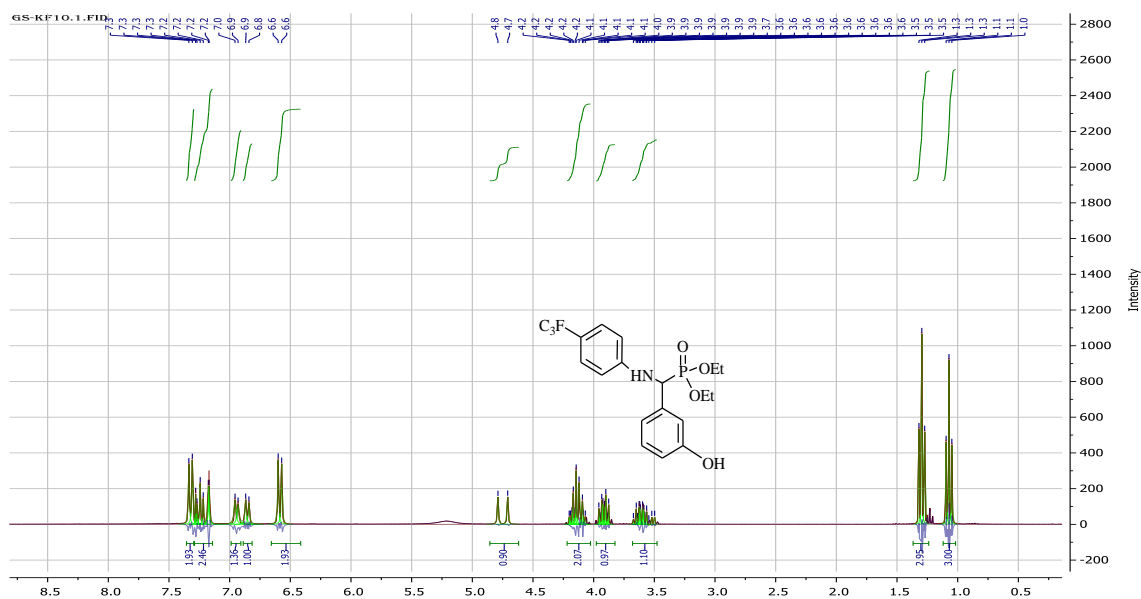
Acquisition Parameter

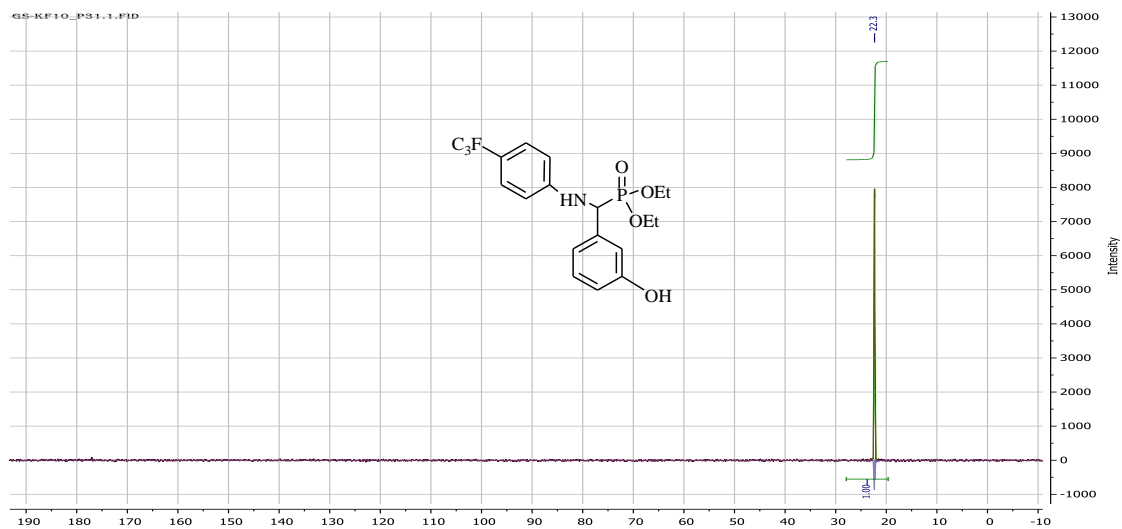
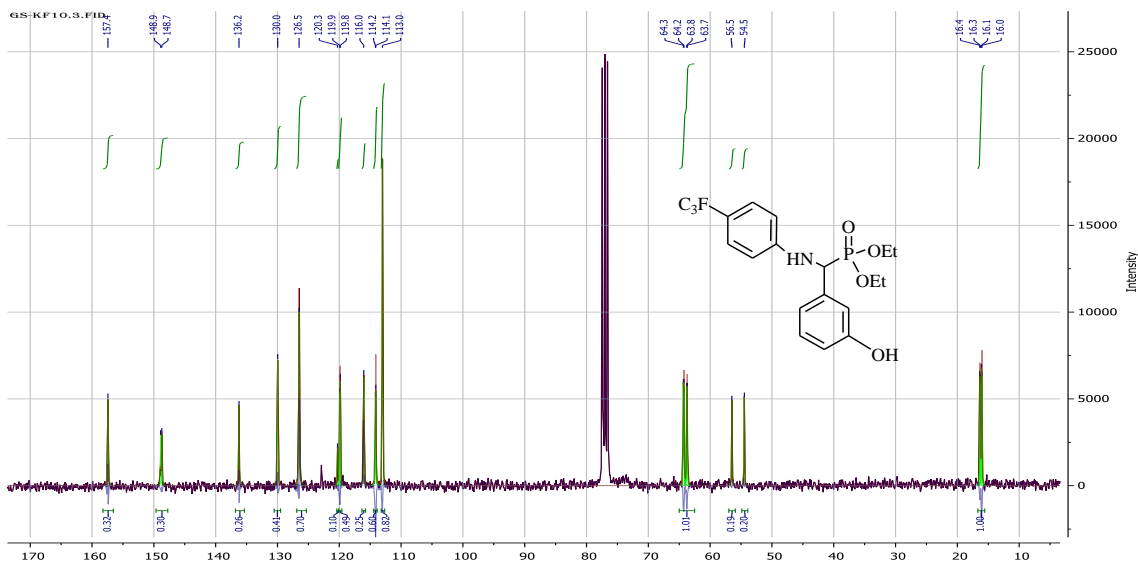
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
426.103224	1	C18H21F3NNaO4P	426.105250	2.0	4.8	2.9
829.218166	1	C36H42F6N2NaO8P2	829.221280	-3.1	-3.8	5.6

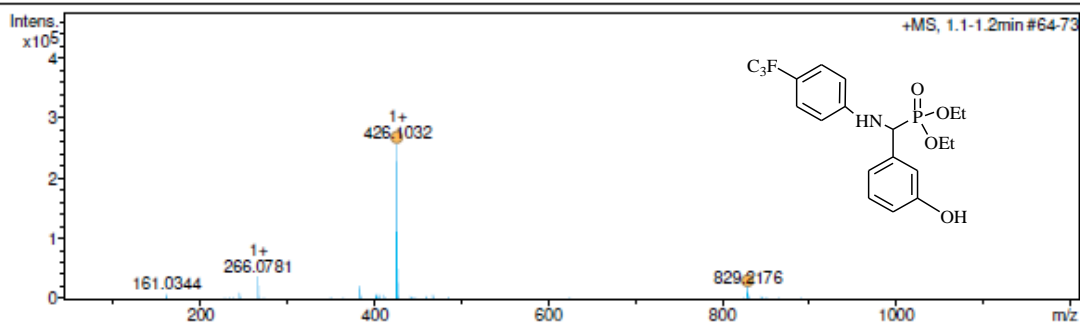
Diéthyl (4-hydroxyphényl) (3-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (4h)





Acquisition Parameter

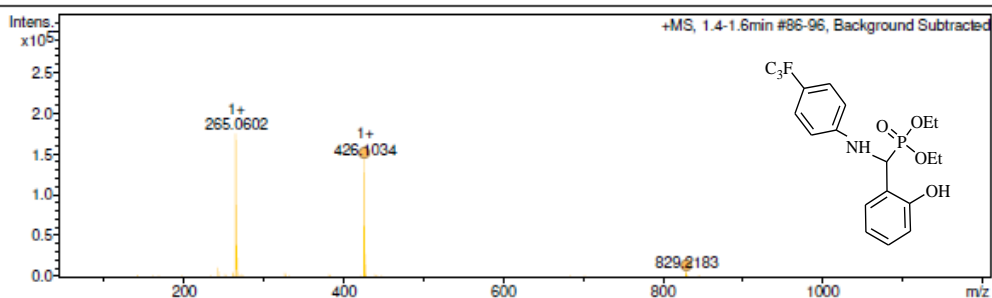
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



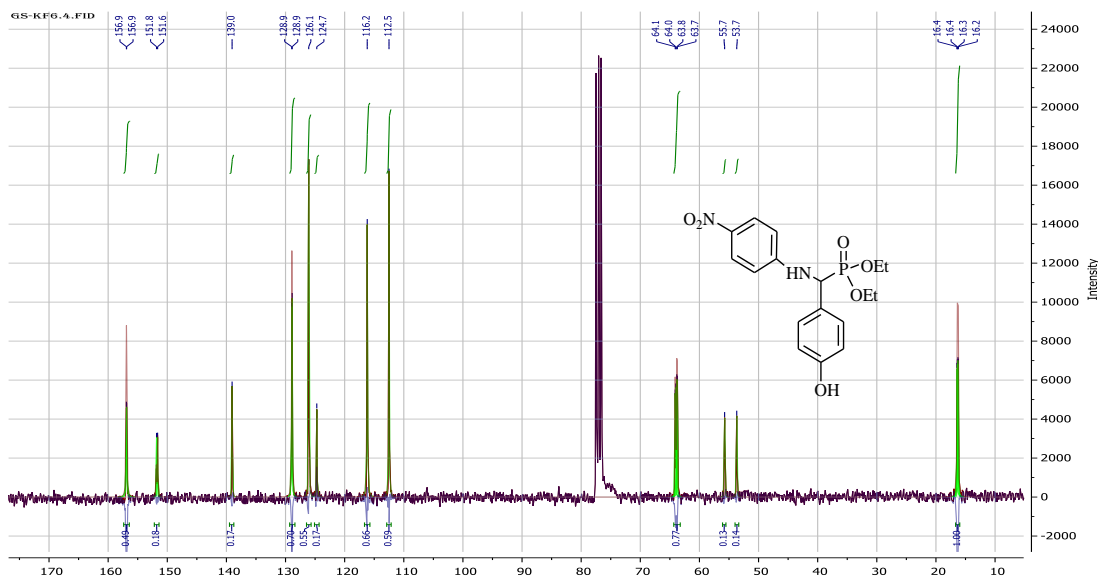
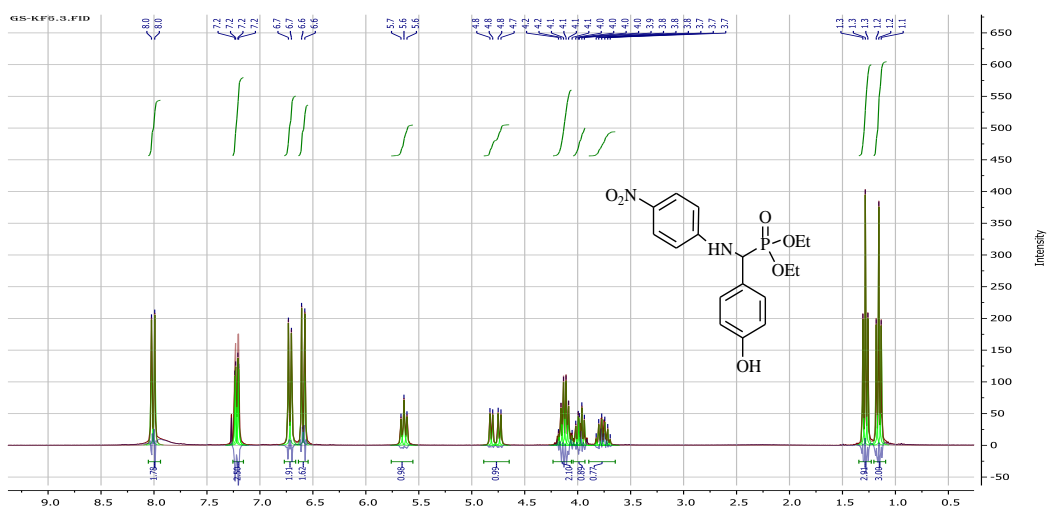
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
426.103188	1	C18H21F3NNaO4P	426.105250	-2.1	-4.8	2.5
829.217646	1	C36H42F6N2NaO8P2	829.221280	-3.6	-4.4	11.2

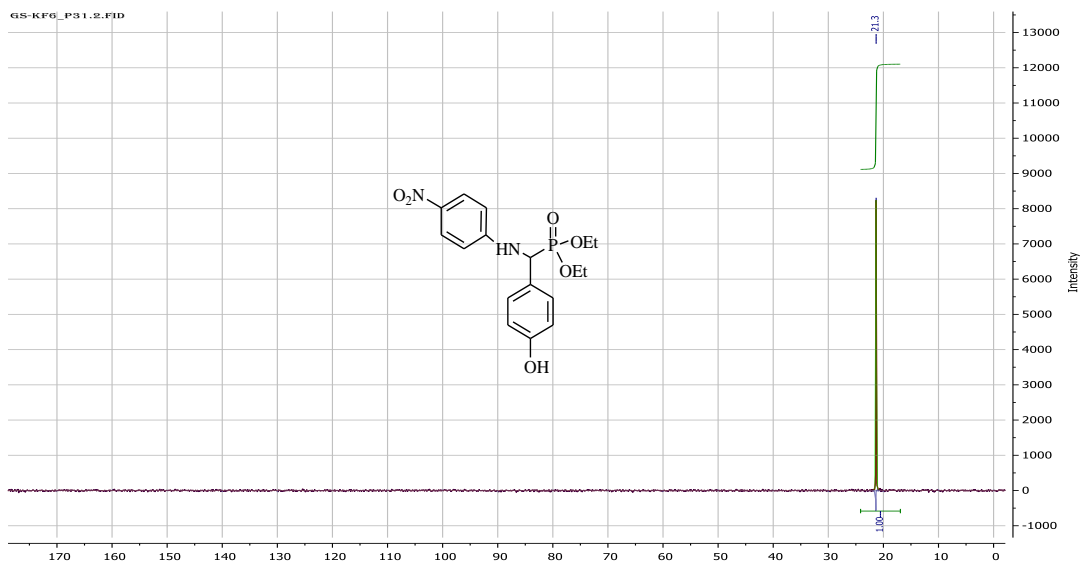
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



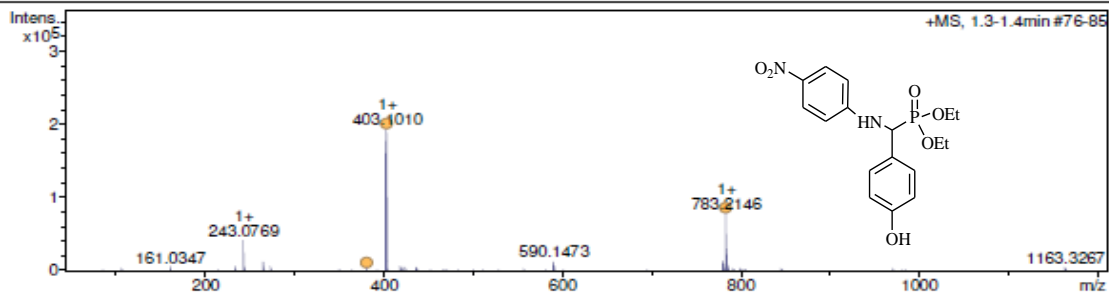
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
426.103423	1	C18H21F3NNaO4P	426.105250	1.8	4.3	3.9
829.218265	1	C36H42F6N2NaO8P2	829.221280	-3.0	-3.6	3.8

Diéthyl (4-hydroxyphényl) (4-nitro phénylamino) méthylphosphonate (4j)



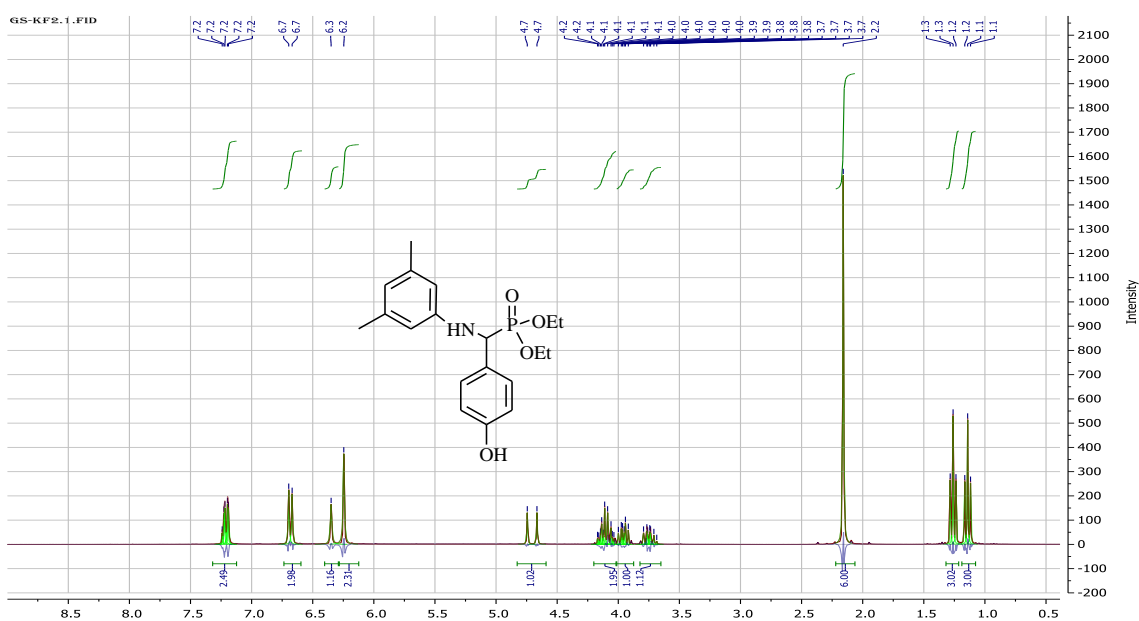
Acquisition Parameter

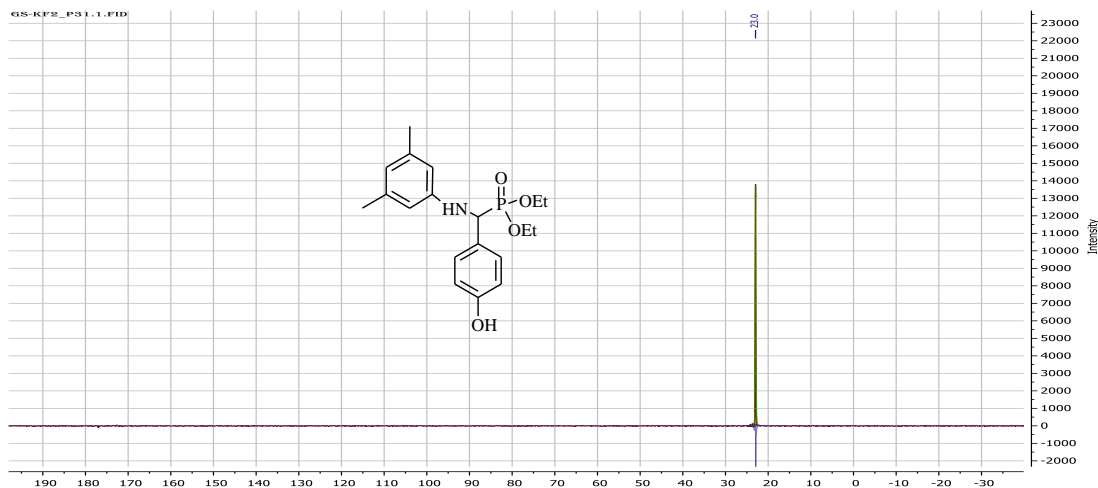
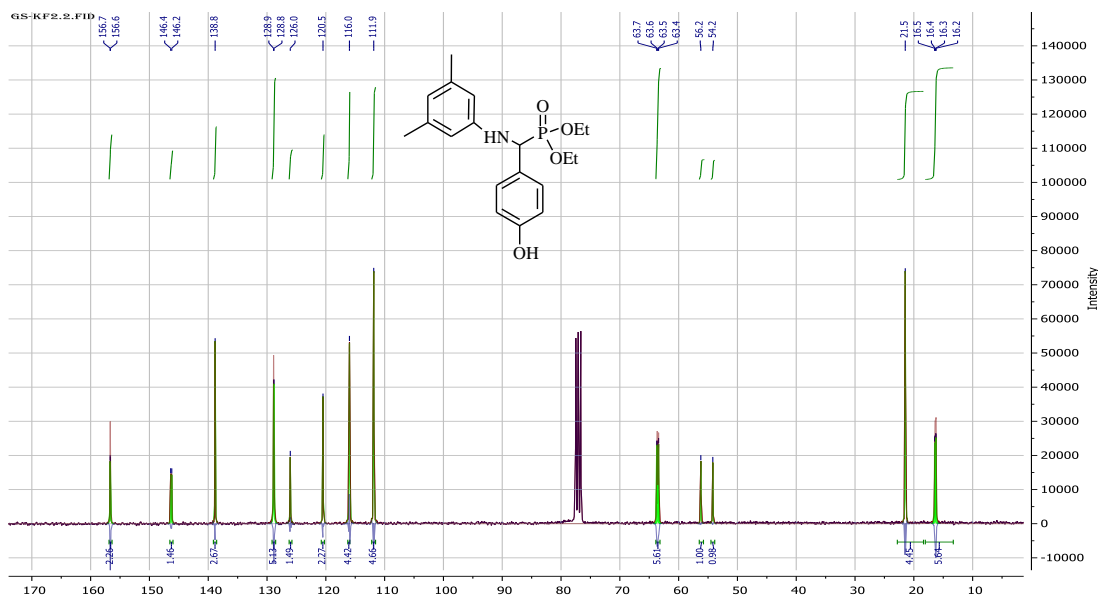
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
381.119127	1	C17H22N2O6P	381.120999	1.9	4.9	4.3
403.100990	1	C17H21N2NaO6P	403.102944	2.0	4.8	7.0
783.214570	1	C34H42N4NaO12P2	783.216667	2.1	2.7	3.0

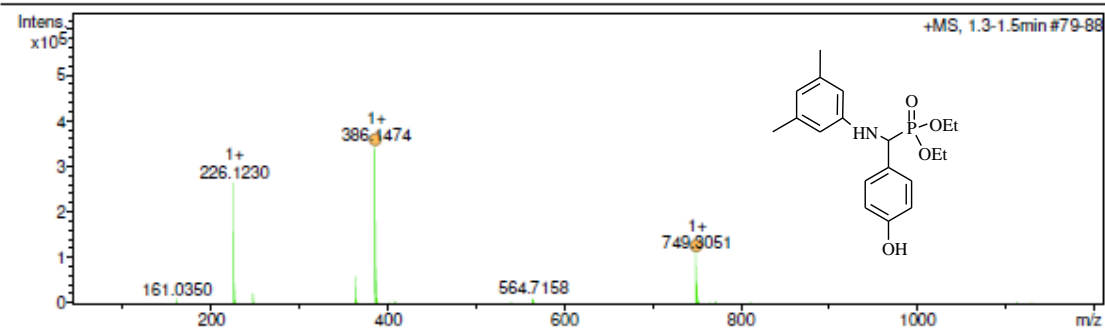
Diéthyl (4-hydroxyphényl) (3,5-méthyl phénylamino) méthylphosphonate (4k)





Acquisition Parameter

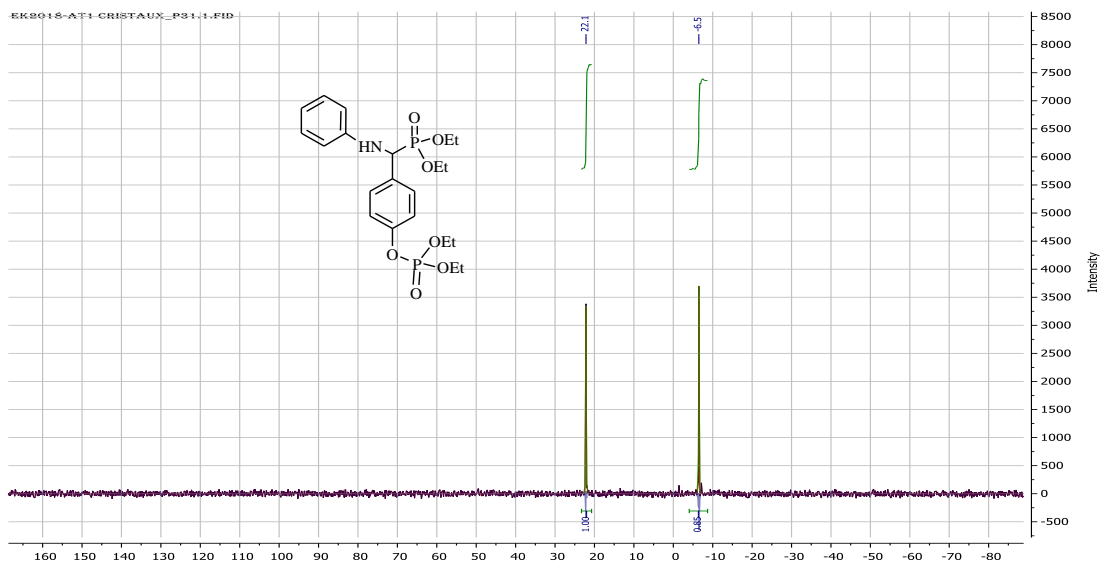
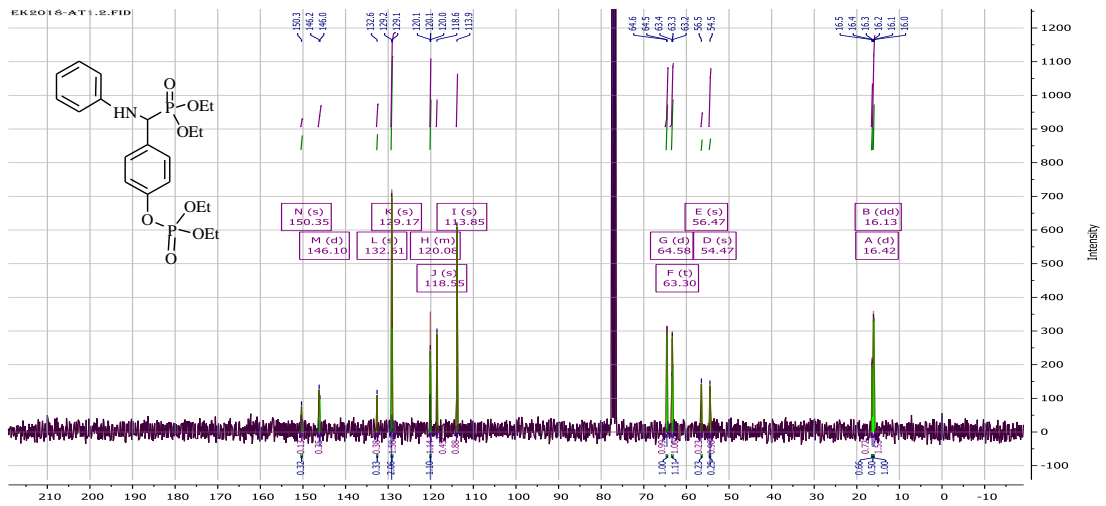
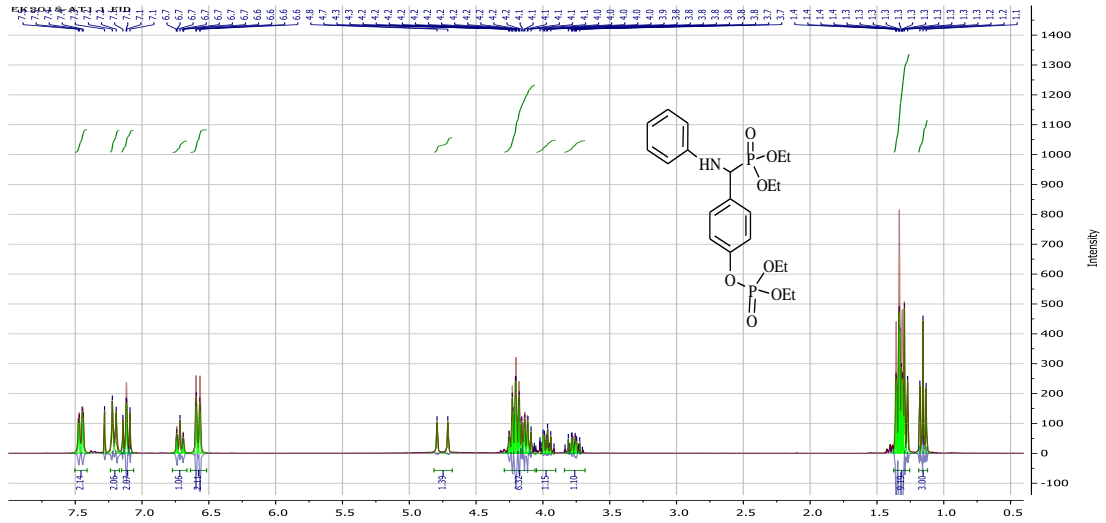
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
386.147389	1	C ₁₉ H ₂₆ NNaO ₄ P	386.149166	-1.8	-4.6	10.8
749.305148	1	C ₃₈ H ₅₂ N ₂ NaO ₈ P ₂	749.309111	-4.0	-5.3	5.9

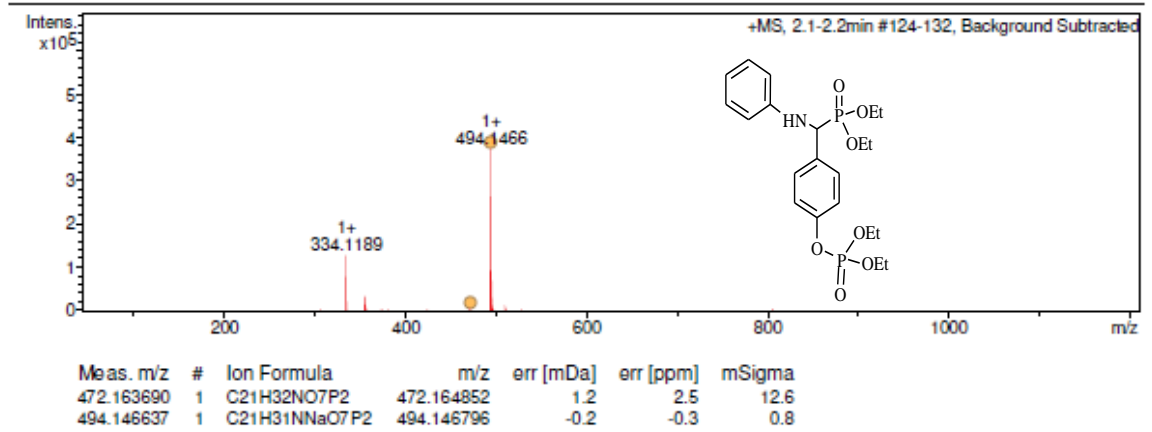
■ Les phosphates α -aminophosphonates

Diéthyl (4-phosphate phényl) (phénylamino) méthylphosphonate (6a)

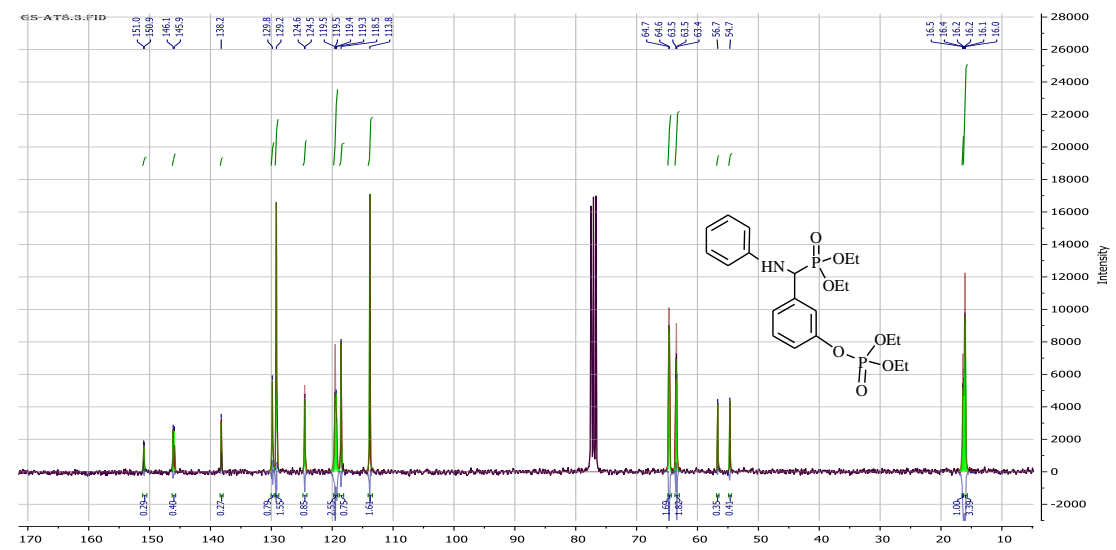
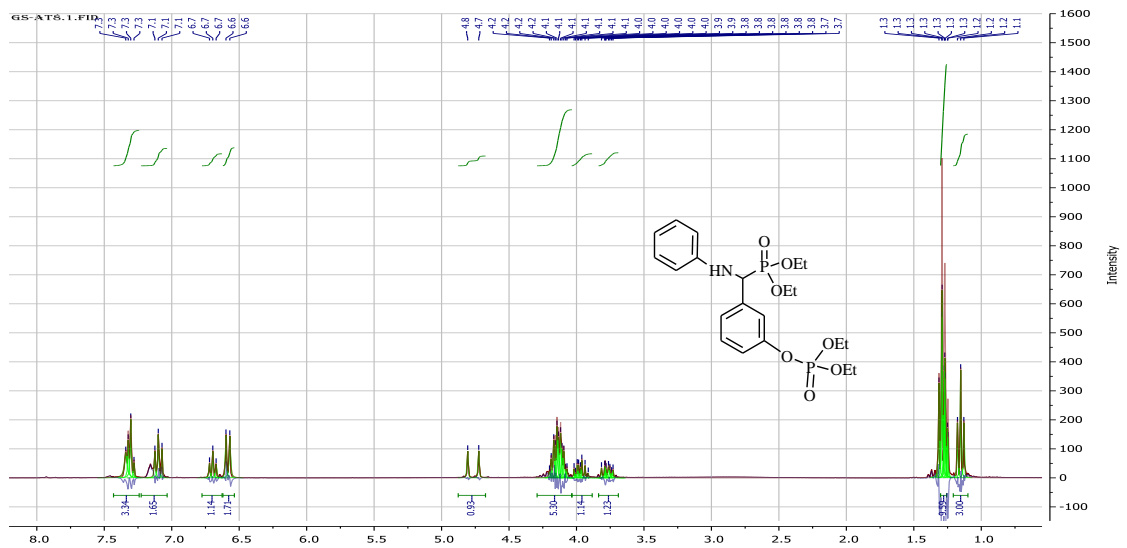


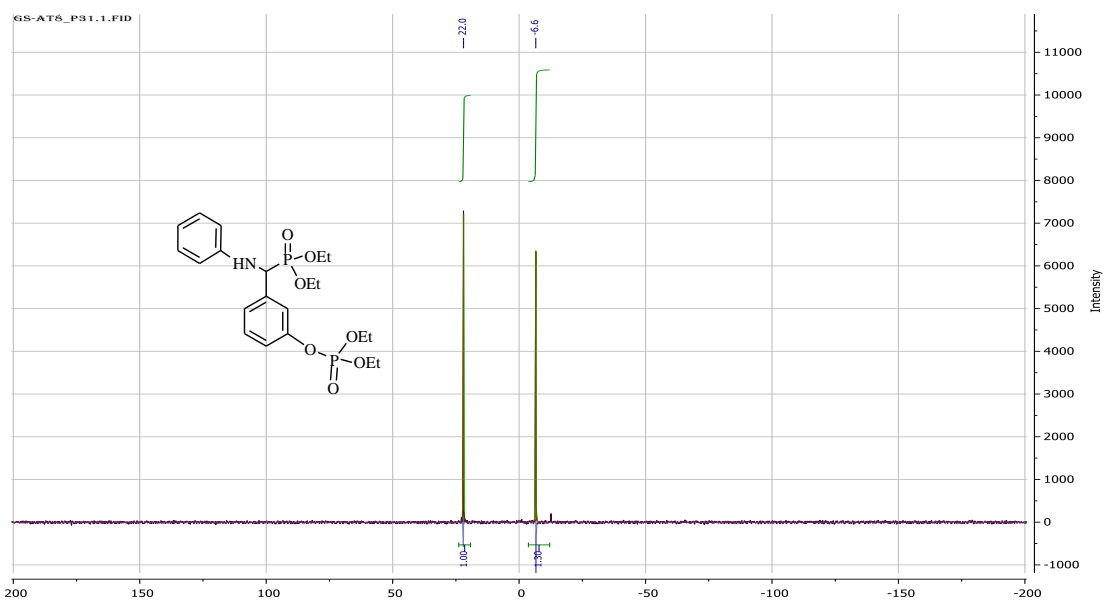
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



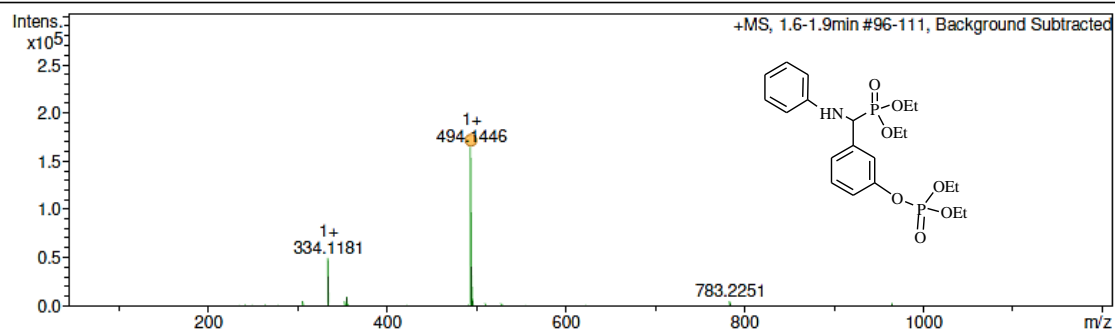
Diéthyl (3- phosphate phényl) (phénylamino) méthylphosphonate (6b)





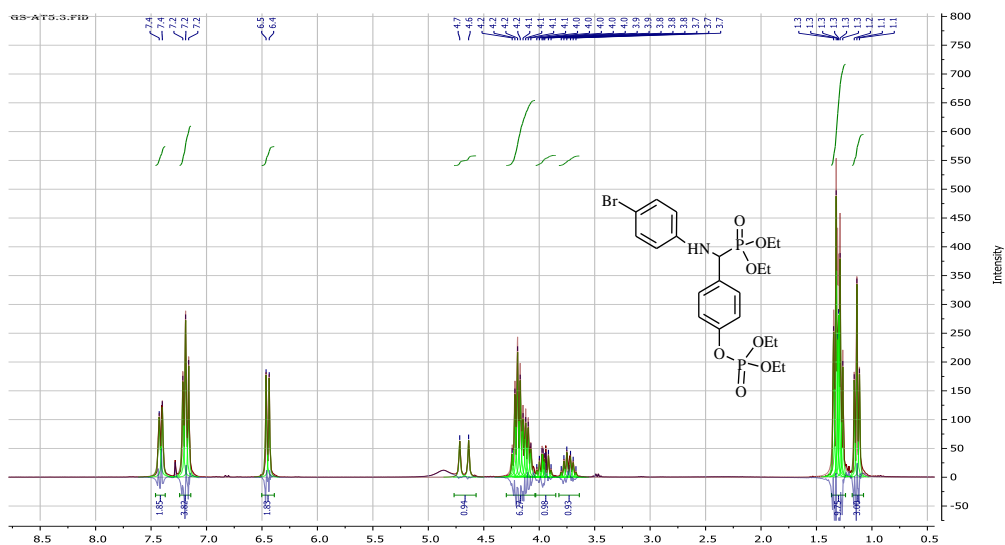
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

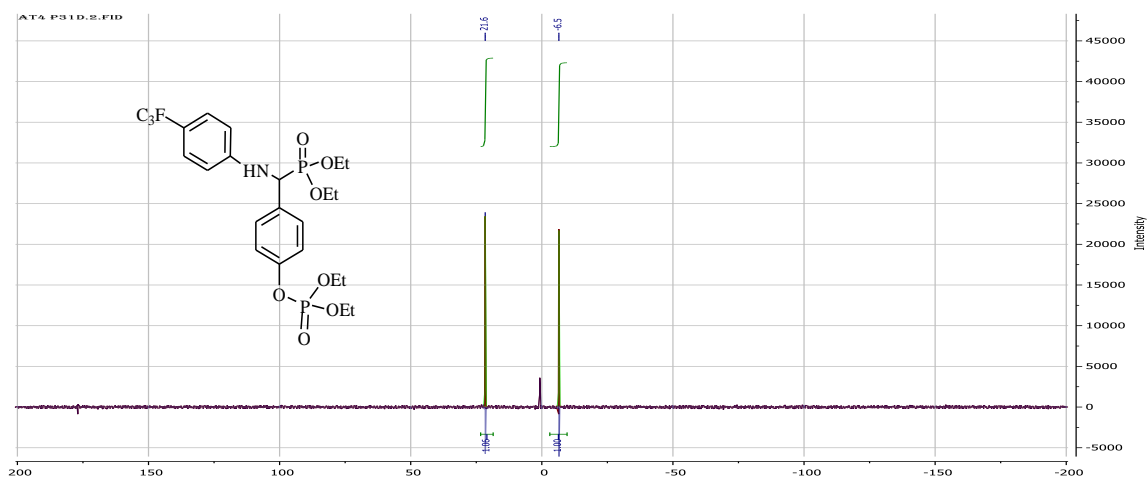
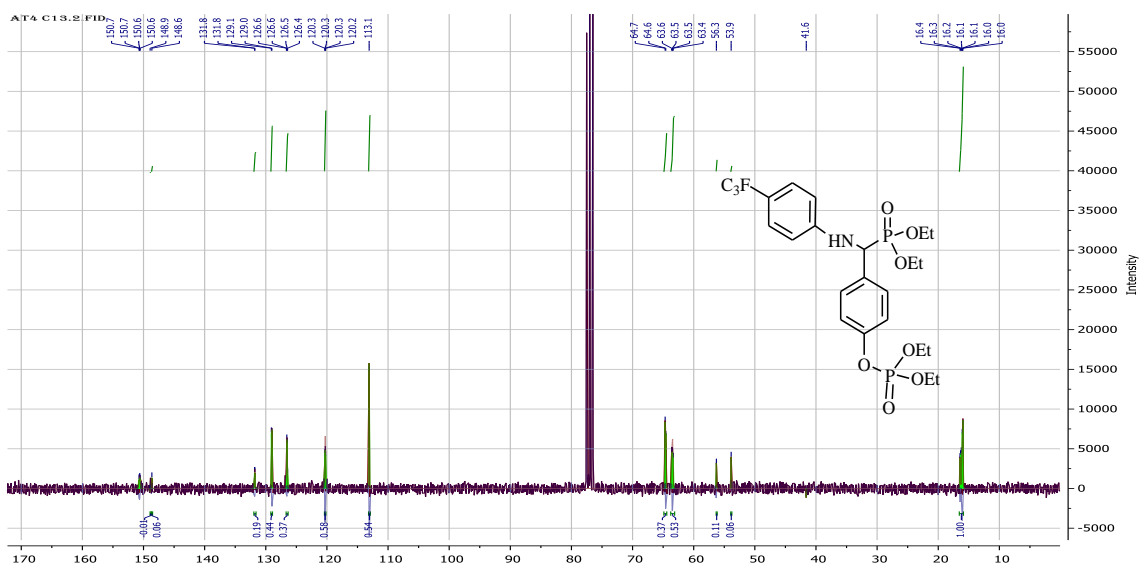
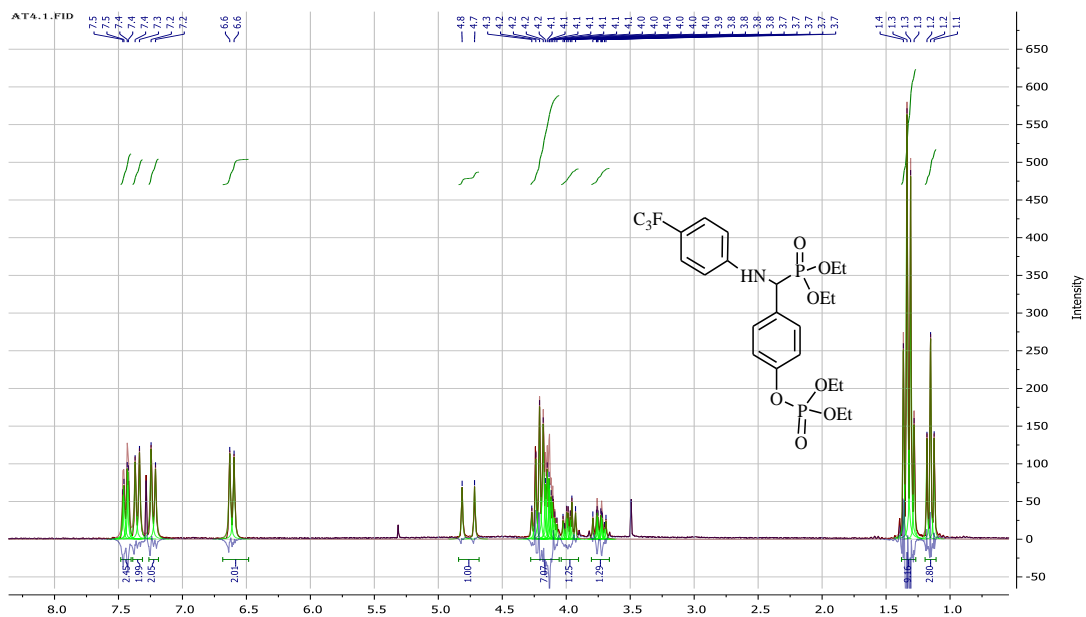


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
494.144568	1	C ₂₁ H ₃₁ NNaO ₇ P ₂	494.146796	2.2	4.5	7.9

Diéthyl (4- phosphate phényl) (4- bromophénylamino) méthylphosphonate (6d)

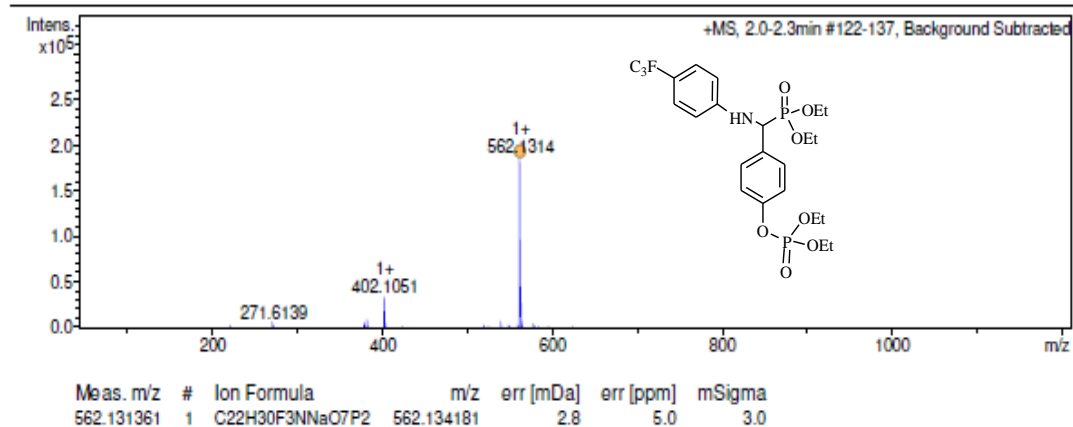


Diéthyl (4-phosphate phényl) (4-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (6g)

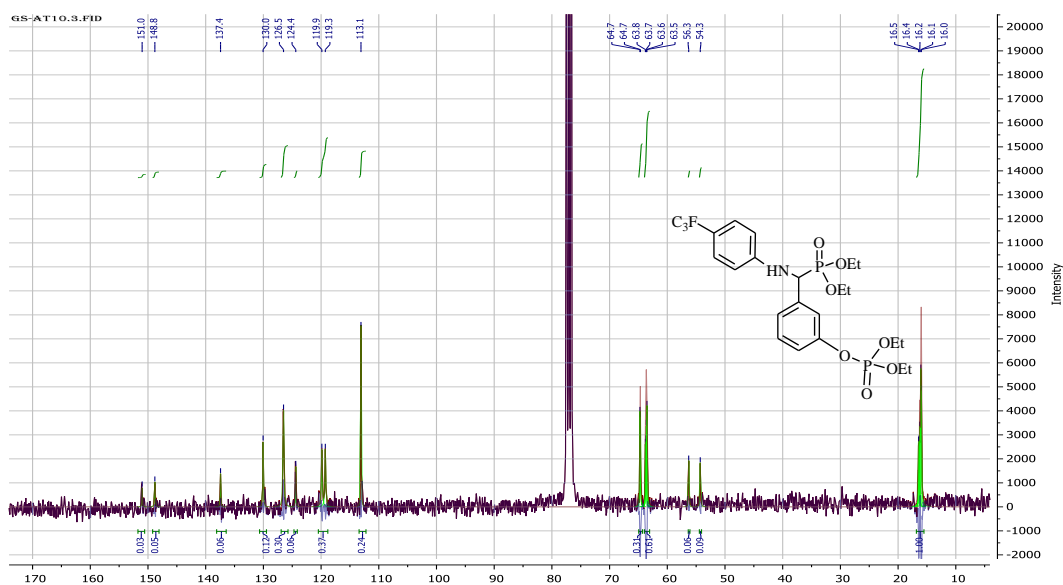
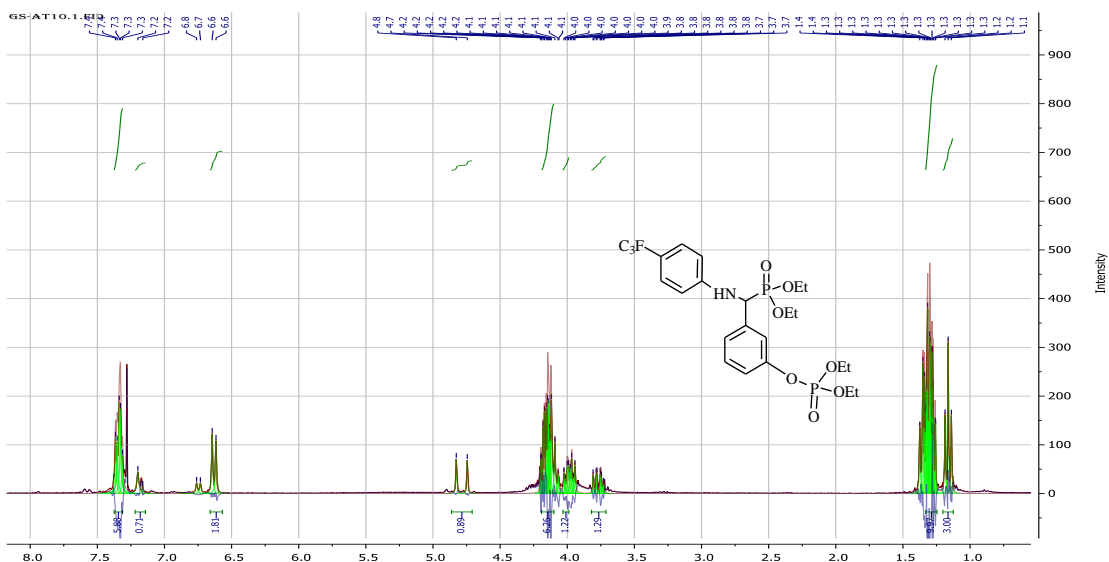


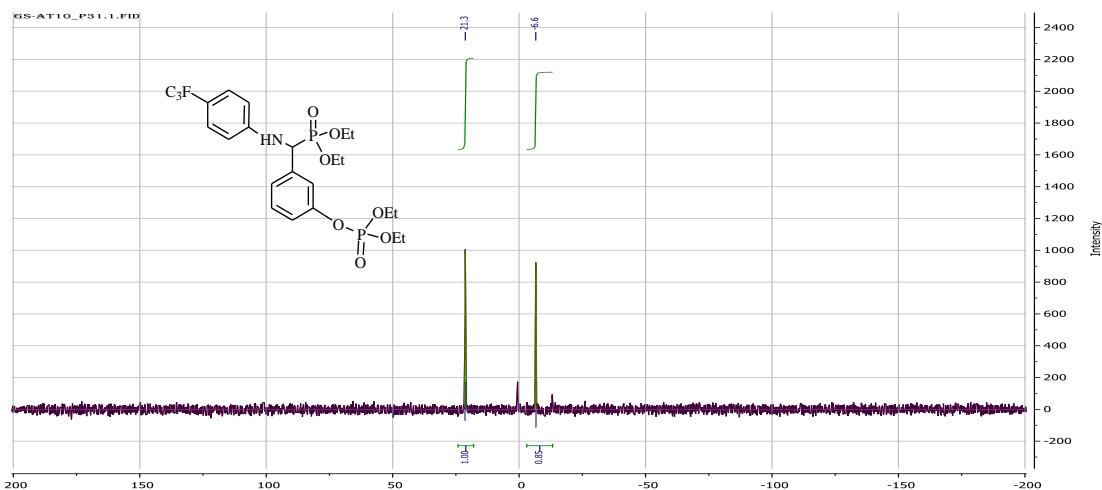
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



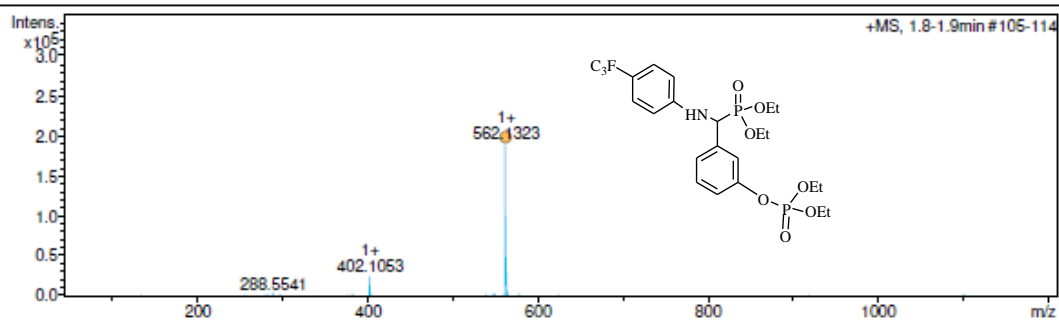
Diéthyl (4-phosphate phényl) (3-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (6h)





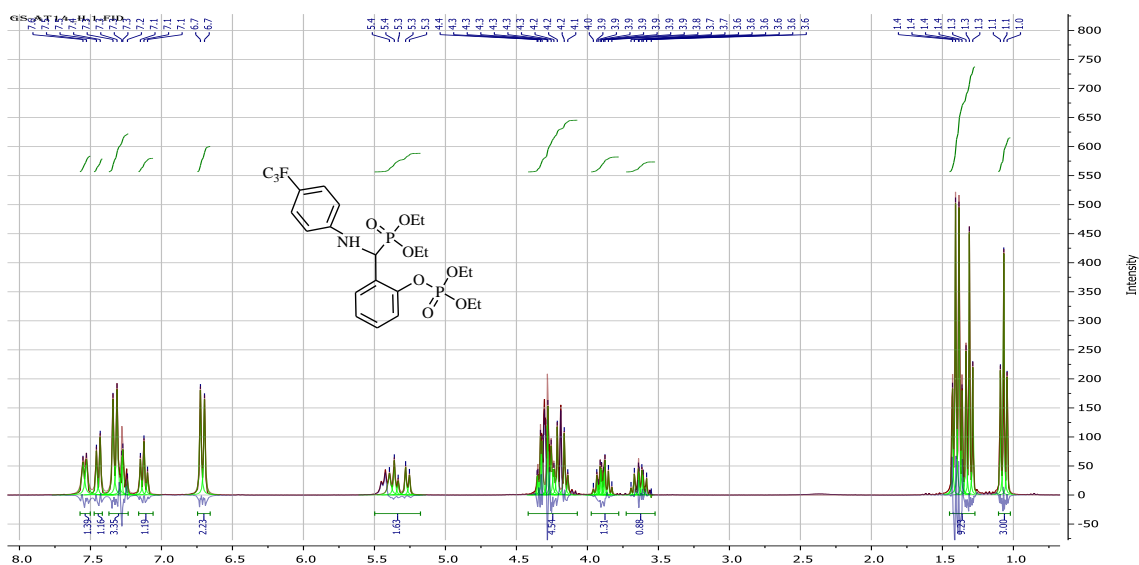
Acquisition Parameter

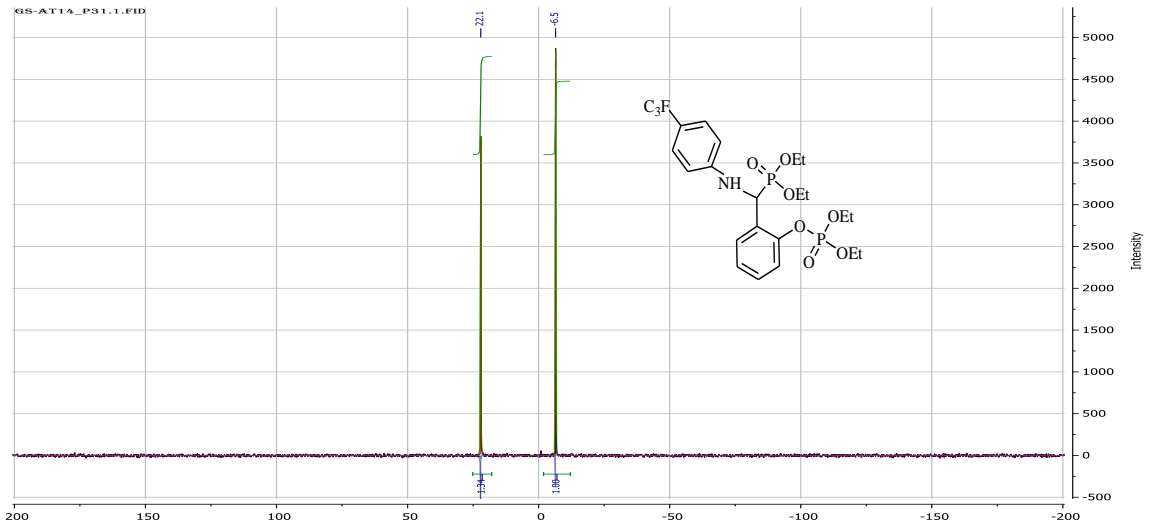
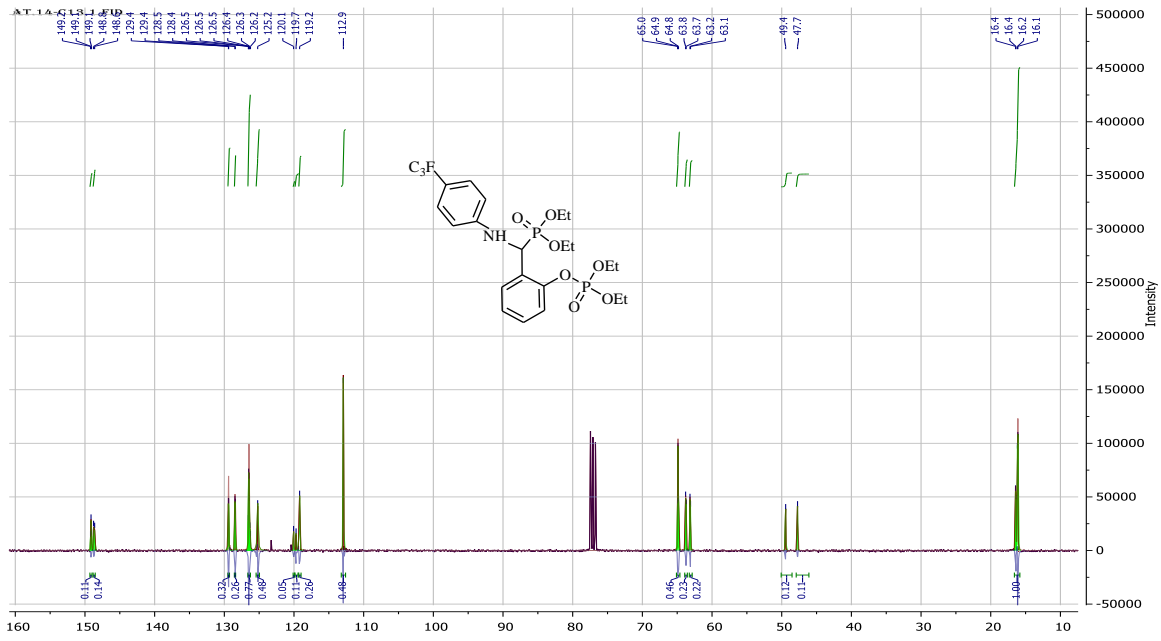
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
562.132327	1	C ₂₂ H ₃₀ F ₃ NNaO ₇ P ₂	562.134181	-1.9	-3.3	3.7

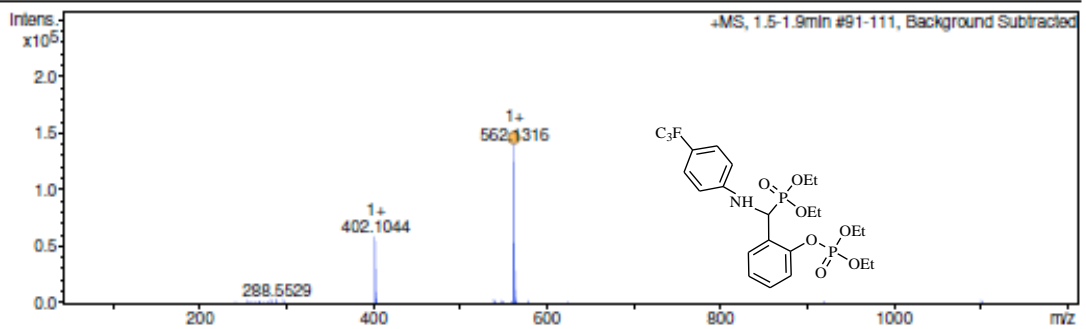
Diéthyl (2- phosphate phényl) (2-trifluorométhyl phénylamino) méthylphosphonate (6i)





Acquisition Parameter

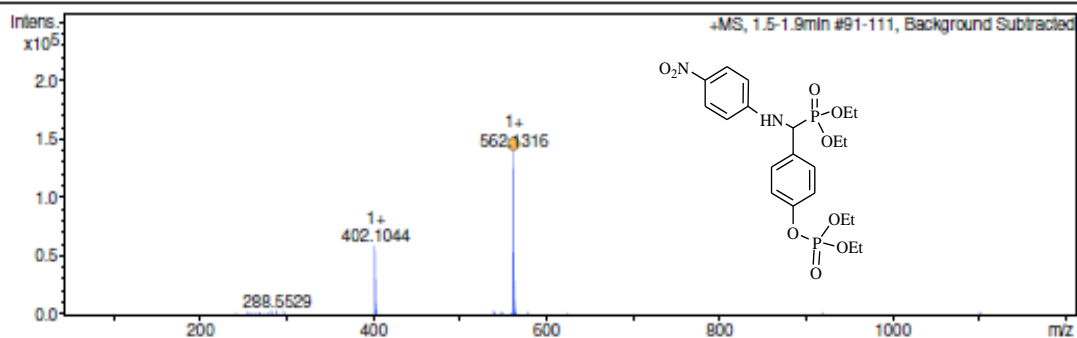
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
562.131568	1	C22H30F3NNaO7P2	562.134181	-2.6	-4.6	4.5

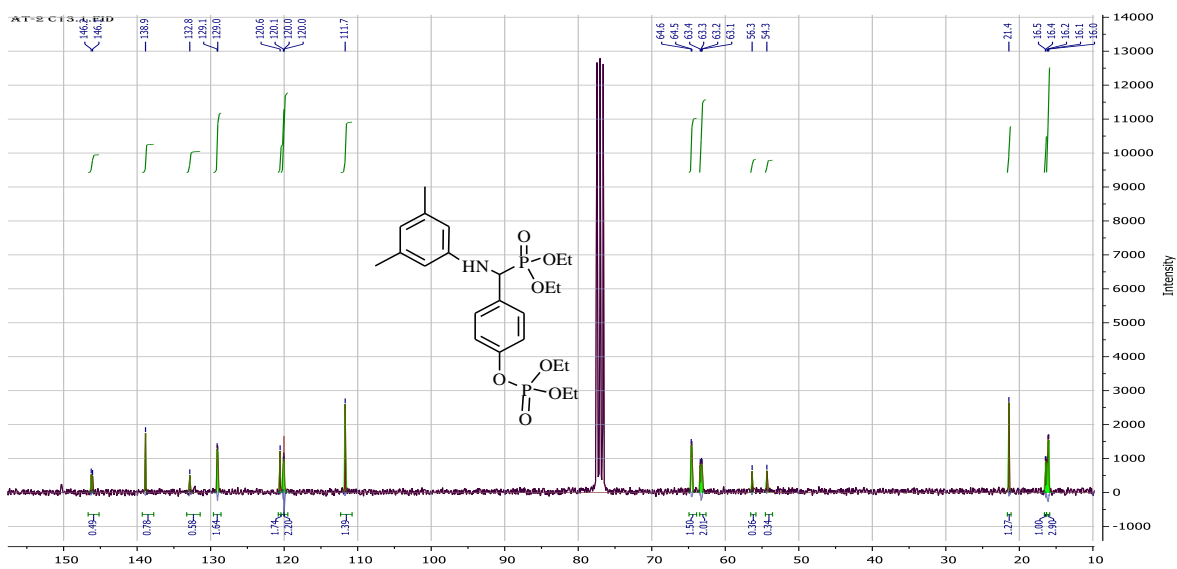
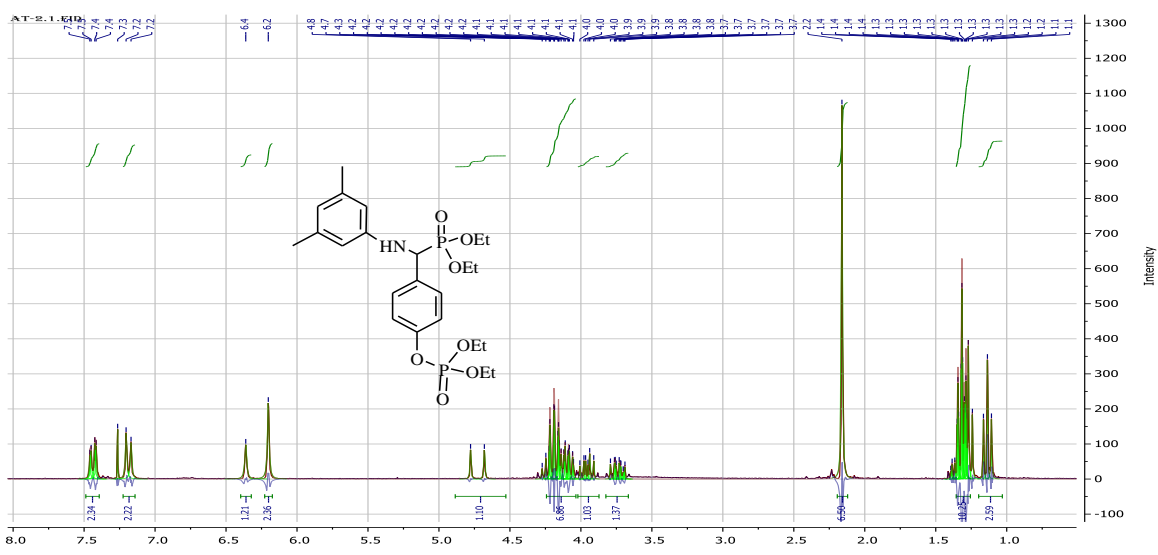
Acquisition Parameter

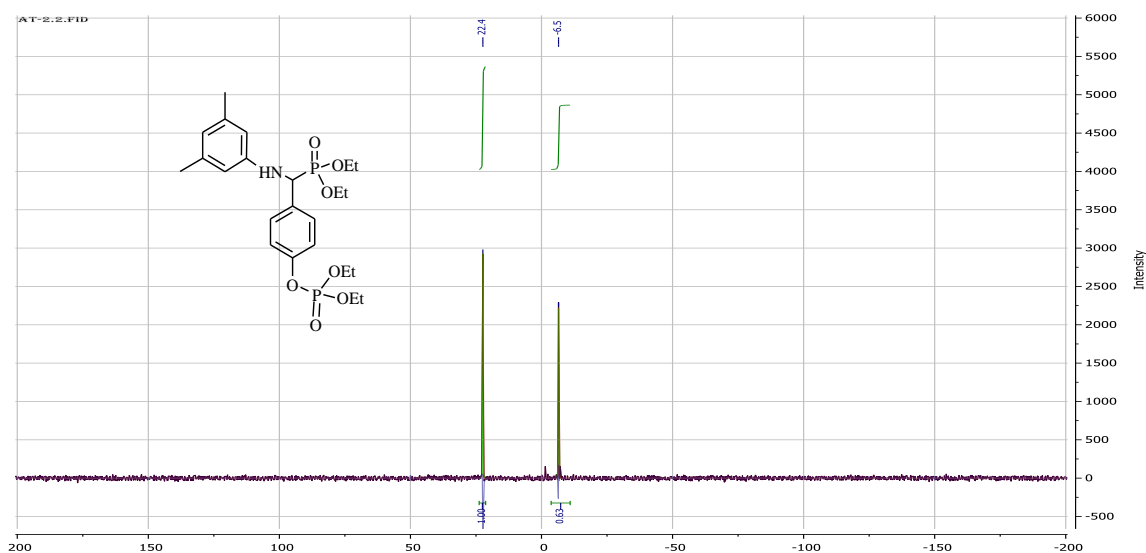
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
562.131568	1	C22H30F3NNaO7P2	562.134181	-2.6	-4.6	4.5

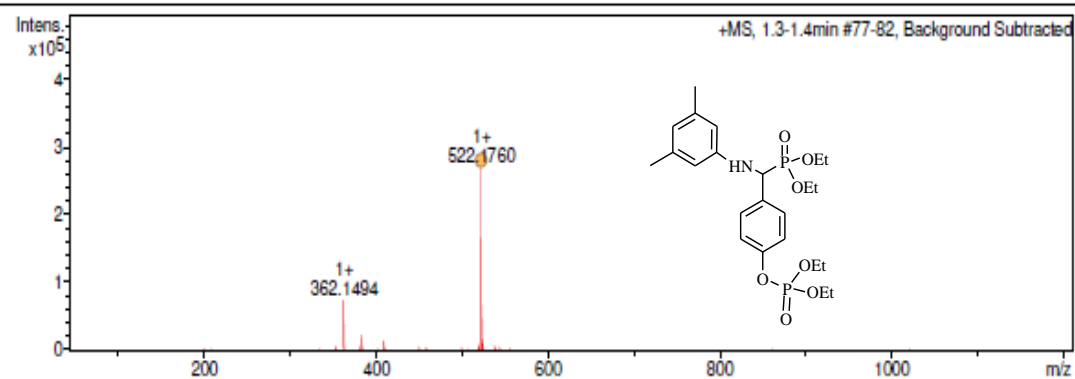
Diéthyl (4- phosphate phényl) (3,5-méthyl phénylamino) méthylphosphonate (6k)





Acquisition Parameter

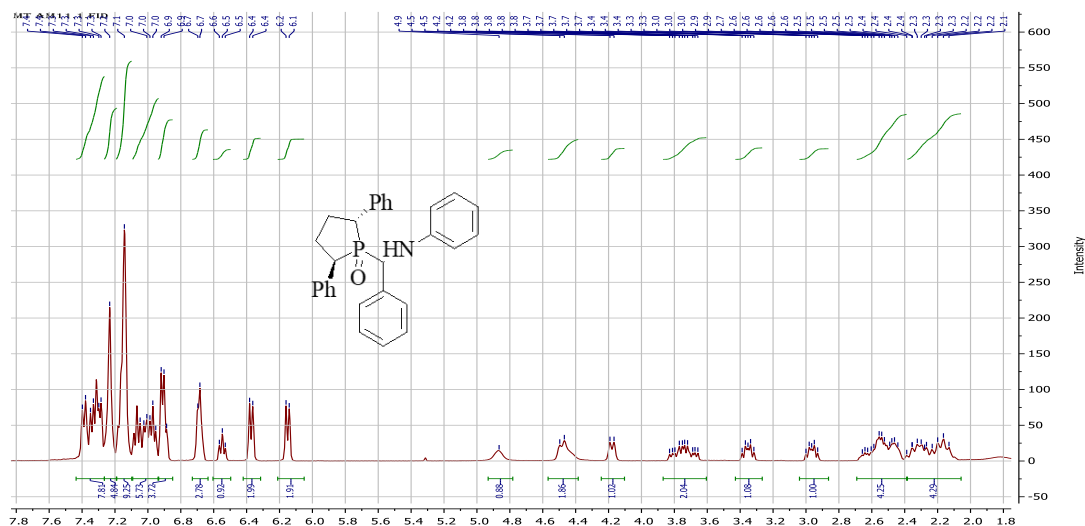
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste

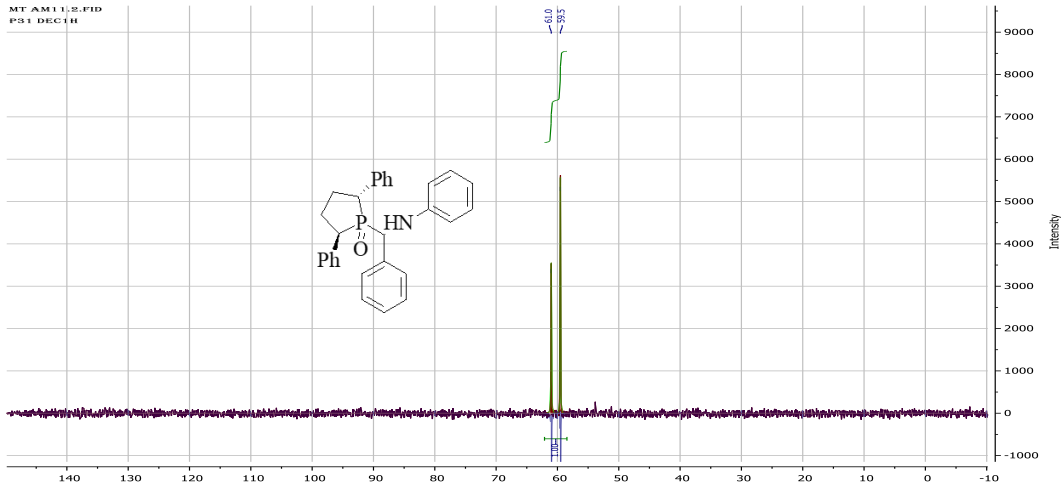
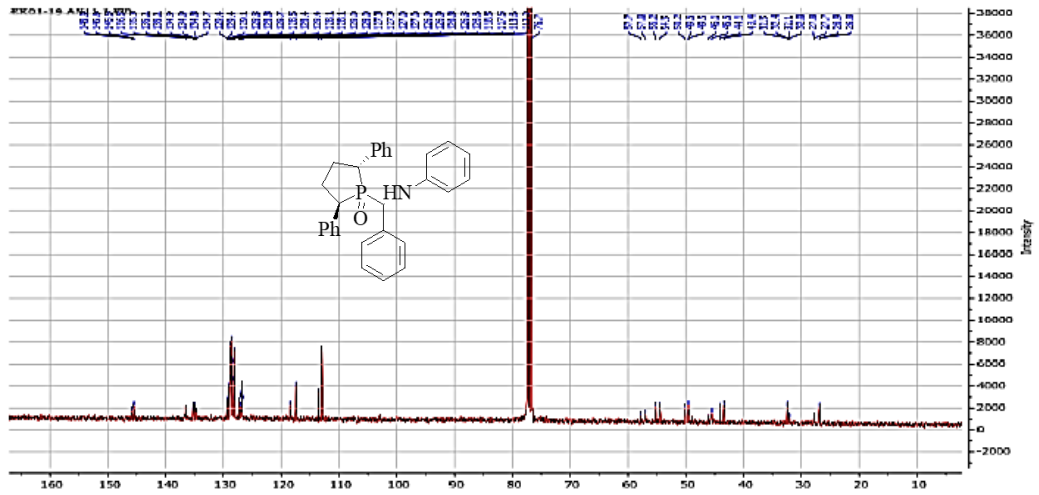


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
522.175989	1	C23H35NNaO7P2	522.178096	2.1	4.0	4.2

Les oxydes de α -aminophosphine tertiaires

2,5 diphényl-1-oxo-1- [1-phényl-1- (phénylamino) méthyl] phospholane (3a).

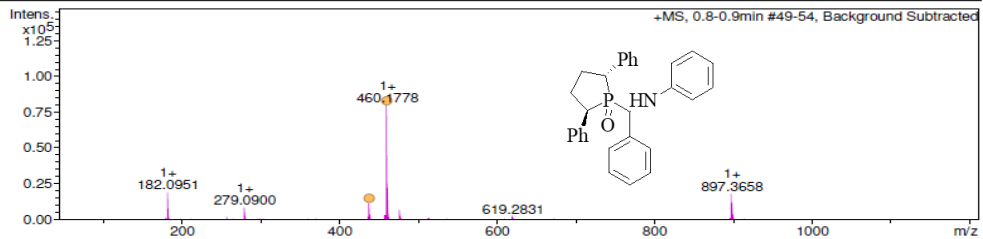




Analysis Info
 Analysis Name: D:\Data\2019\lcm\emilie.kolodziej\AM11_RA4_01_2204.d
 Method: ms_fla_tw_50_1200_pos-callbrant0.1-0.5.m
 Sample Name: AM11
 Comment:
 Acquisition Date: 1/9/2019 5:44:40 PM
 Operator: BDAL@DE
 Instrument / Ser#: micrOTOF-Q II 8228888.1 0027

Acquisition Parameter

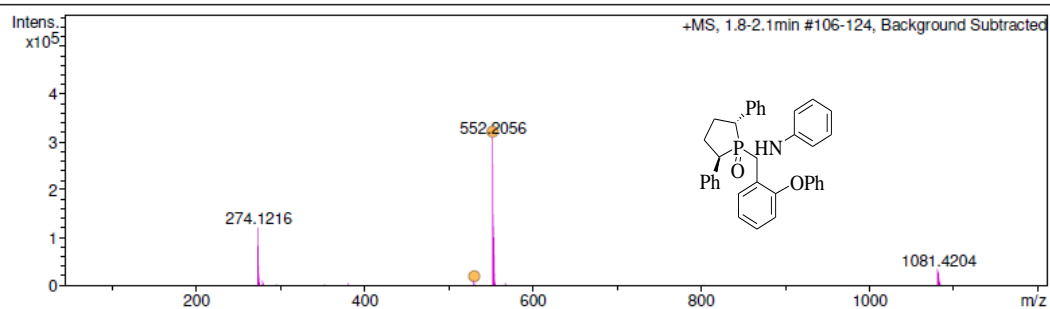
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
438.195939	1	C ₂₉ H ₂₉ NOP	438.198128	2.2	5.0	4.1
460.177815	1	C ₂₉ H ₂₈ NNaOP	460.180072	-2.3	-4.9	1.0

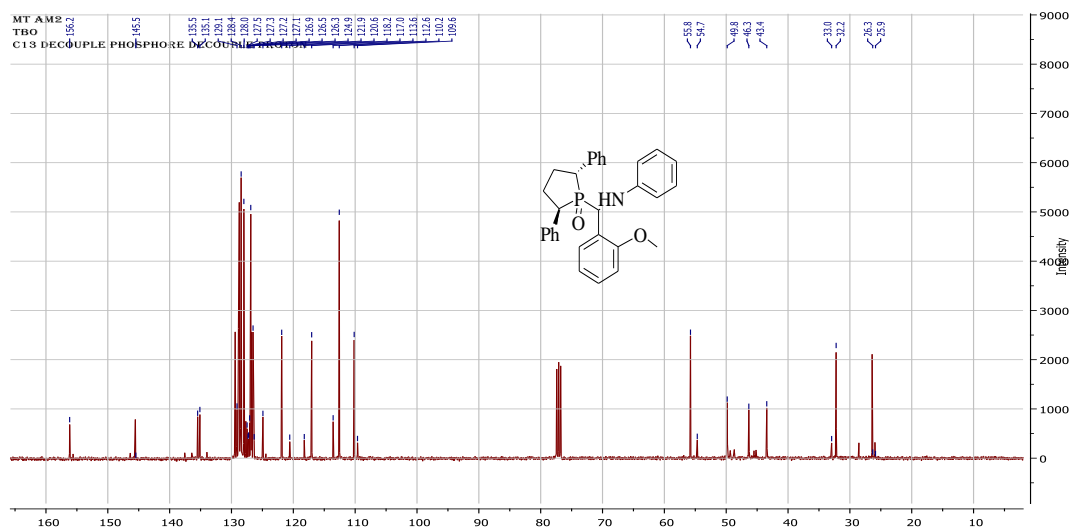
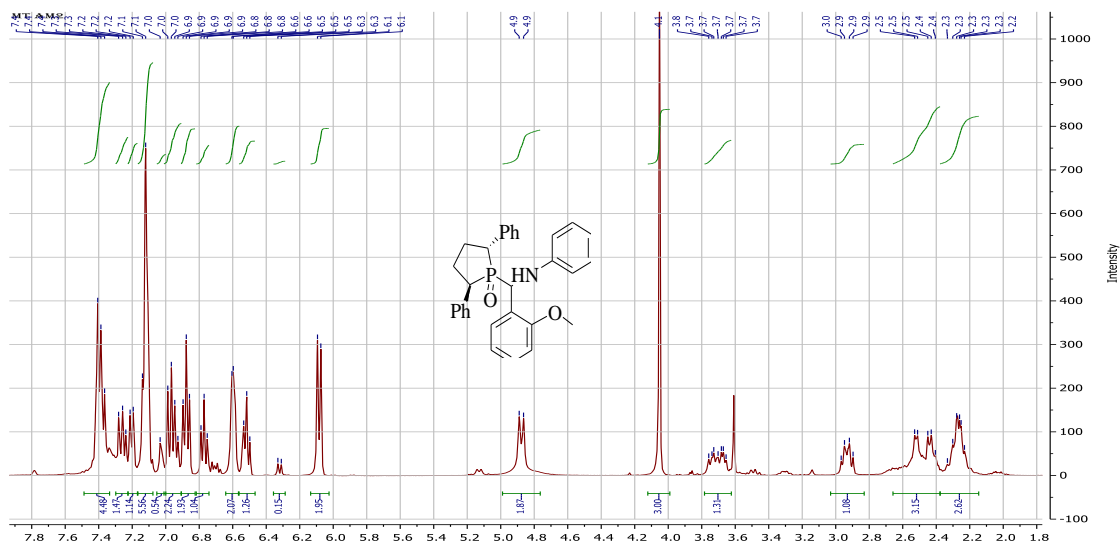
Acquisition Parameter

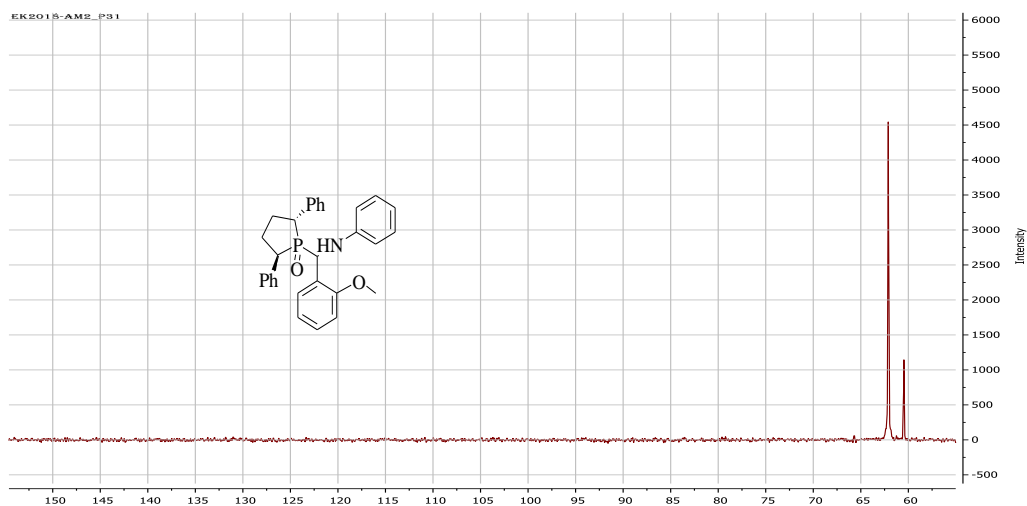
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
530.222426	1	C ₃₅ H ₃₃ NO ₂ P	530.224342	-1.9	-3.6	13.4
552.205611	1	C ₃₅ H ₃₂ NNaO ₂ P	552.206287	0.7	1.2	7.7

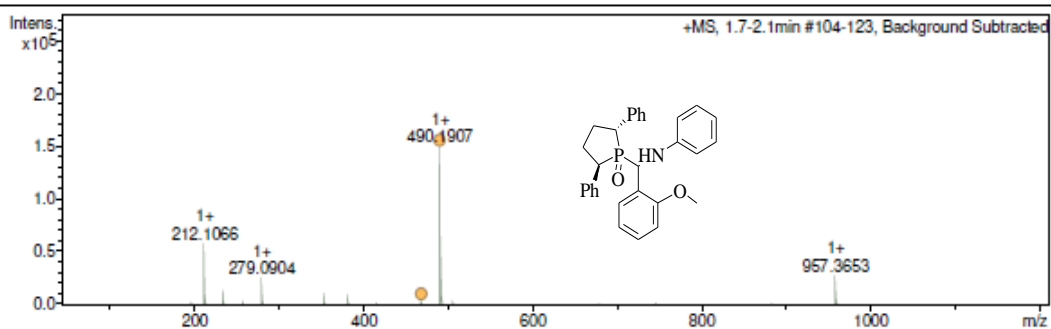
2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (2-méthoxyphényl) -1- (phénylamino) méthyl] phospholane. (3c)





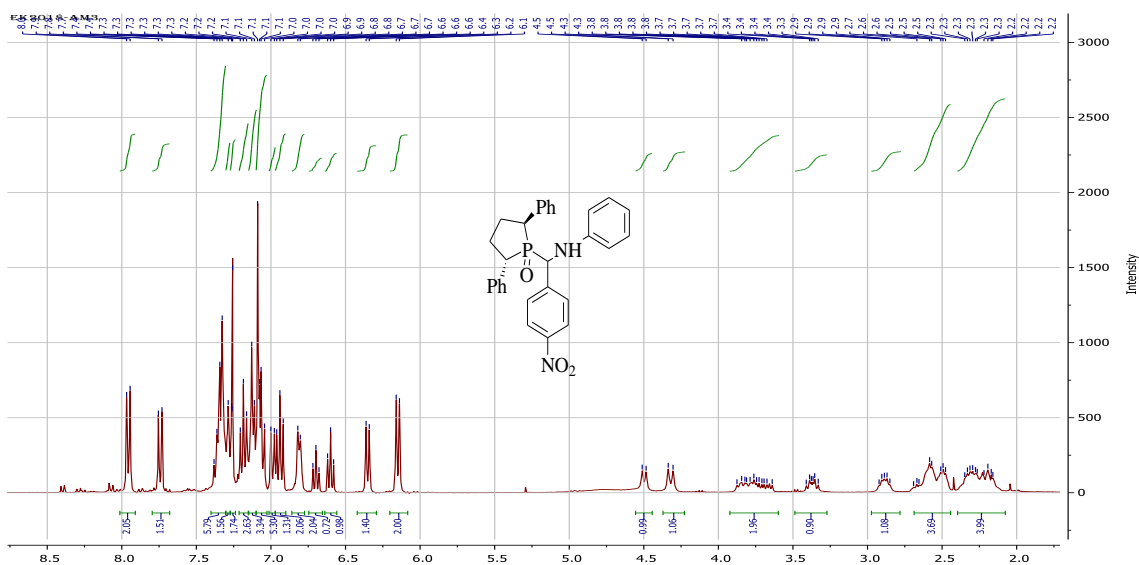
Acquisition Parameter

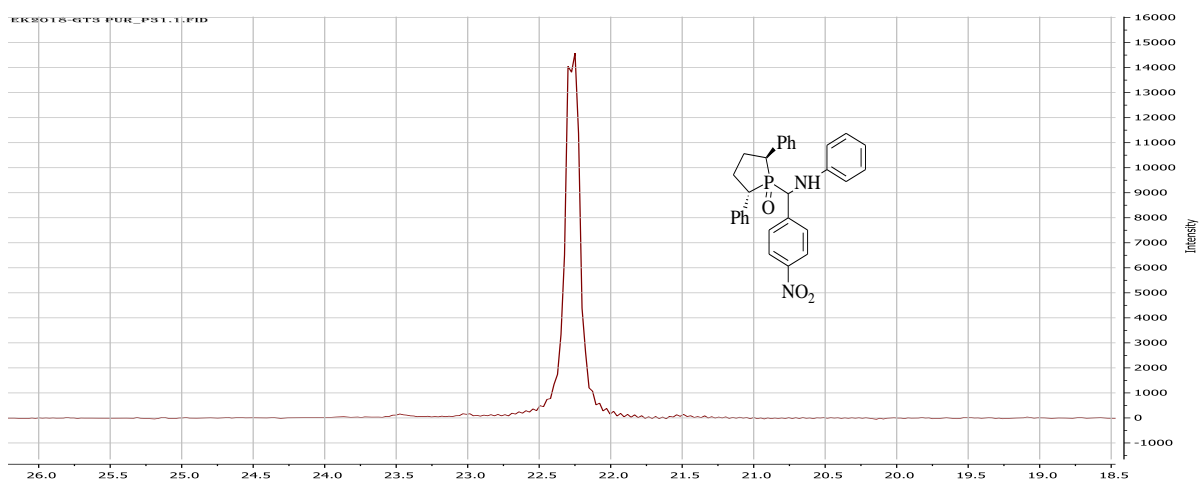
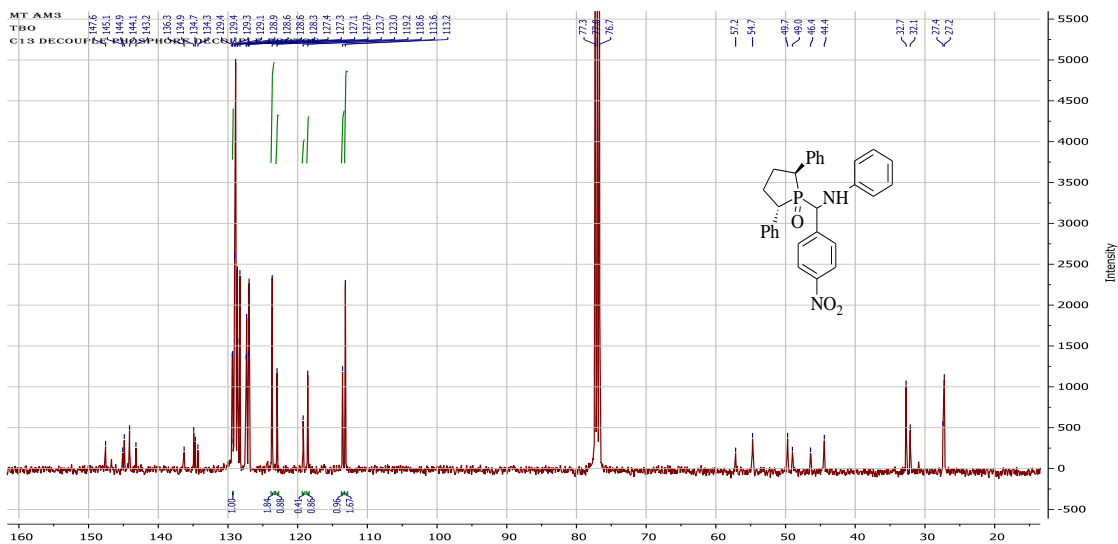
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
468.208572	1	C30H31NO2P	468.208692	0.1	0.3	4.9
490.190664	1	C30H30NNaO2P	490.190637	-0.0	-0.1	10.3

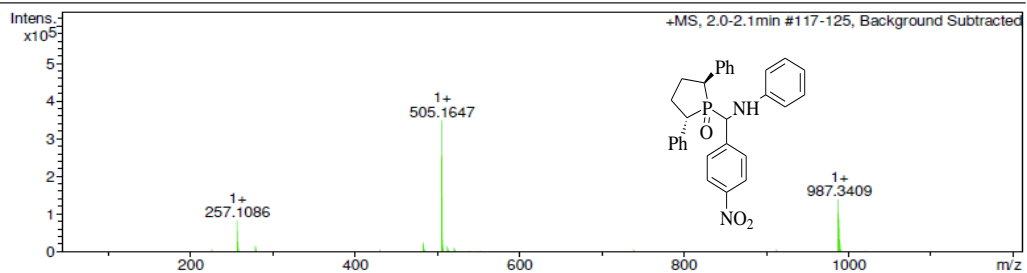
2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (4-nitrophényl)]-1- (phénylamino) méthyl] phospholane. (3d)





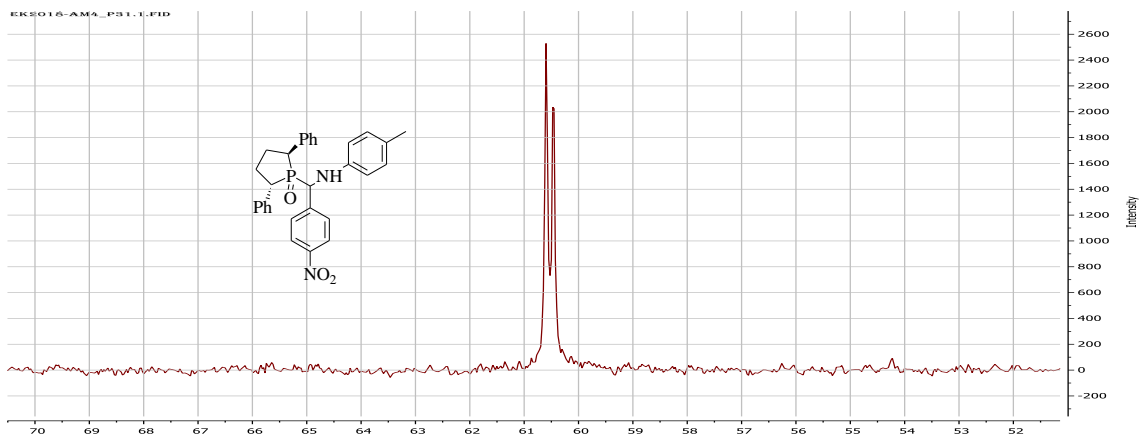
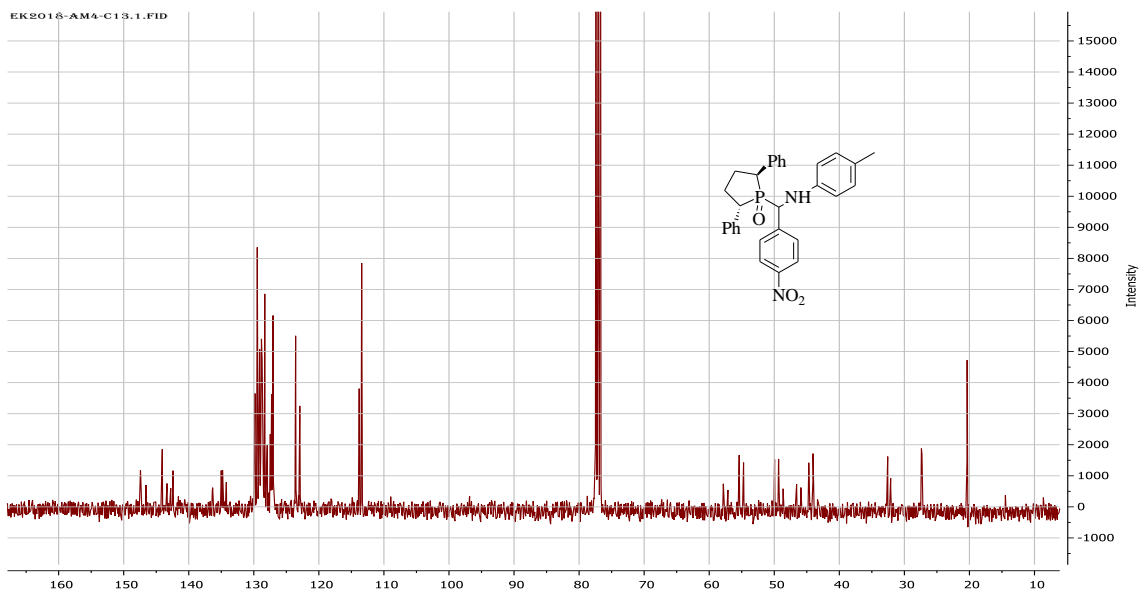
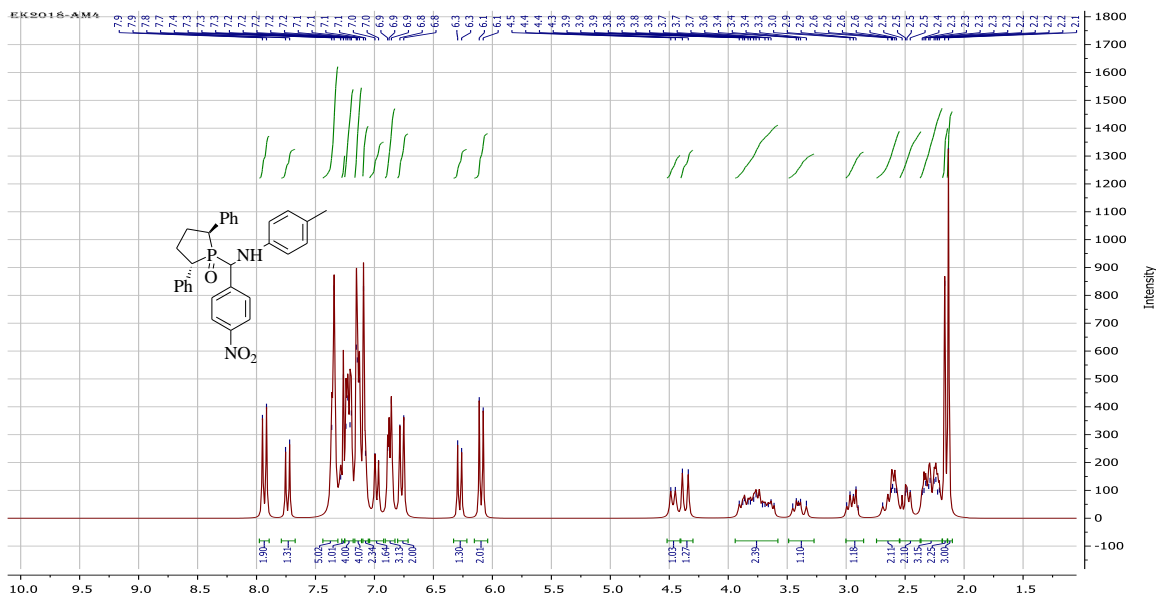
Acquisition Parameter

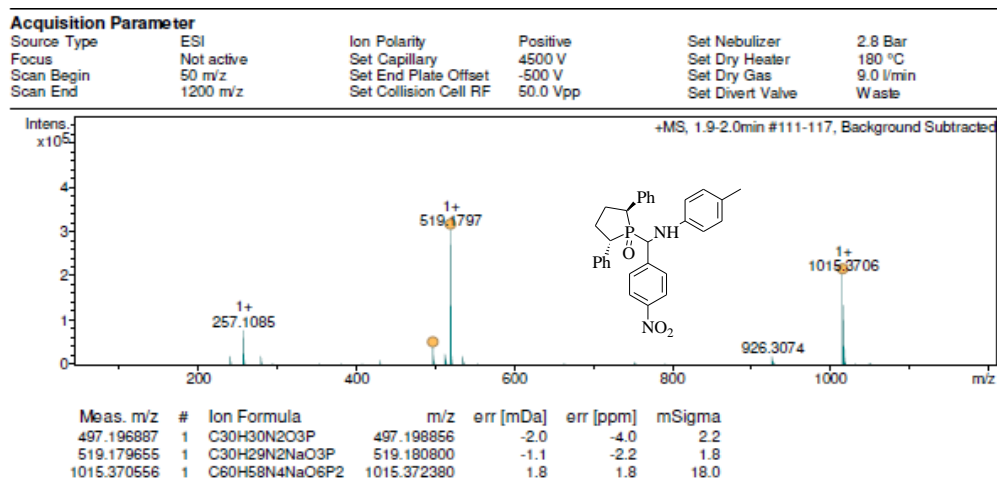
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



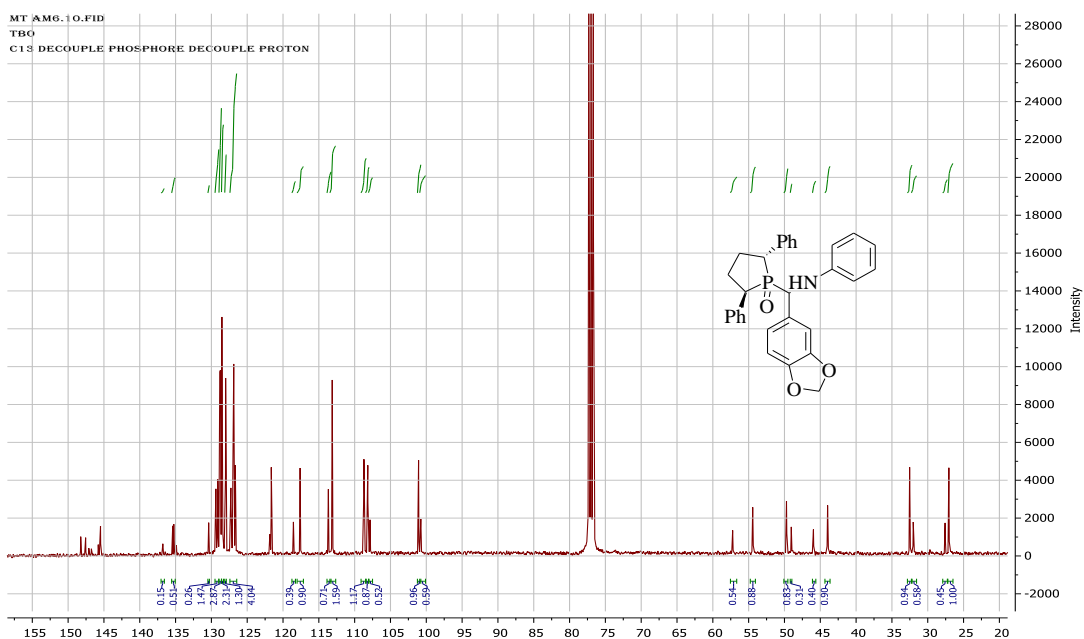
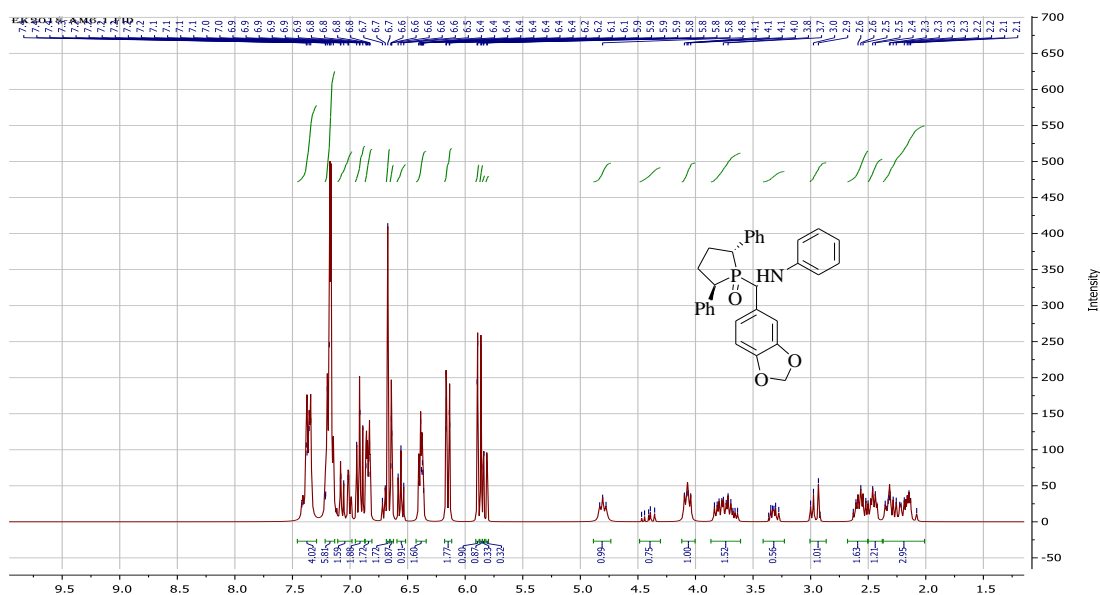
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
483.181437	1	C29H28N2O3P	483.183206	-1.8	-3.7	1.6
505.164740	1	C29H27N2NaO3P	505.165150	-0.4	-0.8	5.8
987.340922	1	C58H54N4NaO6P2	987.341079	0.2	0.2	18.9

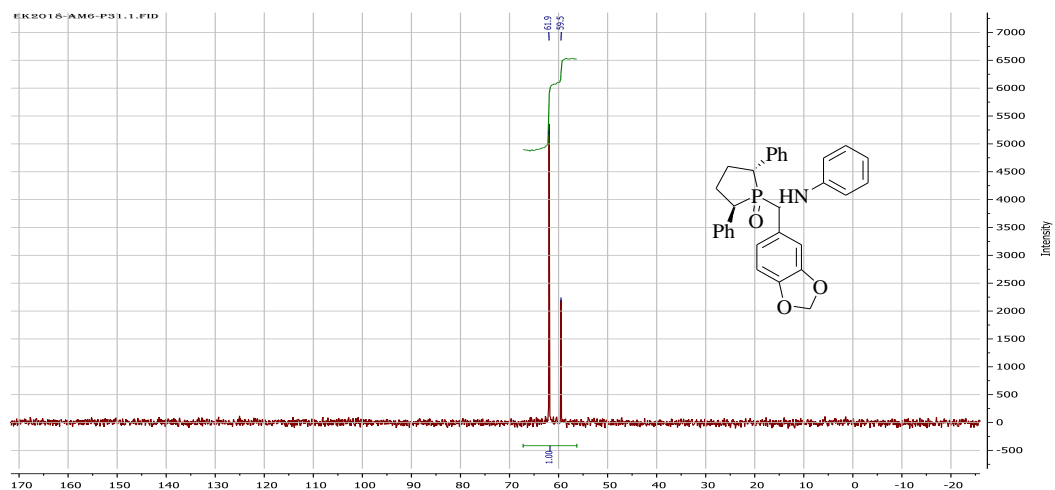
2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (4-nitrophényl) -1- (p-toluidyl) méthyl] phospholane. (3e)





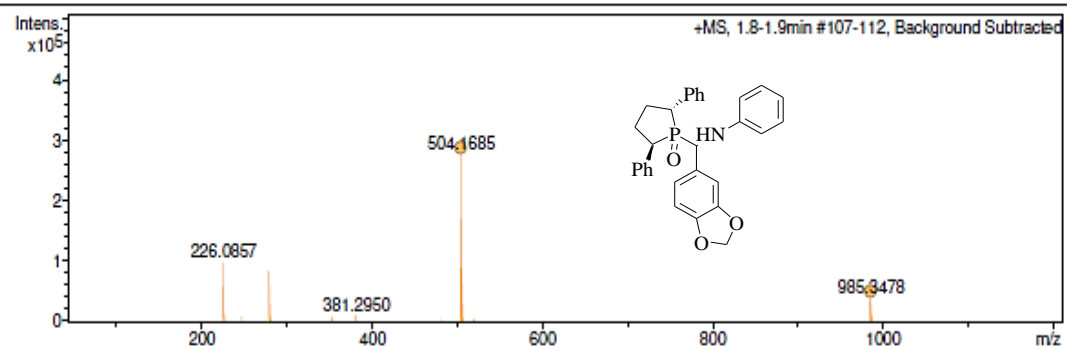
2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (1-benzo [1,3] dioxol-5-yl-1- (phénylamino) méthyl] phospholane. (3f)





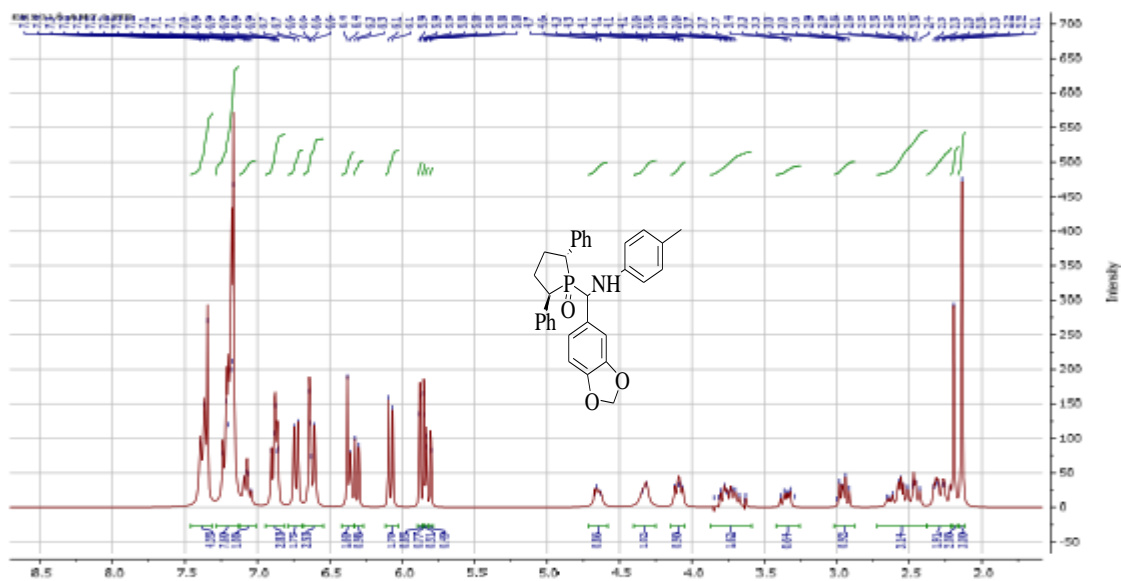
Acquisition Parameter

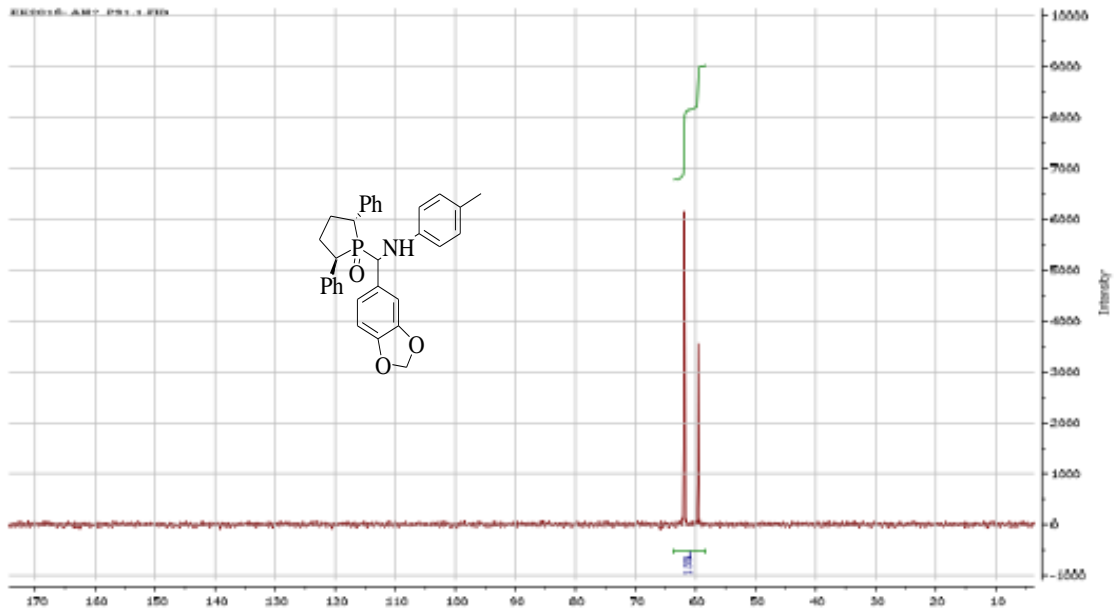
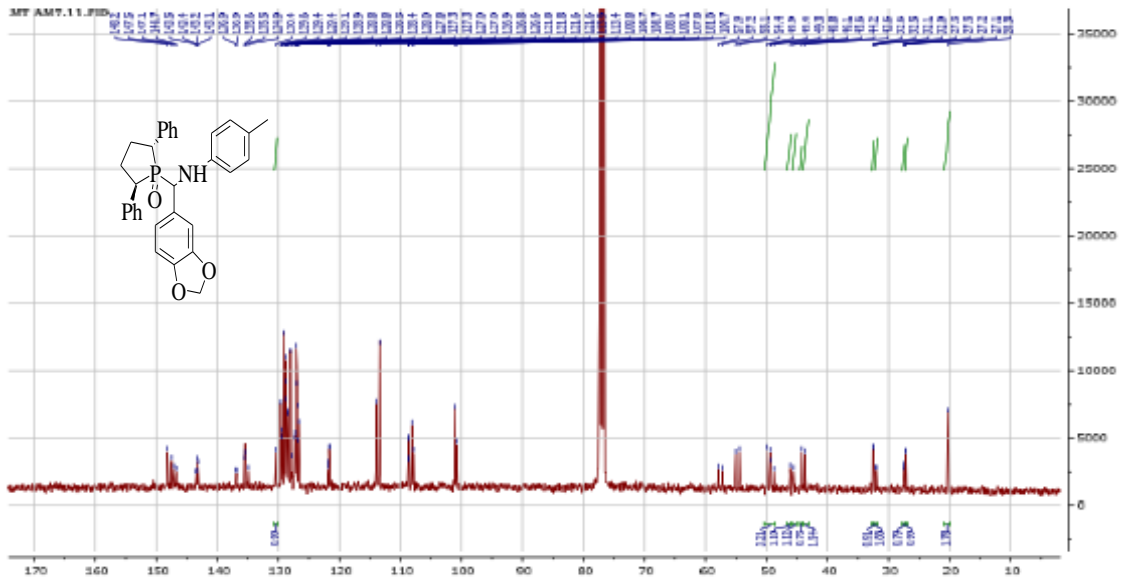
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
504.168524	1	C30H28NNaO3P	504.169901	-1.4	-2.7	4.3
985.347849	1	C60H56N2NaO6P2	985.350581	2.7	2.8	9.6

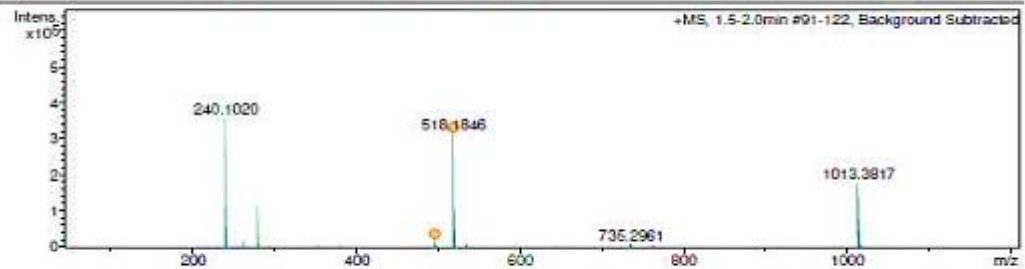
2,5-diphényl-1-oxo-1- [1- (1-benzo [1,3] dioxol-5-yl-1- (p-toluidyl) méthyl] phospholane. (3g)





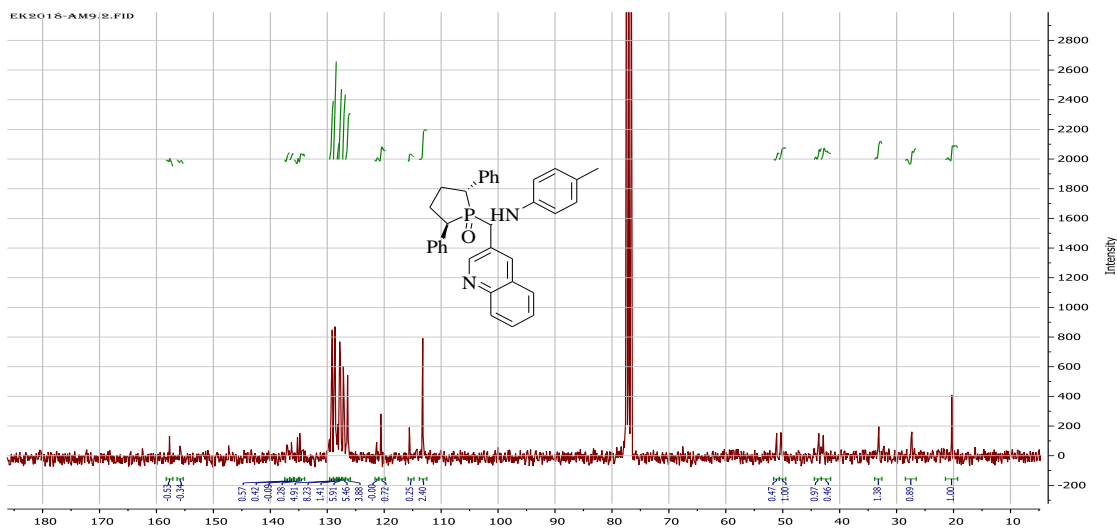
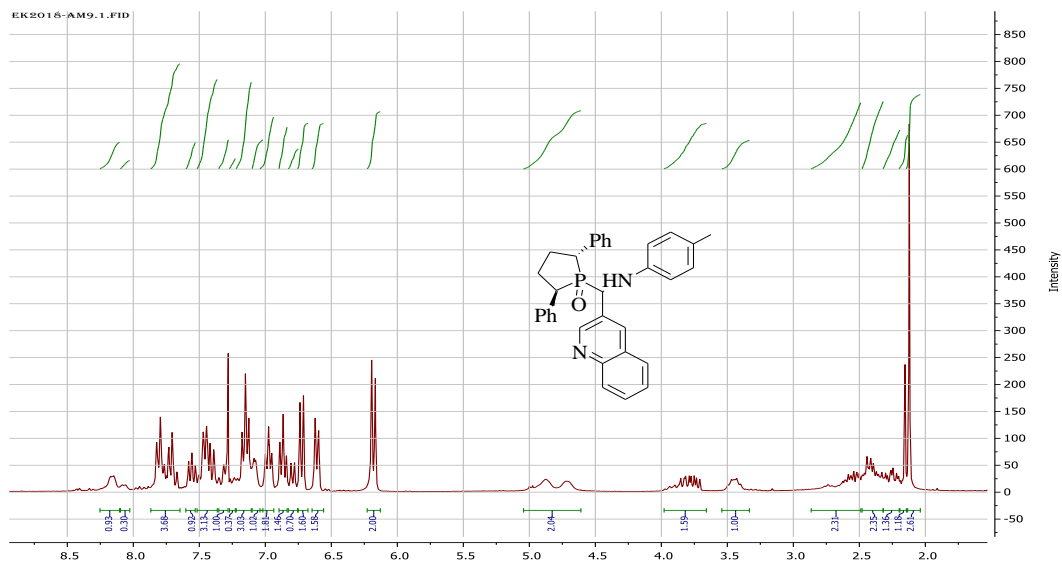
Acquisition Parameter

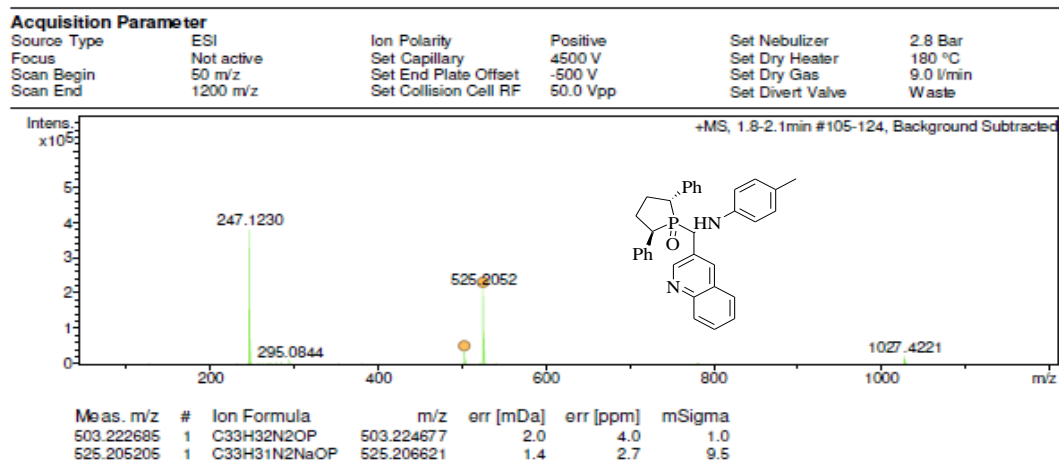
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



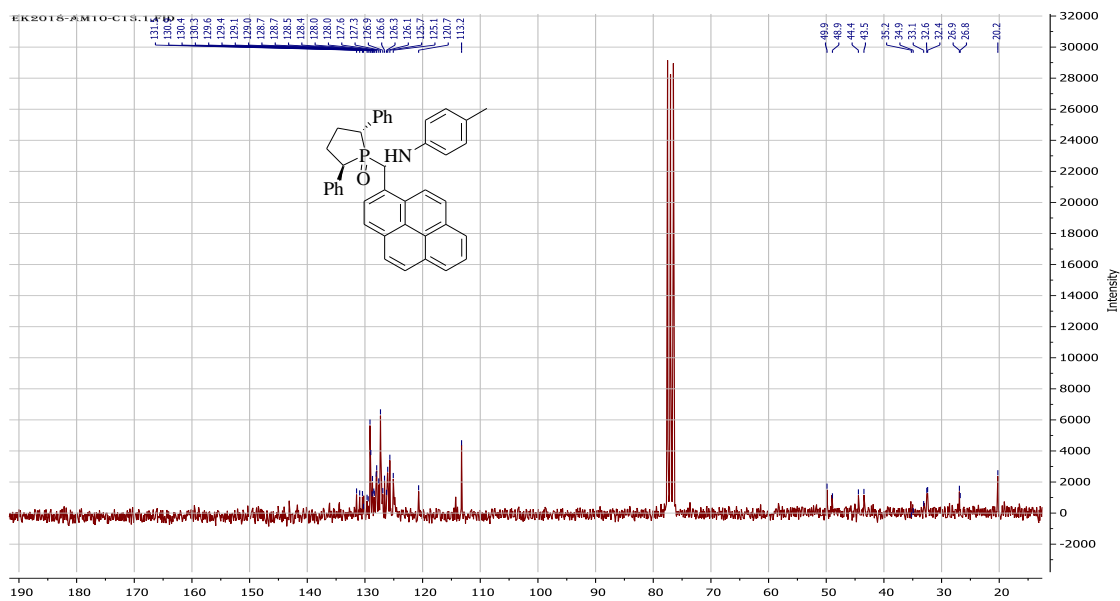
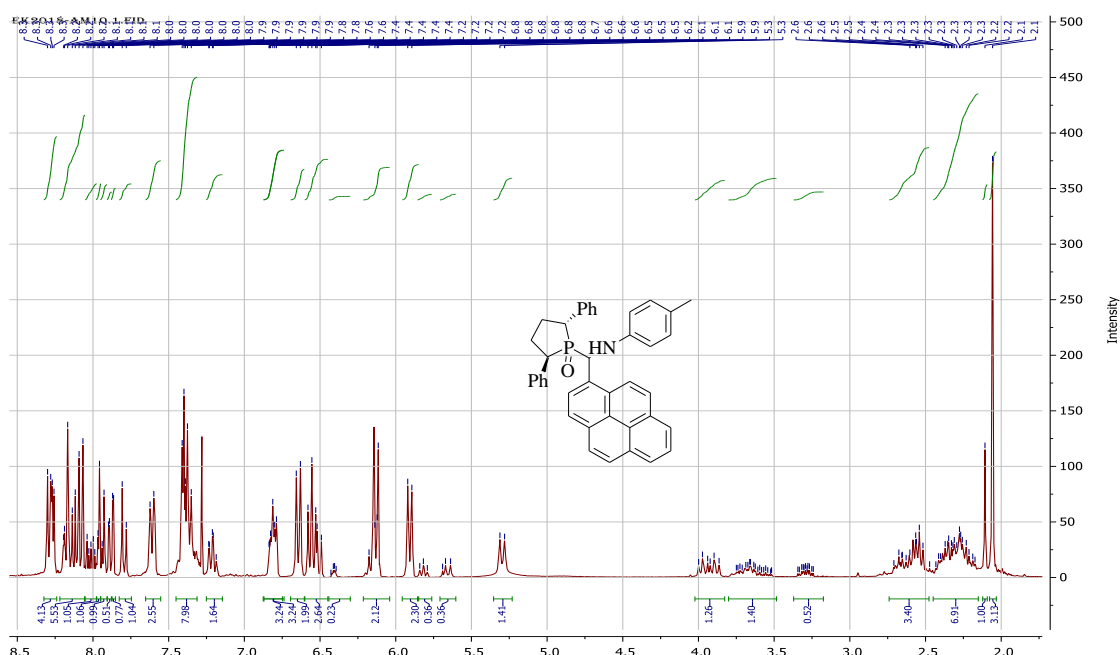
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
496.201250	1	C31H31NO3P	496.203607	-2.4	-4.8	1.0
518.184576	1	C31H30NNaO3P	518.186651	-1.0	-1.9	3.5

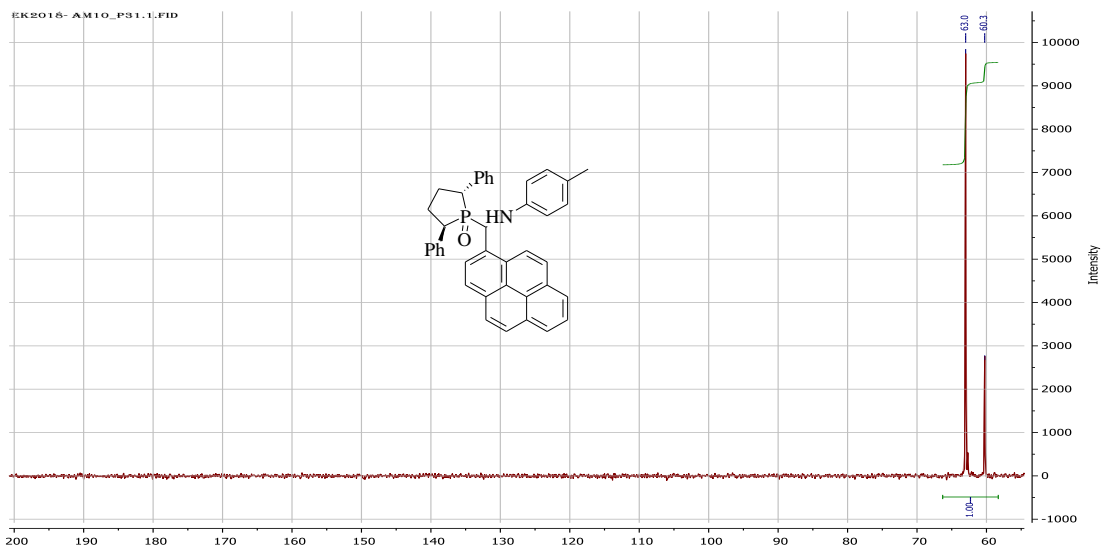
**2,5-diphényl-1-oxo-1-[1-(2-quinolin-3-yl)-1-(p-toluidyl) méthyl] phospholane.
(3h)**





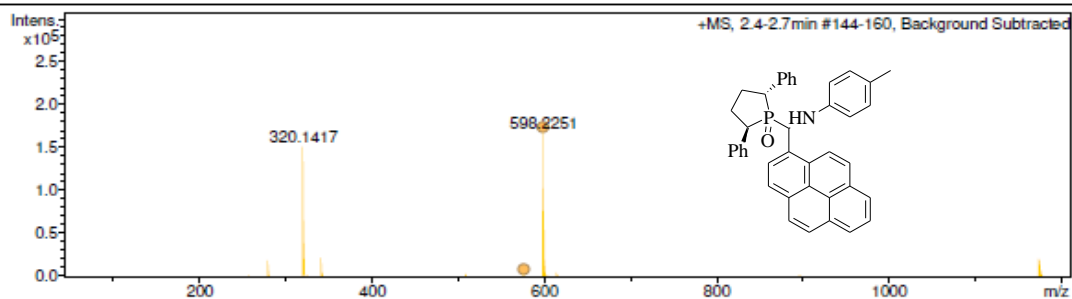
5-diphényl-1-oxo-1- [pyrén-1- (p-toluidyl) méthyl] phospholane. (3i)





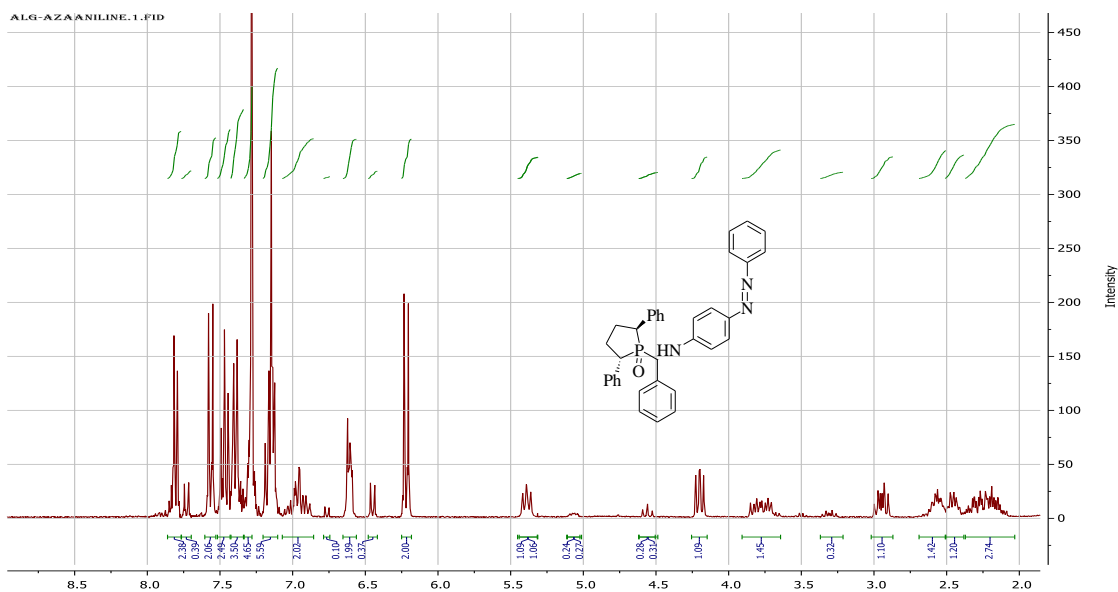
Acquisition Parameter

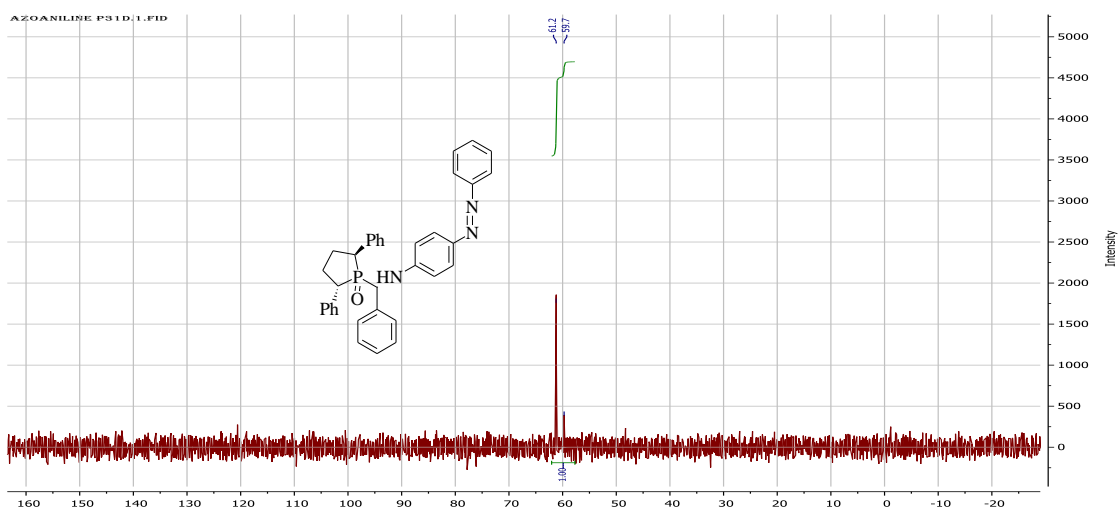
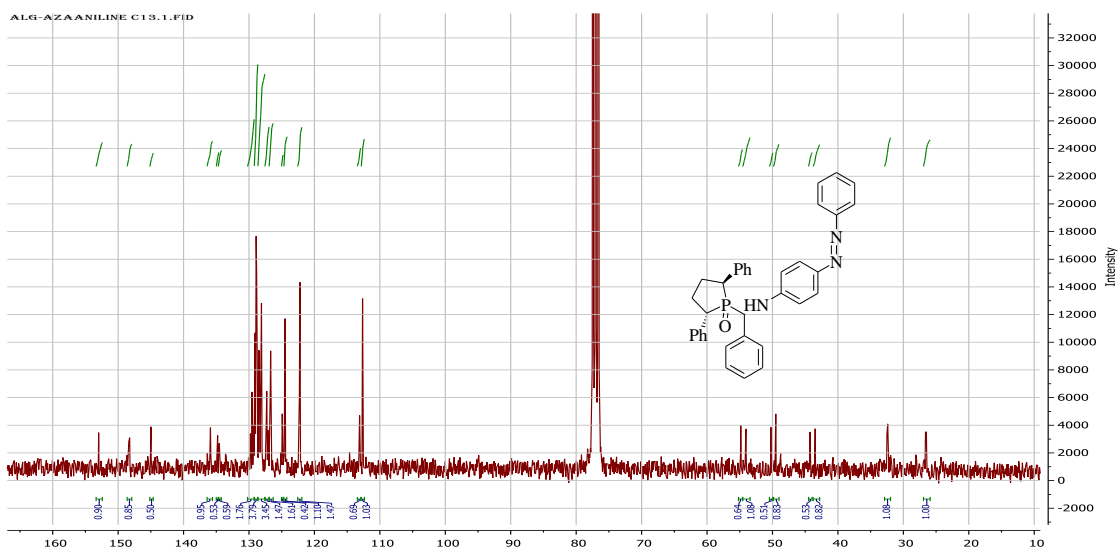
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
576.242617	1	C40H35NOP	576.245078	-2.5	-4.3	11.9
598.225071	1	C40H34NNaOP	598.227022	-2.0	-3.3	11.0

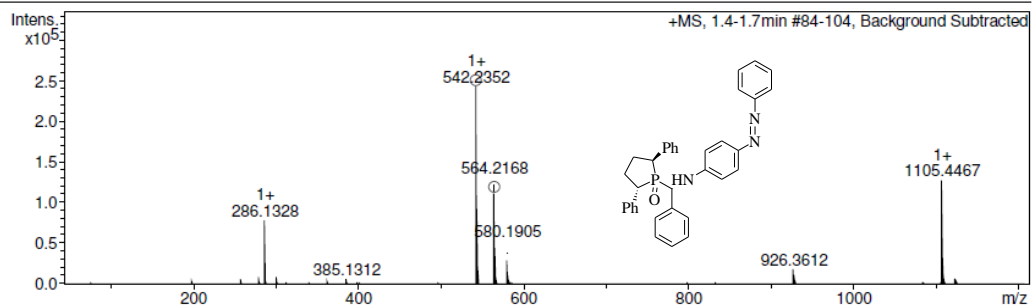
2,5-diphenyl-1-oxo-1-[1-(4-phenyldiazényl)-1-(phénylamino) méthyl] phospholane. (3i)





Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	9.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	50.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma
542.2352	1	C35H33N3OP	542.2356	-0.4	-0.8	5.5
564.2168	1	C35H32N3NaOP	564.2175	-0.7	-1.3	1.1

Annexe 2

❖ Évaluation des activités biologiques

▪ Les bis α -aminophosphonates

a) Activité antifongique

Tableau 24 : Résultats d'activité antifongique avec le *Botrytis cinerea*.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ ±SD * (mg/ml)
	0,14 mg/ml	0,12 mg/ml	0,1 mg/ml	0,08 mg/ml	0,06 mg/ml	0,04 mg/ml	0,02 mg/ml	
4a	65	64	62	58	55	53	51	0.02 >
4b	75	75	71	71	67	64	53	0.02 >
4c	63	65	60	59	54	51	48	0,036±0,002 ^c
4d	55	55	53	48	41	37	33	0,097±0,004 ^a
4e	67	72	70	70	66	60	55	0.02 >
4f	61	58	55	51	46	41	36	0,087±0,005 ^a
4g	58	60	58	53	51	46	45	0,067±0,001 ^b
4h	72	72	70	66	61	58	58	0.02 >
4i	64	59	57	54	52	47	46	0,055±0,004 ^b
4j	47	43	40	40	36	28	22	0,136±0,005 ^a
4k	81	84	82	78	78	73	70	0.02 >
4l	80	80	76	75	71	71	65	0.02 >

* Les valeurs sont des moyennes de trois mesures parallèles. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par analyse de régression linéaire, exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) suivie par le test de comparaison multiple de Tukey.

Tableau 25 : Résultats d'activité antifongique avec le *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici*.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ ±SD * (mg/ml)
	0,14 mg/ml	0,12 mg/ml	0,1 mg/ml	0,08 mg/ml	0,06 mg/ml	0,04 mg/ml	0,02 mg/ml	
4a	67	63	59	59	55	53	51	0.02 >
4b	78	71	66	61	58	55	53	0.02 >
4c	65	55	52	46	45	40	34	0,092±0,001 ^b
4d	57	55	53	47	42	39	30	0,098±0,002 ^b
4e	76	65	60	60	58	56	56	0.02 >
4f	61	57	54	49	46	42	35	0,084±0,003 ^b
4g	64	58	54	49	41	35	25	0,097±0,005 ^b
4h	72	69	66	60	58	55	55	0.02 >
4i	66	59	57	54	52	47	46	0,054±0,004 ^c
4j	54	43	40	40	36	28	22	0,138±0,002 ^a
4k	84	73	69	69	63	54	52	0.02 >
4l	82	78	76	72	65	57	54	0.02 >

* Les valeurs sont des moyennes de trois mesures parallèles. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par analyse de régression linéaire, exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) suivie par le test de comparaison multiple de Tukey.

b) Activité antioxydant

Tableau 26 : Resultats du dosage ABTS.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml	800 µg/ml	
4a	25,61±1,95	44,75±1,30	51,77±3,78	77,59±0,12	78,07±2,92	Sat	Sat	40,50±7,49 ^f
4b	44,07±0,59	52,04±1,30	54,22±0,41	59,95±3,89	70,78±1,06	Sat	Sat	30,06±0,81 ^e
4e	47,41±2,36	53,00±2,48	59,74±0,35	68,66±2,25	72,68±3,91	Sat	Sat	20,34±1,96 ^e
4h	47,73±0,35	56,27±0,70	62,24±3,29	69,56±1,17	72,95±0,93	71,19±0,51	74,03±1,89	14,32±1,47 ^b
4k	18,24±0,70	28,47±0,65	36,34±0,89	51,66±2,62	67,32±1,17	75,80±0,73	80,68±3,52	97,92±0,67 ^a
4l	38,22±1,53	63,56±3,07	66,76±1,39	70,78±0,71	Sat	Sat	Sat	21,28±0,48 ^d
Standard**	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	50 µg/ml	-
Trolox	14.74±0.37	26.15±0.65	51.70±1.51	89.72±0.67	92.89±0.19	92.89±0.19	91.84±1.19	3.21±0.06 ^a
Acide ascorbique	13.43±0.82	28.76±0.67	52.94±0.94	93.21±0.11	93.08±0.19	92.40±0.88	92.96±0.11	3.04±0.05 ^a

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. Sat : solution saturée. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (***)Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 27 : Resultats du dosage DPPH.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ µg/ml
	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml	800 µg/ml	
4a	9,90±1,26	12,04±2,60	30,45±4,33	41,52±1,59	59,03±5,82	67,13±2,63	69,76±1,68	159,44±2,15 ^d
4b	10,31±3,34	17,79±5,09	29,62±1,98	49,07±2,11	62,70±3,03	69,00±1,77	73,98±0,67	118,02±1,08 ^c
4e	7,96±3,84	18,27±6,37	22,98±2,09	23,94±4,80	36,26±1,57	41,04±0,42	44,29±2,50	>800
4h	40,92±0,36	51,27±4,08	63,21±3,13	72,34±5,22	81,69±4,44	82,71±0,48	85,99±2,31	22,43±0,89 ^b
4k	10,90±2,23	14,11±4,10	15,56±3,06	16,23±1,33	17,63±2,05	23,75±1,63	26,21±0,92	>800
4l	5,88±0,36	7,27 ±4,08	7,82±3,13	9,34±5,22	26,02±4,44	29,48±0,48	45,05±2,31	>800
Standards**	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	50 µg/ml	-
Trolox	6.42±0.91	13.33±2.14	30.19±0.67	61.48±2.98	87.16±0.28	88.46±0.11	87.72±0.47	5,12±0,21 ^a
Acide ascorbique	0.31±1.02	12.90±0.28	29.69±0.39	76.67±0.37	84.94±0.84	87.78±0.49	86.36±0.21	4.39±0,01 ^a

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (***)Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 28 : Résultats du dosage CUPRAC.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							A _{0.50} µg/mL
	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml	800 µg/ml	
4a	0,15±0,01	0,22±0,01	0,48±0,02	1,22±0,10	1,77±0,11	2,74±0,26	3,73±0,39	58,40±0,94 ^f
4b	0,22±0,01	0,28±0,01	0,48±0,03	0,66±0,02	1,13±0,07	1,78±0,08	1,60±0,05	53,31±1,02 ^e
4e	0,36±0,01	0,49±0,02	0,78±0,04	1,67±0,03	2,54±0,06	4,04±0,08	4,38±0,06	25,27±1,08 ^d
4h	0,34±0,01	0,53±0,03	0,77±0,11	1,60±0,42	2,06±0,13	2,97±0,22	4,08±0,03	24,82±1,27 ^d
4k	0,64±0,02	0,62±0,01	0,95±0,05	1,42±0,02	2,39±0,05	3,29±0,14	3,66±0,56	3,17±0,93 ^a
4l	0,15±0,01	0,43±0,05	1,06±0,01	1,96±0,05	2,43±0,14	2,64±0,31	3,24±0,26	14,47±0,23 ^c
Standards*	0.390 µg/mL	0.781 µg/mL	1.562 µg/mL	3.125 µg/mL	6.25 µg/mL	12.5 µg/mL		-
Trolox	0.12±0.01	0.14±0.00	0.18±0.01	0.25±0.00	0.40±0.01	0.67±0.02		8.69±0.14 ^b
Acide ascorbique	0.11±0.01	0.12±0.01	0.18±0.03	0.24±0.01	0.41±0.01	0.71±0.02		8.31±0.15 ^b

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 29 : Resultats du dosage Galvinoxyl.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ µg/mL
	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	
4a	2,52±2,24	4,73±0,89	12,25±1,22	62,29±3,12	96,19±0,28	96,29±0,10	95,12±0,44	25.90±0.32 ^f
4b	3,78±17,90	40,50±11,53	79,68±0,45	89,71±0,26	93,17±0,09	94,81±0,08	95,14±0,20	7.34±0.59 ^e
4e	47,05±0,30	67,78±10,76	89,80±2,36	94,41±0,20	95,99±0,11	95,83±0,21	96,31±0,59	>200
4h	12,96±7,88	19,39±3,13	19,55±3,89	20,73±1,81	20,86±1,85	29,17±10,7	36,51±2,97	3.41±0.19 ^a
4k	31,09±8,43	42,18±3,73	66,38±6,06	81,78±2,21	90,31±3,08	96,27±0,21	96,89±0,07	6.62±0.42 ^d
4l	7,30±4,86	6,88±2,42	10,96±10,14	13,95±1,37	22,03±0,54	41,59±2,76	82,24±2,18	120.10±0.85 ^e
Standards**	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml		-
Trolox	7.04±2.04	6.91±1.33	13.93±0.35	41.22±1.88	71.32±0.08	71.82±0.44		4.31±0.05 ^b
Acide ascorbique	12.75±0.21	14.11±0.81	14.11±0.81	20.40±0.47	69.24±0.10	69.42±0.10		5.02±0.02 ^c

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 30 : Résultats du dosage Phenanthroline.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							A _{0.50} * (µg/ml)
	0.78 µg/ml	1.56 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	
4a	0,20±0,01	0,41±0,05	0,59±0,21	2,29±0,10	3,63±0,58	4,28±0,38	4,45±0,05	2,08±0,12 ^c
4b	0,26±0,03	0,30±0,05	0,41±0,08	0,50±0,20	0,96±0,19	1,44±0,36	2,62±0,29	6,26±0,05 ^f
4e	0,42±0,07	0,51±0,15	0,62±0,03	0,98±0,14	1,69±0,28	2,41±0,12	3,34±0,43	1,80±0,46 ^b
4h	0,44±0,02	0,54±0,08	0,64±0,05	1,16±0,18	2,20±0,26	3,41±0,42	4,26±0,1	1,14±0,26 ^a
4k	0,39±0,04	0,55±0,02	0,90±0,03	1,44±0,02	2,59±0,08	2,61±2,21	4,33±0,10	1,29±0,12 ^a
4l	0,18±0,01	0,77±0,29	1,13±0,19	1,38±0,71	1,41±0,44	1,82±0,23	2,91±0,33	1,22±0,19 ^a
Standards* *	0.0976 µg/ml	0.195 µg/ml	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml		-
Trolox	0.25±0.01	0.24±0.01	0.26±0.01	0.26±0.00	0.32±0.01	0.38±0.01		5.21±0.27 ^e
Acide ascorbique	0.26±0.01	0.29±0.00	0.29±0.02	0.31±0.01	0.37±0.01	0.50±0.00		3.08±0.02 ^d

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

c) Pouvoir inhibiteur enzymatique

Tableau 31 : Résultats du test d'inhibition de l'acetylcholinesterase.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	
4a	n.a	n.a	11,48±0,82	18,11±2,16	39,32±3,82	53,97±1,31	70,73±0,80	85,04±1,35 ^d
4b	n.a	9,48±3,66	13,59±2,61	37,27±0,90	67,87±1,18	75,15±0,87	86,48±0,33	34,13±0,65 ^b
4e	n.a	4,98±2,45	0,69±27,39	17,21±3,21	13,31±1,88	12,38±0,18	15,93±1,29	>200
4h	n.a	n.a	n.a	n.a	22,63±0,96	34,24±0,34	39,62±0,41	>200
4k	n.a	10,85±1,41	13,92±0,91	34,95±1,17	41,31±0,92	69,17±1,55	80,85±1,95	82,18±1,23 ^c
4l	n.a	4,49±1,16	10,89±0,39	16,60±0,89	21,54±5,59	34,43±0,27	37,57±2,55	>200
Galantamine**	35,93±2,28	43,77±0,00	68,50±0,31	80,69±0,41	85,78±1,63	91,80±0,20	94,77±0,34	6.27±1.15 ^a

Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (*) Composés standards.

Tableau 32 : Résultats du test d'inhibition de la butyrylcholinestérase.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	
4a	n.a	n.a	n.a	4,35±3,89	37,32±2,90	54,43±4,36	62,81±2,08	87,58±3,86 ^d
4b	n.a	n.a	n.a	11,54±5,29	46,45±2,39	76,65±0,26	76,94±1,55	62,72±2,16 ^c
4h	n.a	n.a	n.a	46,64±2,19	52,58±2,05	73,32±2,70	84,87±5,51	39,58±3,05 ^b
4e	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
4k	n.a	n.a	n.a	39,69±3,12	55,49±3,30	74,55±2,39	97,76±0,70	39,42±2,98 ^b
4l	n.a	n.a	n.a	-	3,61±5,29	23,84±3,35	39,51±1,49	>200
Galantamine**	3,26±0,62	6,93±0,62	24,03±2,94	45,13±2,60	63,87±2,85	73,57±0,77	78,95±0,58	34,75±1,99 ^a

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards .

Tableau 33 : Résultats du test d'inhibition de la Tyrosinase.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	
4a	n.a	n.a	16,26±0,47	24,38±3,73	30,95±3,08	39,17±0,18	46,57±0,36	>200
4b	n.a							
4e	n.a							
4h	10,49±1,7 3	12,77±2,1 6	16,61±2,89	18,04±4,08	26,00±2,83	29,98±3,30	36,51±3,36	>200
4k	n.a							
4l	29,41±2,0 2	44,41±5,7 7	51,61±4,27	52,22±4,89	56,33±4,14	63,32±2,14	64,55±0,31	12,11±0,36 ^b
Acide kojique	6,91±0,75	19,22±0,7 5	36,29±2,92	49,46±2,24	58,32±0,37	64,36±0,65	66,95±2,24	25,23±0,78 ^a

Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (*) Composés standards .

▪ Les hydroxy α -aminophosphonates et les phosphate Les α -aminophosphonates

a) Activité antifongique

Tableau 34 : Résultats d'activité antifongique avec le *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici* (FOL).

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ ±SD* (mg/ml)
	0,14 mg/ml	0,12 mg/ml	0,1 mg/ml	0,08 mg/ml	0,06 mg/ml	0,04 mg/ml	0,02 mg/ml	
4a	75	67	63	63	58	54	52	0,02 >
6a	79	78	73	67	63	59	54	0,02 >
4b	61	59	49	42	35	25	19	0,103±0,015
6b	66	59	53	42	37	33	27	0,094±0,013
4c	60	53	47	42	38	33	29	0,107±0,010
6c	67	59	54	45	39	33	33	0,089±0,012
4d	80	78	73	67	61	58	54	0,02 >
6d	87	85	79	72	70	69	65	0,02 >
4e	66	61	54	49	40	36	30	0,087±0,012
6e	72	67	61	57	52	46	41	0,054±0,010
4f	76	68	62	56	48	40	34	0,066±0,014
6f	80	76	71	68	65	57	51	0,02 >
4g	71	64	57	48	42	37	32	0,080±0,013
6g	78	74	69	62	55	49	46	0,042±0,011
4H	60	54	49	34	28	23	15	0,112±0,016
6H	65	57	50	42	35	30	22	0,100±0,014
4i	63	63	60	55	48	42	38	0,068±0,009
6i	70	68	64	60	56	51	47	0,032±0,008
4j	71	68	66	62	59	55	52	0,02 >
6j	82	76	76	69	65	63	58	0,02 >
4k	52	48	40	30	27	18	12	0,131±0,014
6k	56	55	47	39	35	19	10	0,112±0,016

* Les valeurs sont des moyennes de trois mesures parallèles. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par analyse de régression linéaire, exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) suivie par le test de comparaison multiple de Tukey.

Tableau 35 : Résultats d'activité antifongique avec la *Botrytis cinerea*.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ ±SD * (mg/ml)
	0,14 mg/ml	0,12 mg/ml	0,1 mg/ml	0,08 mg/ml	0,06 mg/ml	0,04 mg/ml	0,02 mg/ml	
4a	73	67	63	63	58	54	52	0,02 >
6a	82	78	73	67	63	59	54	0,02 >
4b	66	59	53	42	37	33	30	0,094±0,014
6b	70	70,0	65,0	58,0	52,0	46,0	41,0	0,052±0,012
4c	60	53	47	42	38	33	29	0,107±0,011
6c	67	59	54	45	39	33	33	0,089±0,013
4d	86	86	82	77	72	66	66	0,014±0,008
6d	92	89	89	84	80	77	73	0,014±0,007
4e	66	60	55	52	47	42	38	0,074±0,010
6e	72	72	68	42	37	33	41	0,074±0,018
4f	76	59	53	42	37	33	44	0,085±0,015
6f	80	77	74	68	62	57	54	0,02 >
4g	71	67	59	54	45	39	39	0,068±0,013
6g	78	70	64	59	54	54	51	0,02 >
4H	60	52	45	40	34	27	21	0,092±0,014
6H	65	60	53	44	37	30	26	0,120±0,015
4i	63	59	56	52	49	44	39	0,071±0,008
6i	70	68	66	63	56	51	47	0,030±0,009
4j	78	81	84	80	73	70	65	0,02 >
6j	88	84	83	78	75	71	70	0,02 >
4k	57	53	52	46	39	36	31	0,104±0,010
6k	64	60	58	54	49	49	45	0,053±0,007

* Les valeurs sont des moyennes de trois mesures parallèles. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par analyse de régression linéaire, exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) suivie par le test de comparaison multiple de Tukey.

b) Activité antioxydant

Tableau 36 : Resultats du dosage ABTS.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml	800 µg/ml	
4a	39,80±1,06	43,13±1,63	44,73±1,51	51,73±1,36	57,80±1,04	61,14±1,05	78,56±0,12	75,37±1,36 ^e
6a	48,5±1,62	56,53±2,53	65,33±4,83	76,40±3,29	84,87±0,61	86,07±1,81	83,53±7,15	13,4±2,03 ^b
4d	1,69±3,82	2,51±2,96	7,93±3,02	10,24±3,34	20,54±1,24	24,54±1,96	24,95±4,29	>800
6d	18,24±0,70	28,47±0,65	36,34±0,89	51,66±2,62	63,66±7,00	75,80±0,73	80,68±3,52	57,26±1,87 ^d
4j	5,69±1,69	19,53±5,71	21,22±6,01	23,19±3,17	43,93±4,15	50,17±3,52	58,78±6,23	358,98±2,55 ^f
6j	44,95±4,65	54,71±2,43	61,49±4,09	72,95±0,93	71,19±0,51	73,02±5,50	74,03±1,89	14,55±1,52 ^c
Standards**	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	50 µg/ml	
Trolox	14.74±0.37	26.15±0.65	51.70±1.51	89.72±0.67	92.89±0.19	92.89±0.19	91.84±1.19	3.21±0.06 ^a
Acide ascorbique	13.43±0.82	28.76±0.67	52.94±0.94	93.21±0.11	93.08±0.19	92.40±0.88	92.96±0.11	3.04±0.05 ^a

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 37 : Resultats du dosage DPPH.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml	800 µg/ml	
4a	10,05±1,74	12,04±2,66	15,17±1,63	15,37±0,20	15,50±0,42	16,83±5,24	18,03±1,92	>800
6a	n.a							
4d	33,25±1,85	40,92±,46	81,69±3,84	85,99±1,10	Sat	Sat	Sat	<12.5
6d	n.a							
4j	n.a							
6j	n.a							
Standards**	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	50 µg/ml	-
Trolox	6.42±0.91	13.33±2.14	30.19±0.67	61.48±2.98	87.16±0.28	88.46±0.11	87.72±0.47	5,12±0,21 ^a
Acide ascorbique	0.31±1.02	12.90±0.28	29.69±0.39	76.67±0.37	84.94±0.84	87.78±0.49	86.36±0.21	4.39±0,01 ^a

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance. Sat : solution saturée.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 38 : Résultats du dosage CUPRAC.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							A _{0.50} * (µg/ml)
	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml	800 µg/ml	
4a	0,12±0,00	0,14±0,01	0,22±0,00	0,29±0,01	0,36±0,13	0,77±0,02	1,35±0,02	262,42±1,04
6a	0,14±0,00	0,15±0,02	0,27±0,01	0,39±0,01	0,70±0,01	1,08±0,04	1,73±0,45	119,24±1.25
4d	0,08±0,00	0,08±0,00	0,08±0,00	0,09±0,00	0,11±0,01	0,14±0,00	0,17±0,02	>800
6d	0,09±0,00	0,10±0,00	0,14±0,00	0,18±0,00	0,24±0,03	0,29±0,00	0,31±0,00	>800
4j	NA	0,08±0,00	0,09±0,00	0,10±0,00	0,11±0,01	0,16±0,03	0,28±0,01	>800
6j	0,10±0,00	0,13±0,01	0,22±0,02	0,32±0,04	0,56±0,01	0,96±0,16	1,03±0,06	130,77±0,55
Standards*	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml		-
Trolox	0.12±0.01	0.14±0.00	0.18±0.01	0.25±0.00	0.40±0.01	0.67±0.02		8.69±0.14 ^d
Acide ascorbique	0.11±0.01	0.12±0.01	0.18±0.03	0.24±0.01	0.41±0.01	0.71±0.02		8.31±0.15 ^d

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 39 : Resultats du dosage Galvinoxyl.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	
4a	n.a							
6a	n.a							
4d	12,27±11,6 5	13,55±3,00	15,20±4,15	15,64±1,52	40,31±1,24	44,64±0,63	63,27±1,82	110,59±0.8 6
6d	n.a							
4j	n.a							
6j	n.a							
Standards*	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml		-
Trolox	7.04±2.04	6.91±1.33	13.93±0.35	41.22±1.88	71.32±0.08	71.82±0.44		4.31±0.05 ^d
Acide ascorbique	12.75±0.21	14.11±0.81	14.11±0.81	20.40±0.47	69.24±0.10	69.42±0.10		5.02±0.02 ^d

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance.

IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

Tableau 40 : Résultats du dosage Phenanthroline.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							A _{0.50} * (µg/ml)
	0.78 µg/ml	1.56 µg/ml	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	
4a	n.a	n.a	n.a	n.a	0,15±0,00	0,15±0,01	0,16±0,01	>50
6a	0,16±0,01	0,15±0,00	0,15±0,00	0,17±0,02	0,16±0,01	0,16±0,00	0,17±0,01	>50
4d	0,36±0,08	0,42±0,02	0,72±0,03	1,15±0,14	2,60±0,59	3,30±0,53	4,46±0,21	3,58±0,55
6d	0,44±0,10	0,52±0,01	0,74±0,19	1,28±0,58	1,64±0,71	2,76±0,44	4,13±0,34	0,9±0,038
4j	0,15±0,04	0,15±0,02	0,15±0,00	0,15±0,00	0,17±0,05	0,17±0,02	0,18±0,04	>50
6j	n.a	n.a	n.a	0,11±0,06	0,15±0,01	0,16±0,02	0,18±0,05	>50
Standard**	0.0976mg/ml	0.195µg/ml	0.390 µg/ml	0.781 µg/ml	1.562 µg/ml	3.125 µg/ml		-
Trolox	0.25±0.01	0.24±0.01	0.26±0.01	0.26±0.00	0.32±0.01	0.38±0.01		5.21±0.27
Acide ascorbique	0.26±0.01	0.29±0.00	0.29±0.02	0.31±0.01	0.37±0.01	0.50±0.00		3.08±0.02

* Les valeurs sont la moyenne de trois mesures rapportées comme des moyennes ± S.D. n.a : pas d'absorbance. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) de la moyenne de trois mesures parallèles. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey. (**) Composés standards testés à des concentrations différentes de celles utilisées avec les composés synthétisés.

c) Pouvoir inhibiteur enzymatique

Tableau 41 : Résultats du test d'inhibition de l'acetylcholinesterase.

Entrée	Pourcentage d'inhibition (%)							IC ₅₀ * (µg/ml)
	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	
4a	n.a	3,132±2,16	4,39±1,10	9,96±2,66	10,70±2,89	12,64±1,75	12,40±1,37	>200
6a	n.a	n.a	n.a	n.a	1,45±1,25	13,21±2,27	30,52±2,62	>200
4d	n.a	n.a	20,42±2,69	52,61±3,29	64,45± 2.8	68,01±3,63	73,15±3,35	23.54±2.89
6d	n.a							
4j	n.a	n.a	n.a	n.a	33,85±1,82	59,47±0,44	62,4±1.56	95,40±1,30
6j	n.a							
Galantamine *	35,93±2,28	43,77±0,00	68,50±0,31	80,69±0,41	85,78±1,63	91,80±0,20	94,77±0,34	6.27±1.15 ^c

* Composé de référence. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± S.D de trois mesures parallèles. n.a : pas d'absorbance. IC₅₀ la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par analyse de régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) sont de trois mesures parallèles moyennées. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes (p ≤ 0,05), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey.

Tableau 42 : Résultats du test d'inhibition de la Tyrosinase.

Entrée								IC ₅₀ * (µg/ml)
	3.125 µg/ml	6.25 µg/ml	12.5 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	
4a	n.a							
6a	n.a							
4d	n.a							
6d	n.a							
4j	n.a							
6j	17.32±3.56	28,41±2,02	42.26±2,07	50,37±2,76	53,65±1,64	57,13±2.18	60,40±1.48	14.18±0.13
Acide kojique	6,91±0,75	19,22±0,75	36,29±2,92	49,46±2,24	58,32±0,37	64,36±0,65	66,95±2,24	25.23±0.78 ^a

* Composé de référence. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± S.D de trois mesures parallèles. n.a : pas d'absorbance. IC₅₀ : la concentration du taux d'inhibition de 50%, calculée par analyse de régression linéaire et exprimée par (moyenne ± S.D) sont de trois mesures parallèles moyennées. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), selon l'analyse de variance (ANOVA) et le test de comparaison multiple de Tukey.

Publications:

1. **Rim Aissa**, Samia Guezane Lakoud, Emilie Kolodziej, Martial Toffano, Louisa Aribi-Zouioueche. "Diastereoselective synthesis of bis(α -aminophosphonates) by lipase catalytic promiscuity », *New J. Chem.* **2019**, *43*, 8153-8159. <https://doi.org/10.1039/C8NJ06235H>
2. Samia Guezane Lakoud, **Rim Aissa**, Regis Guillot, Martial Toffano, and Louisa Aribi-Zouioueche, " Novel One-Pot Access to Diastereoisomeric Tertiary Phospholanes Oxides by Using Enantiomerically Pure Phospholane Oxides Under Catalyst-Free Conditions". *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 379–383. <https://doi.org/10.1002/slct.201903760>
3. **Rim Aissa**, Samia Guezane Lakoud, Martial Toffano, Lynda Gali, Louisa Aribi-Zouioueche. « Fiaud's Acid, a novel organocatalyst for diastereoselective bis α -aminophosphonates synthesis with in-vitro biological evaluation of antifungal, antioxidant and enzymes inhibition potential », *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 128000. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128000>

Conférences :

1. **Rim Aissa**, Samia Guezane-Lakoud, Lynda Gali, Martial Toffano, Louisa Aribi-Zouioueche, 2^{ème} Séminaire National, Sciences d'Interfaces Chimie-Biologie, 20 Février **2021**. Souk-Ahras. Algérie.
2. **Rim Aissa**, Samia Guezane Lakoud, Emilie Kolodziej, Martial Toffano, Louisa Aribi-Zouioueche, XXII International Symposium. Centre of Molecular and Macromolecular Studies Polish Academy of Sciences, 22 November **2019**, Łódź, Poland.
3. **Rim Aissa**, Samia Guezane-Lakoud, Kolodziej Emilie, Martial Toffano, Louisa Aribi-Zouioueche, 4th International Symposium on Materials and Sustainable Development, 12-14 Novembre **2019**, Boumerdes Algérie.
4. Samia Guezane Lakoud, **Rim Aissa**, Martial Toffano, Louisa Aribi-Zouioueche, International Symposium on Materials Chemistry, 19-21 Mars **2018**, Boumerdes Algérie.
5. **Rim Aissa**, Samia Guezane-Lakoud, Louisa Aribi-Zouioueche, 1^{ère} Ecole d'hiver sur l'Analyse de cycle de vie et L'Eco-conception; 18-19 février **2018**, Boumerdes Algérie.
6. **Rim Aissa**, Samia Guezane-Lakoud, Louisa Aribi-Zouioueche, Cinquième Colloque International de Chimie, 4- 6 Décembre **2018**, Batna-Algérie.
7. **Rim Aissa**, Samia Guezane-Lakoud, Louisa Aribi-Zouioueche, 7^{èmes} Journées de Chimie Organique (JCO-2017), 7-10 Septembre **2017** - Bel Azur Hotel, Hammamet – Tunisia.