



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار - عنابة

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR - ANNABA -

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} cycle LMD

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Synthèse, réactivité et évaluation biologique de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonate et quinoléine. Etude théorique.

Présentée par : M^{lle} Racha GHODBANE

Devant le jury

M ^{me} Chahra BIDJOU HAIOUR	Présidente	Pr. Université Badji Mokhtar-Annaba
M ^r Nouredine AOUF	Directeur de thèse	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M ^r Raouf BOULCINA	Examineur	Pr. Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2
M ^r Mourad BOUKACHABIA	Examineur	MCA. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M ^r Zinelaabidine CHERAIET	Examineur	MCA. Université Larbi Tebessi-Tebessa

Année Universitaire : 2023/2024

Dédicaces

Je dédie ce travail aux personnes les plus chères de ma vie

« *Mes parents* »

Pour leur soutien, encouragement et leurs sacrifices pour notre bonheur, que

Dieu leur apporte santé et longue vie.

*A mes adorables frères **Mohamed, Moustapha et Iyad***

*A tous ma famille particulièrement ma chère tante **Fatima***

*A mes sœurs de cœur **Rania et Aya**, merci pour votre soutien et votre amour
inconditionnel*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible,
je vous dis merci.*

Remerciements

Les recherches qui ont fait l'objet de ce travail ont été réalisées au sein du groupe de « Chimie Bio-Organique », au niveau du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée à l'Université d'Annaba. Faculté des sciences, département de chimie.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers Monsieur **Noureddine AOUF**, Professeur à l'université d'Annaba et directeur de cette thèse, pour m'avoir accordé sa confiance et son encadrement. Son soutien moral ainsi que l'enrichissement scientifique qu'il m'a prodigué tout au long de ces années passées au laboratoire sont des éléments précieux.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers Professeure **Malika BERREDJEM**. Merci pour vos encouragements, votre assistance et votre disponibilité.

Je remercie sincèrement madame **Chahra BIDJOU HAIOUR**, Professeure à l'université Badji Mokhtar Annaba, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie vivement Monsieur le professeur **Raouf BOULCINA**, de l'université Mustapha ben boulaïd Batna pour avoir accepté de juger ce travail. J'en suis très honoré et tiens à lui exprimer mon plus profond respect.

Monsieur **Mourad BOUKACHABIA**, Maître de conférences à l'université d'Annaba a accepté bien volontiers de juger cette thèse ; je l'en remercie très sincèrement.

Que Monsieur **Zinelaabidine CHERAIET**, Maître de conférences à l'université de Tebessa, trouve ici l'expression de mes plus vifs remerciements pour avoir bien voulu examiner ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers Monsieur **Hacen KETIR**, Maître de conférences à l'université d'Annaba, pour son assistance précieuse, son soutien amical et sa disponibilité inestimable.

Je tiens à remercier aussi Mlle. **Zineb AOUF**, Maître de conférences à l'université d'Annaba pour ses conseils et sa disponibilité.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance envers tous mes enseignants à l'Université de Constantine, notamment Messieurs **ROUAG**, **BELFITEH**, **MESBAH**, **KABOUCHE**, **BOURIOU**, **BOUACIDA** et en particulier Monsieur **TEBANI** (que dieu bénisse son âme), dont l'enseignement a laissé une empreinte durable sur mon parcours académique.

Remerciements

Un remerciement particulier est adressé à mon encadrant de master, le Professeur **Abdelmadjide DEBACHE**. Pour sa gentillesse, son soutien constant et son enthousiasme pour la recherche. C'est sous sa direction que j'ai découvert et appris à apprécier la paillasse et la synthèse organique.

Mes collègues et amis du laboratoire : **Khaoula BECHLEM, Rayenne, Rania, Yousra, Meriem, Achraf, Dounia et Rayene**, ont su m'entourer de leur amitié et de leur sympathie. Par leur bonne humeur constante, ils ont pu à tout moment me redonner le morale et le courage nécessaire et compatible à ma nature, afin de rendre agréable le déroulement de ce travail. Je leur en suis très reconnaissant et leur affirme mon attachement. Qu'ils soient assurés de mon amitié très sincère et de mon meilleur souvenir.

Un remerciement très particulier à ma deuxième famille à la ville d'Annaba : **Mimi**, mon oncle **Wahid**, ma tante **Linda**, mes sœurs **Rayenne, Khaoula** et mon petit frère **Racim**. Votre chaleur humaine et votre accueil généreux ont fait de chaque moment passé ensemble des souvenirs inoubliables. Merci de m'avoir ouvert les portes de votre maison avec tant de gentillesse.

الملخص

تم تنفيذ هذا العمل كجزء من البحث عن جزيئات النيتروجين الجديدة للأغراض العلاجية.

في الجزء الأول، طورنا طريقة بسيطة وفعالة وصديقة للبيئة لتصنيع α -سلفاميدوفوسفونات من تفاعل تكثيف «وعاء واحد» مكون من 3 مكونات وفقاً لطريقة كاباتشنيك بين الألدريد والسلفاميد وثنائي إيثيل فوسفيت. تم إجراء التفاعل تحت إشعاع الميكروويف كتقنية تنشيط بديلة غير تقليدية. تم تقييم المشتقات التي تم الحصول عليها في المختبر لأنشطتها المضادة للبكتيريا باستخدام طريقتين: الأولى هو قياس MIC، الذي يوضح أن بعض المركبات كانت نشطة للغاية ضد تثبيط *S. aureus* ATCC و *E. coli* التي تنتج ESBL من CTX-M-14. الطريقة الثانية هي الكشف في المختبر عن النشاط التآزري لجميع المركبات مع meropenem لتثبيط نشاط ثلاثة أنواع مختلفة من carbapenemases : *VIM* , *OXA-48* و *KPC-3*.

في الجزء الثاني، طورنا طريقة جديدة لتصنيع أسيتاميدوالكل-8-كوينولينول في خطوة واحدة عبر تفاعل بيتي المكون من ثلاثة مكونات. هاته الطريقة فعالة وسريعة وصديقة للبيئة. أخيراً، تم إجراء دراسة نظرية باستخدام DFT والالتحام الجزيئي. لتحديد الفعالية الكيميائية للجزيئات المصنعة. تم استخدام طرق التحليل الطيفي ^{19}F RMN، ^{31}P RMN، ^{13}C RMN، ^1H RMN، IR وقياس الطيف الكتلي لتحديد الخصائص الهيكلية للمنتجات المركبة. تم تحليل منتج (IV.4.3) عن طريق حيود الأشعة السينية.

الكلمات مفتاحية

α -سلفاميدوفوسفونات ، الميكروويف ، مضاد البكتيريا ، أسيتاميدوالكل-8-كوينولينول، دراسة نظرية.

Résumé

Ce travail a été réalisé dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Dans la première partie, nous avons développé une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse d' α -sulfamidophosphonates à partir d'une réaction de condensation « one pot » à 3 composants selon la méthode de Kabachnik-Field entre un aldéhyde, un sulfamide et un diéthylphosphite. La réaction a été réalisée sous irradiations micro-onde, comme technique d'activation alternative non conventionnelle.

Les dérivés obtenus ont été évalués *in vitro* pour leurs activités antibactériennes en utilisant deux méthodes. La première consiste à mesurer les CMI, démontrant que certains composés étaient très actifs contre l'inhibition de *S. aureus ATCC* et *E. coli* produisant la *ESBL* de *CTX-M-14*. La deuxième méthode consiste à détecter *in vitro* l'activité synergique de tous les composés (3a-3n) en combinaison avec le méropénem pour inhiber l'activité de trois types différents de carbapénémases : *VIM*, *OXA-48* et *KPC-3*.

Dans la deuxième partie, nous avons développés une nouvelle voie de synthèse d'acétamidoalkyle-8-quinolinols en une seule étape *via* la réaction de Betti à trois composants. Cette approche est une méthode efficace, rapide et respectueux de l'environnement.

Enfin une étude théorique a été réalisée en utilisant la DFT et le Docking moléculaire, dans le but d'identifier la réactivité chimique des molécules synthétisées.

Les méthodes spectroscopiques RMN¹H, RMN¹³C, RMN³¹P, RMN¹⁹F, IR et spectrométrie de masse ont été mises à contribution pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés. Un produit (**IV.4.3**) a été analysé par diffraction des rayons X.

Mots clés

α -sulfamidophosphonates, micro-ondes, activité antibactérienne, acétamidoalkyle-8-quinolinols, étude théorique.

Abstract

This work was conducted as part of the search for new nitrogen-containing molecules with therapeutic potential.

In the first part, we developed a simple, efficient, and environmentally friendly method for the synthesis of α -sulfamidophosphonates through a three-component one-pot condensation reaction using the Kabachnik-Field method. This reaction involved an aldehyde, a sulfamide, and diethylphosphite. Microwave irradiation was employed as an unconventional alternative activation technique.

The obtained derivatives were evaluated *in vitro* for their antibacterial activities using two methods. The first method involved determining the minimum inhibitory concentrations (MIC), revealing that certain compounds were highly active against the inhibition of *S. aureus* ATCC and *E. coli* producing the *ESBL CTX-M-14*. The second method aimed to detect *in vitro* the synergistic activity of all compounds (3a-3n) in combination with meropenem to inhibit the activity of three different types of carbapenemases: *VIM*, *OXA-48*, and *KPC-3*.

In the second part, we developed a new synthesis route for one-step preparation of acetamidoalkyl-8-quinolinols via the three-component Betti reaction. This approach proved to be an efficient, rapid, and environmentally friendly method.

Finally, a theoretical study was conducted using DFT (Density Functional Theory) and molecular docking to identify the chemical reactivity of the synthesized molecules. Spectroscopic methods such as ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, ^{19}F NMR, IR, and mass spectrometry were employed to establish the structural characteristics of the synthesized products. one product (**IV.4.3**) was analyzed by X-ray diffraction.

Keywords:

α -sulfamidophosphonates, microwave, antibacterial activity, acetamidoalkyl-8-quinolinols, theoretical study.

Sommaire

Table des matières

Table des matières.....	1
CHAPITRE I	7
I.1 Concept du développement durable	8
I.2 Chimie verte	8
I.2.1 Les douze principes de la chimie verte.....	9
I.2.2 Les inconvénients de la chimie verte.....	10
I.3 Techniques d'activation de la chimie verte	11
I.3.1 La sonochimie	11
I.3.2 Réaction organique activée par ultrasons	12
I.3.3 Micro-ondes.....	14
I.3.4 Réactions multicomposants (RMCs).....	16
CHAPITRE II	22
II.1 Carte d'identité du phosphore	24
II.2 Généralités sur les phosphonates :.....	25
II.2.1 Propriétés des phosphonates :.....	27
II.2.2 Dérivés des phosphonates :	27
II.3 Les aminophosphonates :	28
II.3.1 Activités biologiques des α -aminophosphonates :	28
II.3.2 Méthodes de préparation des α -aminophosphonates :.....	32
II.3.3 Les méthodes de synthèse améliorées :	36
II.4 Sulfamidophosphonates :.....	43
CHAPITRE III.....	47
III.1 Quinoléine :	48
III.1.1 Méthodes de synthèse des quinoléines :	50
III.1.2 Méthodes conventionnelles :	51
III.1.3 Méthodes améliorées :	53
III.2 Synthèse des dérivés de betti	55
III.2.1 La synthèse de Betti :	55
III.2.2 Les méthodes de synthèse améliorées :	58
III.2.3 Applications biologiques :.....	64
CHAPITRE IV.....	68

Sommaire

Résultats et discussion.....	68
IV.1 Travaux réalisés et discussion des résultats obtenus :	70
IV.1.1 Synthèse d'α-sulfamidophosphonates via la réaction de kabachnik-field :.....	70
IV.2 La synthèse de sulfamido-diphosphonates :.....	76
IV.2.1 La synthèse de sulfamido-diphosphonates sous micro-ondes :.....	76
IV.2.2 La synthèse de sulfamido-diphosphonates à reflux :.....	77
IV.3 Elucidation structurale du composé IV.4.3 pris comme exemple représentatif :.....	77
IV.3.1 Spectroscopie Infrarouge :.....	78
IV.3.2 Résonance magnétique nucléaire du proton :.....	78
IV.3.3 Résonance magnétique nucléaire du carbone :.....	79
IV.3.4 Résonance magnétique nucléaire du phosphore :.....	80
IV.3.5 Résonance magnétique nucléaire du fluor :.....	81
IV.3.6 Etude cristallographique du composé IV.4.3:.....	81
IV.4 Évaluation de l'activité biologique :.....	84
IV.4.1 Tests antimicrobiens :.....	84
IV.5 Études théoriques	89
IV.5.1 Détails informatiques.....	89
IV.5.2 Relation structure-activité	90
IV.5.3 Analyse de docking moléculaire	98
IV.5.4 Drug-Likeness basée sur le ligand, ADME/Toxicité	105
IV.6 Synthèse d'acétamidoalkyl-8-quinolinols via la réaction de Betti:.....	109
IV.6.1 Mécanisme réactionnel :.....	114
IV.6.2 Elucidation structurale du composé IV.10.3 pris comme exemple représentatif :.....	115
IV.7 Études théoriques	119
IV.7.1 Relation structure-activité	119
IV.7.2 Analyse de docking moléculaire	127
IV.7.3 Drug-Likeness basée sur le ligand, ADME/Toxicité	135
CHAPITRE V	139
Partie expérimentale.....	139

Liste des figures

Figure 0. 1 Exemples de médicaments obtenus par voie d'extraction ou de synthèse.....	2
Figure 0. 2 Structures des dérivés de quinoléine ayant des activités biologiques	4
Figure 0. 3 Structures des aminophosphonates ayant des activités biologiques	4
Figure 0. 4 Structures des sulfamidophosphonates ayant des activités biologiques	5
Figure I.1 Cycle de croissance de la bulle de cavitation.....	11
Figure I.2 Bac à ultrasons.....	12
Figure I.3 Sonde à ultrasons.....	12
Figure I.4 Micro-ondes.....	14
Figure I.5 Spectre électromagnétique.....	14
Figure I.6 Principe de RMCs.....	17
Figure I.7 Structure de Nifédipine.....	18
Figure II.1 Composé biologique contenant le phosphore	24
Figure II.2 Classification d'élément de phosphore dans le tableau périodique	25
Figure II.3 Structure générale des phosphonates	25
Figure II.4 Molécules bioactives contenant le motif phosphonate	26
Figure II.5 Structures des α -aminophosphonates à activité antibactérienne et antifongique.....	29
Figure II.6 Structures des α -aminophosphonates à activité anticancéreuse.....	30
Figure II.7 Structures des α -aminophosphonates à activité Alzheimer.....	31
Figure II.8 Structures des α -aminophosphonates à activité antivirale	32
Figure III.1 La quinoléine et ses formes réduites	49
Figure III.2 Dérivés de la quinoléine utilisés comme applications.....	50
Figure III.3 Structures des bases de Betti présentant des activités anticancéreuses	64
Figure III.4 Structures des bases de Betti ayant un potentiel anticancéreux	65
Figure III.5 Structures des bases de Betti présentant un potentiel antibactérien	65

Liste des figures

Figure III.6 Structure de la base de Betti présentant une activité antituberculeuse.....	66
Figure III.7 Structure de la base de Betti présentant une activité anti-Alzheimer.....	67
Figure III.8 Structures de la base de Betti présentant une affinité de liaison à l'ADN	67
Figure IV.1 Présentation du travail "Sulfamidophosphonates"	69
Figure IV.2 Spectre IR du sulfamidophosphonate IV.4.3	78
Figure IV.3 Spectre RMN ¹ H du sulfamidophosphonate IV.4.3	79
Figure IV.4 Spectre RMN ¹³ C du sulfamidophosphonate IV.4.3	80
Figure IV.5 Spectre RMN ³¹ P du sulfamidophosphonate IV.4.3	81
Figure IV.6 Spectre RMN ¹⁹ F du sulfamidophosphonate IV.4.3	82
Figure IV.7 L'ORTEP de molécule IV.4.3	83
Figure IV.8 Diagramme d'empilement du composé IV.4.3	85
Figure IV.9 Structure optimisée par la méthode DFT/B3LYP/6-31G (d,p), niveau d'énergie de EHOMO, ELUMO, et ΔE-gap pour tous les composés synthétisés.	94
Figure IV.10 Densité totale sur le potentiel électrostatique en phase gazeuse pour tous les composés synthétisés IV.4.1- IV.4.12	98
Figure IV.11 Auto-dockage du ligand co-cristallisé (ID : 08D) de la dihydroptéroate synthase de Yersinia pestis (ID : 3TZF).....	100
Figure IV.12 Analyse du Docking moléculaire des dérivés de sulfamidophosphonates et leurs poses	105
Figure IV.13 Le radar de biodisponibilité des petites molécules évalué à l'aide de l'outil web swissADME	108
Figure IV.14 Présentation du travail "Acétamidoalkyl-8-quinolinols.....	110
Figure IV.15 Spectre IR du composé IV.10.3	117
Figure IV.16 Spectre RMN ¹ H du composé IV.10.3	118
Figure IV.17 Spectre RMN ¹³ C du composé IV.10.3	119
Figure IV.18 Spectre de masse du composé IV.10.3	120

Liste des figures

Figure IV. 19 Structure optimisée par la méthode DFT/B3LYP/6-31G (d,p) des composés synthétisés.....	124
Figure IV.20 Densité totale sur le potentiel électrostatique en phase gazeuse pour tous les composés synthétisés IV.10.1- IV.10.17	128
Figure IV.21 Auto-dockage du ligand co-cristallisé (ID : 08D) de la dihydroptéroate synthase de <i>Yersinia pestis</i> (ID : 3TZF).....	129
Figure IV.22 Analyse du Docking moléculaire des dérivés d'acétamidoalkyle-8-quinolinols et leurs poses.....	136
Figure IV.23 Le radar de biodisponibilité des petites molécules évalué à l'aide de l'outil web swissADME.....	138

Liste des Schémas

Schéma I.1 Synthèse de dérivés de la quinazolinone sous irradiation ultrasonore	13
Schéma I.2 Synthèse de coumarine-uracile sous irradiation ultrasonore	13
Schéma I.3 Synthèse de 2,4,6-triarylpnyridines et pyridines penta-aryliques sous irradiation micro-onde	16
Schéma I.4 Préparation des pyridopyrimidines[2,3-d].....	16
Schéma I.5 Synthèse multicomposante de Strecker	17
Schéma I.6 Synthèse multicomposante de Hantzsch	18
Schéma I.7 Synthèse multicomposante de Biginelli	18
Schéma I.8 Synthèse multicomposante de Mannich	19
Schéma I.9 Synthèse multicomposante de Mannich (tropinone)	19
Schéma I.10 Synthèse multicomposante de Passerini.....	19
Schéma I.11 Synthèse multicomposante de Hans Theodor Bucherer et Hermann Bergs	20
Schéma I.12 Synthèse multicomposante de Ugi	20
Schéma I.13 Synthèse multicomposante de Petasis	20
Schéma II.1 Différentes techniques classiques pour la synthèse des aminophosphonates	33
Schéma II.2 aminophosphonates 2-16 via la réaction de Pudovik.....	34
Schéma II.3 synthèse de Quinoléine-3 et -4-yl-(amino) méthylphosphonate.....	34
Schéma II.4 Synthèse classique d' α -aminophosphonates	35
Schéma II.5 Synthèse d' α -aminophosphonates contenant le motif pyrazolyle	35
Schéma II.6 Synthèse d'aminophosphonates avec divers catalyseurs	36
Schéma II.7 Synthèse d'aminophosphonates avec l'acide phénylboronique	37
Schéma II.8 Synthèse d'aminophosphonates avec l'acide trifluoroacétique	37
Schéma II.9 Synthèse d'aminophosphonates avec le complexe d'indium	38
Schéma II.10 Synthèse d'aminophosphonates avec l'acide sulfamique.....	38

Liste des Schémas

Schéma II.11 Synthèse d'aminophosphonates avec liquides ioniques [SFHEA][HSO ₄].....	39
Schéma II.12 Synthèse d'aminophosphonates avec BF ₃ SiO ₂ ([bmim][HCl])	39
Schéma II.13 Synthèse d'aminophosphonates avec CdI ₂ nanoparticules	40
Schéma II.14 Synthèse d'aminophosphonates avec ZnO nanoparticules	41
Schéma II.15 Synthèse d'aminophosphonates (II.54) par irradiation micro-ondes.....	41
Schéma II.16 Synthèse d'aminophosphonates (II.55) par irradiation micro-ondes.....	42
Schéma II.17 Synthèse d'aminophosphonates (II.56) assistée par Ultrasons	42
Schéma II.18 Synthèse d'aminophosphonates (II.57) assistée par Ultrasons	43
Schéma II.19 Synthèse de sulfamidophosphonates (II.59) assistée par Ultrasons	44
Schéma II.20 Synthèse de sulfamidophosphonates (II.61) sous irradiation ultrasoniques	44
Schéma II.21 Synthèse de sulfamidophosphonates (II.63) sous irradiations ultrasoniques sans solvant	45
Schéma II.22 Synthèse d' α -sulfamidophosphonate (II.65) et cyclosulfamidophosphonate (II.67)	45
Schéma III.1 Rétrosynthèse du squelette quinoléique	50
Schéma III.2 Différentes techniques classiques pour la synthèse des quinoléines à partir d'aniline	51
Schéma III.3 Différentes techniques classiques pour la synthèse des quinoléines à partir d'aniline ortho	52
Schéma III.4 Synthèse des quinoléines via la réaction de Stya Paul	53
Schéma III.5 Synthèse des quinoléines par un catalyseur hétérogène	54
Schéma III.6 Synthèse de quinoléine à partir de trois composants.....	54
Schéma III.7 Synthèse des quinoléines sous irradiation ultrasoniques.....	55
Schéma III.8 Mécanisme de la réaction de Mannich.....	56
Schéma III.9 La réaction de Betti	56
Schéma III.10 Mécanisme de la réaction de Betti : formation de l'imine.....	57

Liste des Schémas

Schéma III.11 Mécanisme de la réaction de Betti : formation d' α -aminobenzyl-naphthol.....	57
Schéma III.12 Synthèse sans catalyseur de la base de Betti dérivé de <i>n</i> -octylamine	59
Schéma III.13 Synthèse sans catalyseur de la base de Betti (III.46)	59
Schéma III.14 Synthèse de bases de Betti assistée par Fe ₃ O ₄ @MCM-41@ZrCl ₂	60
Schéma III.15 Synthèse de bases de Betti catalysée par Mag@MCM-41/TiO ₂	60
Schéma III.16 Synthèse de la base de Betti catalysée par la lipase pancréatique porcine.....	61
Schéma III.17 Synthèse de bases de Betti catalysée par Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	62
Schéma III.18 Synthèse de bases de Betti catalysée par FeCl ₃ ·6H ₂ O	62
Schéma III.19 Synthèse de bases de Betti catalysée par un dérivés de caféine (caféine-H ₃ PO ₄).	63
Schéma III.20 Synthèse de bases de Betti catalysée par l'acide tannique.....	63
Schéma IV.1 Synthèse des α -sulfamidophosphonates	70
Schéma IV.2 Synthèse d' α -sulfamidophosphonate sous irradiation ultrasonique	71
Schéma IV.3 Synthèse des dérivés des α -sulfamidophosphonates en utilisant le micro-onde.....	73
Schéma IV.4 Mécanisme proposé pour la formation des α -sulfamidophosphonates	75
Schéma IV.5 Synthèse des sulfamido-diphosphonates sous micro-ondes.....	76
Schéma IV.6 Synthèse de sulfamido-diphosphonates à reflux.....	77
Schéma IV.7 Synthèse des dérivés d'acétamidoalkyl-8-quinolinols catalysé par PhB(OH) ₂	113
Schéma IV.8 Mécanisme proposé d'acétamidoalkyl-8-quinolinols.....	116

Liste des Tableaux

Tableau II.1 Principales familles d'organophosphorés	23
Tableau IV.1 Synthèse des α -sulfamidophosphonates a: Effet de solvant	71
Tableau IV.2 Effet des irradiations par micro-ondes sur la synthèse de l' α -sulfamidophosphonate	71
Tableau IV.3 Comparaison de la synthèse des α -sulfamidophosphonates sous diverses méthodes	72
Tableau IV.4 Les dérivés des sulfamidophosphonates synthétisés (IV.4.1-IV.4.12)	73
Tableau IV.5 Synthèse des dérivés des sulfamido-diphosphonates	77
Tableau IV.6 Données cristallographiques et conditions d'enregistrement	83
Tableau IV.7 Distances en (Å) et les angles en (°) des liaisons hydrogène pour le composé IV.4.3	84
Tableau IV.8 Résultat de la synergie entre la méropénème et les inhibiteurs synthétisés.....	86
Tableau IV.9 Résultats des tests de CMI	87
Tableau IV.10 Paramètres calculés pour tous les composés synthétisés	94
Tableau IV.11 Valeurs calculées des descripteurs globaux de réactivité pour tous les composés synthétisés	94
Tableau IV.12 Paramètres thermodynamiques [E tot (u.a), S et Cv (Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹), H et G (Kcal.mol ⁻¹), pour les α -sulfamidophosphonates synthétisés calculés par DFT au niveau B3LYP/6-31G (d, p)	99
Tableau IV.13 Interactions des résidus de la dihydroptéroate synthase de Yersinia pestis et énergie des dérivés d' α -sulfamidophosphonates	100
Tableau IV.14 Propriétés physico-chimiques des petites molécules	106
Tableau IV.15 Résultats des tests ADME/T des ligands (diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).....	107
Tableau IV.16 Synthèse des acétamidoalkyl-8-quinoleinols a : Effet de solvant.....	111
Tableau IV.17 Synthèse des acétamidoalkyl-8-quinolinols a : l'effet du catalyseur.....	111
Tableau IV.18 Synthèse des acétamidoalkyl-8-quinolinolsa : Effet de température et quantité catalytiques.....	112

Listes des tableaux

Tableau IV.19 Synthèse des dérivés d'acétamidoalkyl-8-quinolinols catalysée par l'acide phénylboronique.....	113
Tableau IV.20 Paramètres calculés pour tous les composés synthétisés.....	125
Tableau IV.21 Valeurs calculées des descripteurs globaux de réactivité pour tous les composés synthétisés.....	126
Tableau IV.22 Interactions des résidus de la dihydroptéroate synthase de <i>Yersinia pestis</i> et énergie des dérivés d'acétamidoalkyle-8-quinolinols.....	129
Tableau IV.23 Propriétés physico-chimiques des molécules synthétisés.....	136

Liste des Abréviations

CCM	Chromatographie sur couche mince	M(MS)	Masse molaire
J	Constante de couplage	m	Multiplet
δ	Déplacement chimique	q	Quadruplet
d	Doublet	R_f	Rapport frontal
dd	Doublet de doublet	RMN	Résonance magnétique nucléaire
dt	Doublet de triplet	SM	Spectroscopie de masse
σ (IR)	Fréquences d'absorption	s	Singulet
EI	Ionisation élémentaire	t	Triplet
IR	Infrarouge		
Unités et constantes physiques			
cm	Centimètre	min	Minute
°C	Degré Celsius	mg	Milligramme
éq	Équivalent	Mhz	Mégahertz
g	Gramme	mol	Mole
Hz	Hertz	F	Point de fusion
kg	Kilogramme	ppm	Partie par million
KHz	Kilohertz	Rdt	Rendement

Liste des Abréviations

λ	Longueurs d'onde	s	Seconde
Mhz	Mégahertz	t	Temps
m/z	(SM) masse par charge élémentaire	W	Watt
μm	Micromètre		
Solvants et réactifs			
TBAB	Bromure de Tétrabutylammonium	DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde	TEAA	Triéthylammonium acetate
Groupements chimiques			
Ac	Acétyle	Et	Èthyle
Ar	Aryle	Me	Méthyle
Alk	Alkyle	Ph	Phényle
Bu	Butyle	Pr	Propyle
Autres abréviations			
ATCC	American Type Culture Collection	MO	Micro-ondes
CMI	Concentration minimale inhibitrice	OM	Orbital moléculaire
CI	Concentration inhibitrice	h σ	Photochimie
Da	Dalton	TR	Rapport thérapeutique

Liste des Abréviations

facteur-E	facteur environnemental.	RMC	Réaction multicomposant
HOMO	Highest occupied	SN	Substitution nucléophile
IMP	Intensité massique du processus	DFT	Théorie de la densité fonctionnelle
))))	Irradiation ultrasonore	VHC	Virus de l'hépatite C
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital	US	Ultrasons
MAOS	Molécular Orbital	IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée

Introduction Générale

Introduction Générale

Depuis longtemps, la nature est considérée comme une source inépuisable de molécules organiques aux structures diverses et aux propriétés thérapeutiques prometteuses[1]. Dans ce contexte, la recherche de voies de synthèse efficaces pour de nouvelles molécules à visées thérapeutiques est cruciale.

Les molécules représentées dans la (**Figure 0.1**) sont des médicaments commerciaux, ils sont synthétisés par voie chimiques ou extrait à partir des plantes médicinales Quinine **0.1** [2], taxol **0.2** [3], morphine **0.3**[4].

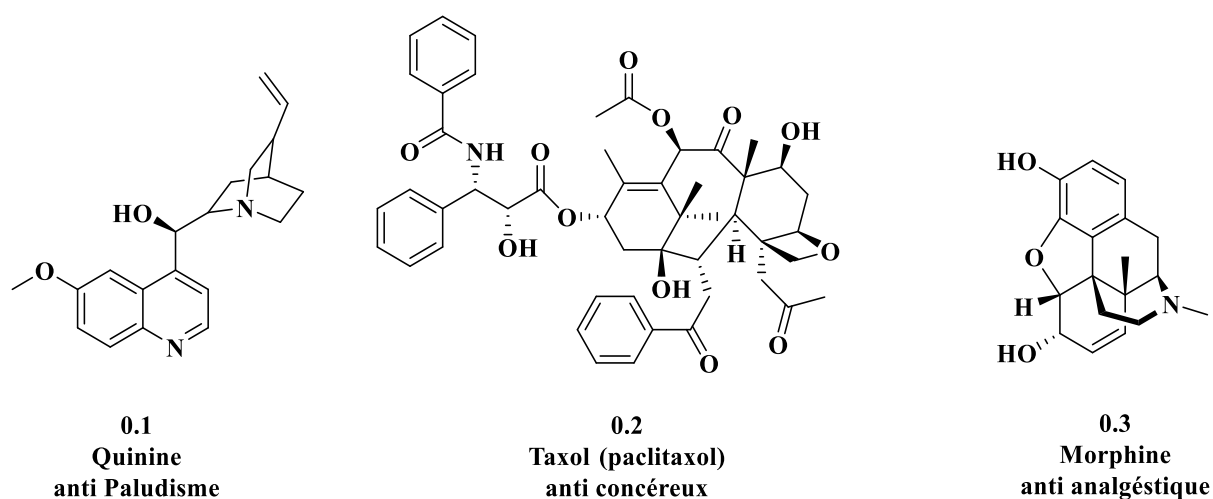


Figure 0. 1 Exemples de médicaments obtenus par voie d'extraction ou de synthèse

L'utilisation de composés naturels extraits de sources biologiques peut comporter des inconvénients, notamment la diversité des compositions chimiques, le coût élevé d'extraction et la disponibilité limitée des matières premières. Par conséquent, il est souvent plus rentable d'extraire les produits naturels[5]. À l'inverse, les produits de synthèse proposent une production plus uniforme, une disponibilité constante et des coûts de fabrication généralement plus abordables. C'est pourquoi, la tendance actuelle s'oriente vers la chimie verte[6], ou «synthèse idéale» qui englobe des domaines comme la chimie organique, inorganique, biochimique et environnementale. C'est pour cette raison que plusieurs travaux ont été consacré aux développements de nouvelles méthodes et de procédés de synthèse efficaces, en se basant sur l'économie d'atomes, le facteur E, l'aspect écologique, la consommation d'énergie ainsi la réutilisabilité et la durabilité[7].

Introduction générale

Dans le même contexte, au cours des 15 dernières années, les réactions à plusieurs composants sont devenues des outils modernes et efficaces pour accéder à une grande variété de précurseur « scaffold » chimiques de haute valeur biologique, approuvée par l'accès écologique à des architectures organiques complexes[8]. Les réactions à plusieurs composants sont rapidement élargies, devenant des outils de synthèse simples, sélectifs et efficaces pour la conception rapide de diverses unités fondamentales par rapport à leurs équivalents à plusieurs étapes. Afin de garantir une grande diversité et complexité structurelles, des efforts continus sont déployés pour améliorer la conception logique et l'efficacité des réactions à plusieurs composants[9].

Les composés principalement azotés, en raison de leur abondance et de leur diversité, ont prouvé leur importance dans les domaines de la recherche fondamentale et appliquée, ainsi que dans l'industrie[10]. Leurs structures peuvent parfois former des cycles interconnectés ou des complexes, mais le plus souvent, elles sont associées à des motifs structuraux très variés, créant ainsi des composés hybrides. Ce type de composés s'est révélé utile dans la conception de nouvelles classes de composés à visée pharmacologique comme les antibiotiques, les anti-tumoraux, les antifongiques, les antiprolifératifs, les antioxydants, ainsi que dans les domaines techniques et technologiques en tant qu'inhibiteurs de corrosion, des colorants, des agents stabilisants, etc[11].

Notre contribution renferme deux synthèses différentes, les dérivés des quinoléines et sulfamidophosphonates

Les quinoléines et leurs dérivés occupent une place importante parmi les classes des hétérocycles azotés, jouant un rôle incontournable dans la chimie médicinale en raison de leurs diverses activités biologiques[12] **0.4, 0.5 et 0.6 (Figure 0.2)**. L'intérêt biologique du noyau quinoléine a été abondamment confirmé au fil des années et reste d'actualité[13]. Ils se distinguent en tant que fragments bioactifs privilégiés, fréquemment employés avec succès dans la pratique clinique pour traiter un large éventail de troubles[14]. Ils agissent comme des agents anticancéreux[15], anti-inflammatoires[16], antiprolifératifs[17], antifongiques[18], antibactériens[19], anti-VIH[20], antipaludéens[21], ainsi antiviraux[22].

Introduction générale

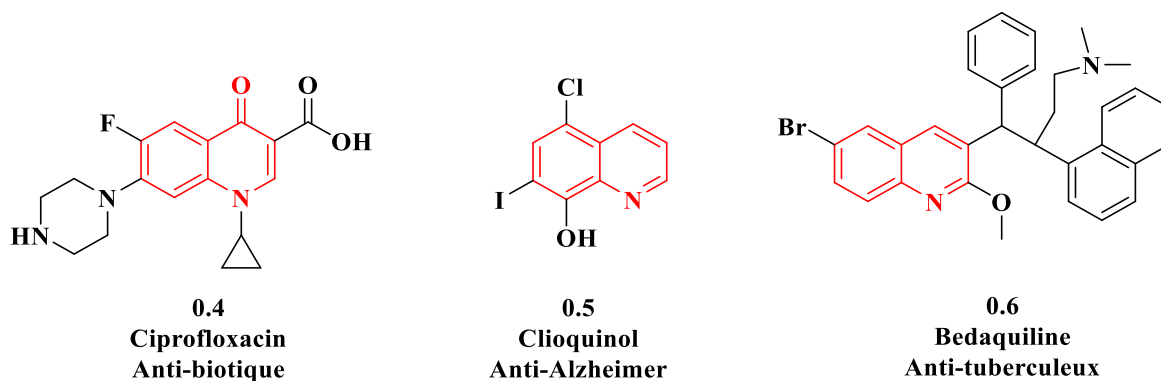


Figure 0. 2 Structures des dérivés de quinoléine ayant des activités biologiques

Les dérivées des α -aminophosphonates occupent une place importante dans le domaine pharmaceutique. Ils constituent une catégorie essentielle de substances organophosphorées en raison de leurs activités biologiques prometteuses [23] 0.7, 0.8 et 0.9 (Figure 0.3). En raison de leur importance, un large éventail de méthodes a été reporté dans la littérature pour la synthèse des α -aminophosphonates *via* des réactions à plusieurs composant [24]. La réaction de Kabachnik-Fields est l'une des réactions le plus citées, elle est considérée comme une excellente voie pour la synthèse des α -aminophosphonates[25].

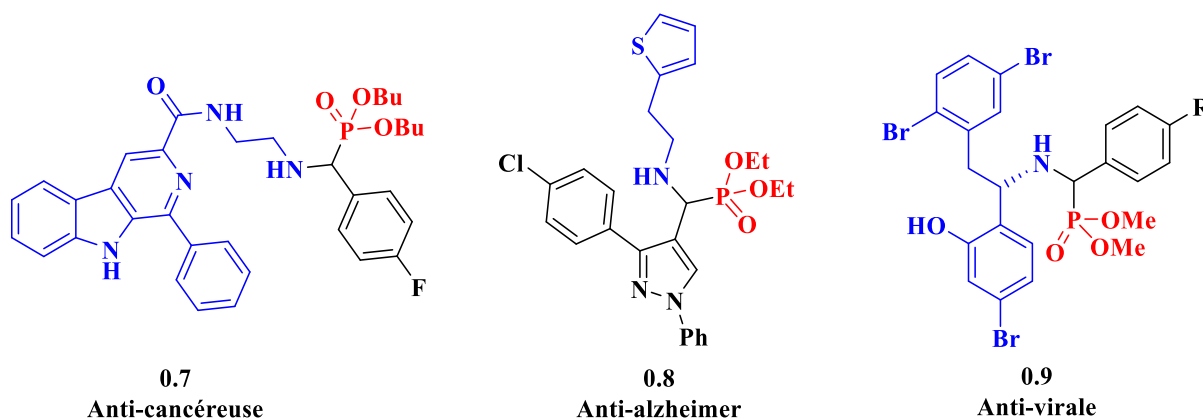


Figure 0. 3 Structures des aminophosphonates ayant des activités biologiques

Les sulfamides, une catégorie d'antibiotiques bactériostatiques, perturbent la voie de synthèse de l'acide folique chez les bactéries en inhibant l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS). Cette enzyme est indispensable dans la production de l'acide folique, un élément essentiel pour la croissance bactérienne[26]. L'addition d'un motif phosphonate sur un sulfamide peut engendrer une activité biologique[27] 0.10, 0.11 et 0.12 (Figure 0.4). Cependant, il est notable que, dans la

Introduction générale

littérature, très peu de recherches ont été documentées concernant la synthèse de composés bifonctionnels comprenant à la fois des motifs sulfamide et phosphonate (sulfamidophosphonates).

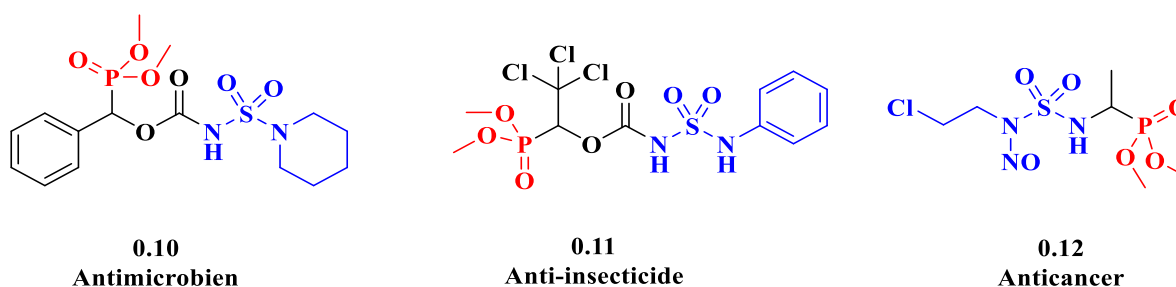


Figure 0. 4 Structures des sulfamidophosphonates ayant des activités biologiques

Présentation du Sujet :

Notre manuscrit est structuré en cinq chapitres :

Dans le **premier chapitre**, nous passerons une revue bibliographique portant sur les réactions multi-composants, la chimie verte et ses principes, en plus d'explorer quelques notions fondamentales concernant les ultrasons et les micro-ondes comme techniques d'activations.

Le **deuxième chapitre** sera consacré à la chimie de phosphore, les réactivités des phosphonates, ainsi qu'à l'intérêt pharmacologique des dérivés α -aminophosphonates. Les différents procédés de synthèse seront également abordés dans ce chapitre.

Le **troisième chapitre** est dédié à des généralités sur les hétérocycles et à la réactivité du noyau quinoléine. Les données bibliographiques récentes les plus intéressantes, ainsi que les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux dérivés α -amidoalkyl- β -naphthols (base de Betti), sont détaillées dans ce chapitre.

Le **quatrième chapitre** constitue notre contribution.

La synthèse de deux nouvelles familles de biomolécules sera décrite dans ce chapitre : les α -sulfamidophosphonates via la réaction «one-pot» de Kabachnik-Fields, ainsi les acétamidoalkyle-8-quinolinols avec un nouveau catalyseur (l'acide phénylboronique) *via* la réaction Betti. Les potentiels d'intérêts biologiques des composés obtenus (sulfamidophosphonates) seront examinés dans la partie des résultats biologiques.

Introduction générale

Le **cinquième chapitre** est consacré aux protocoles expérimentaux, ainsi qu'aux caractéristiques spectroscopiques et physiques.

CHAPITRE I

Chimie verte -Réaction Multicomposants-

Ultrason et Micro-onde

La chimie est un domaine essentiel de notre société moderne, contribuant à la création de nombreux produits et procédés qui enrichissent notre qualité de vie[28]. Cependant, elle est également associée à la dégradation de notre environnement. C'est pourquoi, depuis quelques années, les chimistes, les industriels, les gouvernements et les législateurs s'efforcent de développer une nouvelle chimie, appelée chimie verte, qui vise à être plus respectueuse de l'environnement[29].

I.1 Concept du développement durable

C'est une approche de développement qui vise à répondre aux besoins actuels tout en préservant l'environnement pour les générations à venir. Cette notion a émergé dans les années 1980 en réponse aux préoccupations environnementales, et a été formalisée en 1992, lors du sommet de la Terre qui s'est déroulé à Rio de Janeiro. Ces dernières années, le développement durable a suscité une grande attention et a fait l'objet de nombreuses discussions médiatiques, et il est présenté comme une stratégie pour garantir un avenir prospère pour tous, en particulier en ce qui concerne les aspects environnementaux et culturels[30].

I.2 Chimie verte

La chimie verte est une méthodologie de la conception chimique qui vise à prévenir la pollution résultant de procédés chimiques. En 1990, l'Agence des États-Unis de protection de l'environnement (EPA) a formulé la définition suivante: la chimie verte constitue une méthodologie de conception chimique qui vise à réduire ou à éradiquer l'emploi et la production de substances dangereuses[31].

La chimie verte est une approche de la conception chimique qui vise à développer des produits et des procédés chimiques ayant un impact plus favorable sur l'environnement. L'objectif fondamental de la chimie verte est d'améliorer l'efficacité des réactions chimiques, de réduire les déchets et les émissions ainsi que de protéger la santé humaine et l'environnement [32]. P. T. Anastas, chimiste et membre de l'EPA, a joué un rôle clé dans la création de la chimie verte. En 1996, Anastas a publié un article avec T. C. Williamson, intitulé « Green Chemistry : An Overview », qui a établi les principes fondamentaux de cette discipline. En 1998, Anastas a collaboré avec J.C. Warner pour publier les douze principes de la chimie verte [33].

I.2.1 Les douze principes de la chimie verte

En 1998, Paul Anastas et John Warner ont énoncé les douze principes de la chimie verte [33]. Ces principes fournissent un cadre directeur pour le développement des produits et des procédés chimiques innovants, couvrant chaque étape du cycle de vie des procédés, des matières premières utilisées, à l'efficacité et à la sécurité de la modification, à l'effet toxique et à la biodégradabilité des produits et réactifs exploités. Ils ont récemment été résumés dans l'acronyme plus approprié et plus facile à retenir, productivité [34], [35]. Les principes de la chimie verte peuvent être décrits comme suit :

- ✓ **La prévention**, est reconnue comme le principe essentiel de la chimie verte afin de favoriser le développement de réactions chimiques plus respectueuses de l'environnement, réduisant ainsi les coûts associés à l'élimination des déchets.
- ✓ **L'économie atomique**, également connue sous le nom d'efficacité atomique, désigne la notion de maximisation de l'utilisation des matières premières. Plus précisément, le produit final doit contenir le nombre maximum d'atomes présents dans les réactifs.
- ✓ **Synthèses chimiques moins dangereuses**, c'est-à-dire que les méthodes utilisées pour la synthèse doivent être élaborées de manière à utiliser et à générer des substances qui ne présentent aucun danger pour la santé humaine et l'environnement.
- ✓ **Produits chimiques plus sécuritaires**, les produits chimiques doivent être élaborés de manière à atteindre leur objectif souhaité tout en minimisant leur potentiel toxique.
- ✓ **Solvants sûrs**, l'utilisation de substances telles que les solvants et les agents de séparation doit être réduite autant que possible, en tenant compte de leurs effets nocifs potentiels sur l'homme et l'environnement.
- ✓ **Amélioration du rendement énergétique**, la plupart des réactions chimiques nécessitent l'apport d'énergie thermique. Cela a un impact sur l'économie et l'environnement. Les synthèses qui peuvent se produire à température et pression ambiante sont les plus économes en énergie.
- ✓ **Matières premières renouvelables**, Au lieu de produits fossiles, il est recommandé d'utiliser des matières premières renouvelables. Ces ressources renouvelables comprennent les produits agricoles, les déchets et les ressources biologiques. À l'inverse, les produits fossiles comprennent le pétrole, le charbon et le gaz.

- ✓ **La réduction de la quantité des produits dérivés**, les étapes inutiles qui nécessitent des réactifs supplémentaires et produisent des déchets doivent être réduites ou évitées, tels qu'utilisation des groupements protecteurs.
- ✓ **Catalyse**, les réactifs stoechiométriques peuvent produire des déchets inutiles, tandis que les réactifs catalytiques sont plus efficaces et respectueux de l'environnement. Les catalyseurs biodégradables présentent un intérêt particulier en raison de leur capacité à réduire la consommation d'énergie, à éliminer le besoin de composés organochlorés et à minimiser la production d'eaux usées.
- ✓ **Conception de substances non persistantes**, la conception de produits chimiques qui se dégradent rapidement dans l'environnement vise à réduire la pollution et l'exposition aux substances chimiques.
- ✓ **Analyse de la pollution en temps réel**, le concept consiste à prévenir la pollution en développant des méthodes analytiques permettant de détecter et de contrôler la pollution en temps opportun.
- ✓ **Chimie essentiellement sécuritaire**, est une approche de la conception et la réalisation de produits chimiques et de procédés qui cherche à réduire au minimum les risques d'accidents chimiques, d'explosions et d'incendies.

I.2.2 Les inconvénients de la chimie verte

L'objectif principal de la chimie verte est d'élaborer des matériaux et des méthodes chimiques qui réduisent ou éliminent l'utilisation de composants nocifs. Cet objectif est également le plus important de la chimie verte, ce qui se reflète dans le temps, les coûts et le manque d'informations. Plus précisément, la conversion d'un ancien produit traditionnel en un nouveau produit "vert", la conception d'un nouveau produit et d'un nouveau procédé n'est souvent pas facile et assez coûteuse. [36].

Le coût élevé et le manque d'informations conduisent à un manque de chimie verte lorsqu'il n'existe pas d'alternative identifiée pour utiliser des matières premières chimiques ou des technologies alternatives pour des procédés verts. De plus, il y a également un manque de compétences humaines.

I.3 Techniques d'activation de la chimie verte

I.3.1 La sonochimie

La sonochimie est une branche spécialisée de la chimie qui étudie l'influence des ultrasons sur les réactions chimiques. Les ultrasons sont des ondes sonores à haute fréquence de 16 kHz à 100 MHz, peuvent provoquer la formation, la croissance et l'implosion de bulles de gaz dans les liquides. L'implosion de microbulles de gaz est accompagnée à des phénomènes physiques et chimiques intenses, qui sont à la base des applications de la sonochimie[37] (Figure I.1).

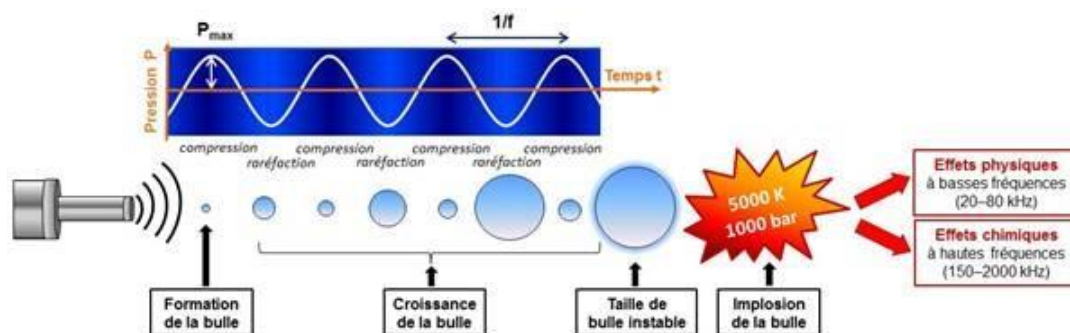


Figure I.1 Cycle de croissance de la bulle de cavitation

I.3.1.1 Matériels utilisés en sonochimie à l'échelle de laboratoire

Dans les laboratoires, deux types d'appareils à ultrasons sont habituellement utilisés.

➤ Bacs à ultrasons

Un équipement à ultrasons se compose d'un réservoir en acier inoxydable, dans lequel sont installés multiples transducteurs ultrasonores. Ces transducteurs sont déclenchés par un générateur, qui diffuse un signal électrique. Sous l'effet de ce signal, les transducteurs génèrent une onde ultrasonore, qui se diffuse dans la substance liquide contenue dans la cuve. Cette onde ultrasonore traverse le milieu réactionnel, où elle provoque des transformations chimiques (Figure I.2).



Figure I.2 Bac à ultrasons

➤ **Une sonde à ultrasons**

Un équipement plus puissant dans la réalité est constitué de quatre parties : le générateur, le convertisseur à ultrasons, la sonde d'amplification (ou contre-masse) et la sonde à ultrasons, aussi connue sous le nom de sonde détachable, cette sonde est immergée dans le liquide contenant les réactifs (**Figure I.3**).



Figure I.3 Sonde à ultrasons

I.3.2 Réaction organique activée par ultrasons

L'utilisation des ondes ultrasonores dans la synthèse organique devient de plus en plus populaire auprès des chercheurs, comme le démontrent les nombreux travaux qui apparaissent chaque année. De nombreuses synthèses utilisant les US sont décrites dans la littérature[38]. Nous citons quelques-uns d'entre eux.

Un nouveau protocole doux, pratique pour la synthèse de dérivés de la quinazolinone **I.3** a été rapporté sous irradiations ultrasonores (**Schéma I.1**). Cette approche sonochimique implique une

réaction médiée par l'iode entre la 2-aminobenzamide **I.1** ou de ses dérivés et des alcools **I.2** dans un mélange DMSO/eau sous ultrasons[39].

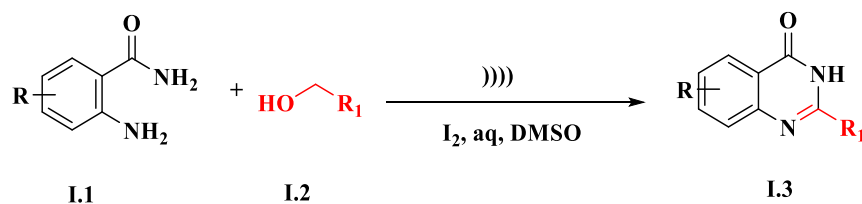


Schéma I.1 Synthèse de dérivés de la quinazolinone sous irradiation ultrasonore

Une autre approche verte par ultrason pour la synthèse d'hybrides moléculaires coumarine-uracile fonctionnalisés d'intérêt pharmaceutique a été décrite par Ramarao *et Coll* (**Schéma I.2**). Les 6-amino-5-((4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)(arylméthyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones **I.7**, ont été développées sur la base d'une réaction en tandem à trois composants entre la 4-hydroxycoumarine **I.4**, les aldéhydes aromatiques substitués **I.5** et la 6-aminouracile **I.6** sous catalyse par l'acide sulfamique dans l'éthanol aqueux. La vitesse de réaction rapide avec des rendements bons à excellents[39].

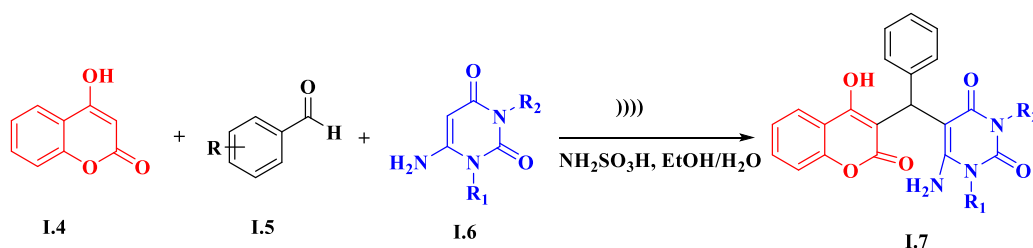


Schéma I.2 Synthèse de coumarine-uracile sous irradiation ultrasonore

I.3.3 Micro-ondes



Figure I.4 Micro-ondes

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques qui ne provoquent pas d'ionisation et qui ont une fréquence élevée, située entre l'infrarouge et les ondes de radiodiffusion (**Figure I.4**). Leurs fréquences sont comprises entre 300 MHz et 300 GHz, correspondant à des longueurs d'ondes d'environ 1 mm à 1 m. Le rayonnement électromagnétique des micro-ondes interagit avec le substrat (matériaux et molécules), ce qui provoque son échauffement[40] (**Figure I.5**).

Les micro-ondes peuvent être utilisées pour transporter des informations, dans les systèmes de télécommunications par exemple, ou pour transporter de l'énergie. Pour éviter les interférences, l'Union Internationale des Télécommunications a défini des fréquences autorisées pour les applications scientifiques, industrielles et médicales : 433,9 MHz, 915 MHz, 2450 MHz et 5800 MHz. La fréquence de 2450 MHz est la plus courante, c'est celle employée par les fours à micro-ondes domestiques[41].

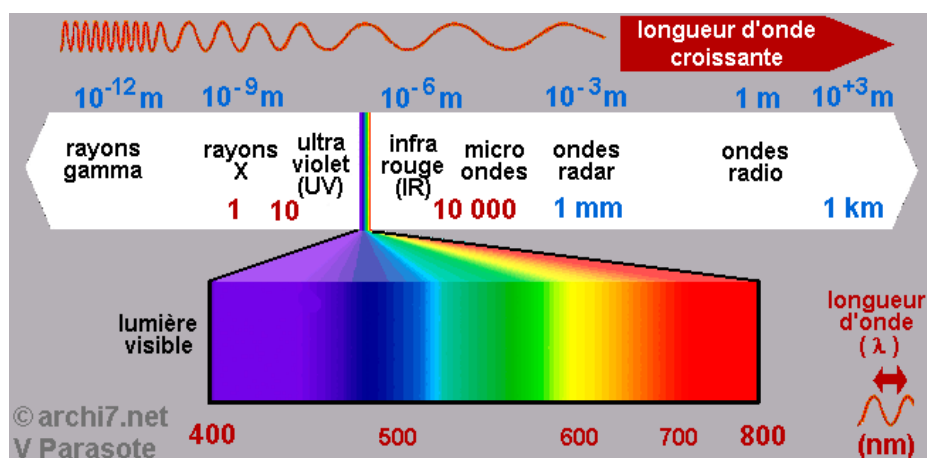


Figure I.5 Spectre électromagnétique

I.3.3.1 Principe d'utilisation

Un four à micro-ondes est un dispositif constitué de trois éléments principaux : un magnétron, un guide d'ondes et un applicateur. Le magnétron, alimenté par le courant du secteur, génère des ondes électromagnétiques de haute fréquence. Ces ondes sont ensuite propagées dans le guide d'ondes jusqu'à l'applicateur, où elles chauffent l'échantillon à traiter. Les trois éléments principaux d'un four à micro-ondes sont essentiels à son fonctionnement. D'autres éléments peuvent être ajoutés ou adaptés en fonction des besoins spécifiques de l'expérience[42].

I.3.3.2 Réactions organiques activées par Micro-ondes

Les fours à micro-ondes ont connu un développement significatif au cours des dernières années. Ils sont désormais couramment utilisés dans les laboratoires, où ils représentent un axe de recherche important. De nombreux auteurs ont documenté les avantages des micro-ondes dans divers procédés physiques et/ou chimiques, tant à l'échelle industrielle que dans les laboratoires[43].

Jiang et *Coll.*[44] ont exploré un nouveau protocole amélioré pour former des 2-pyridines hautement fonctionnalisées (pyridines de Kröhnke). Cette méthodologie offre une voie simple et efficace pour la synthèse orientée vers la diversité (DOS) de dérivés de pyridine en utilisant l'irradiation par micro-ondes. L'objectif de la DOS est la préparation facile de collections de composés structurellement complexes et divers à partir de matières premières simples. Divers aldéhydes aromatiques **I.5** et 2-acétylaromatiques **I.6** ont été réagis, en présence d'acétate d'ammonium, pour donner du 3-oxo-3-phénylpropanenitrile pour les 2,4,6-triarylpnyridines **I.10** non symétriques ou les pyridines penta-aryliques **I.11** (**Schéma I.3**). La méthodologie DOS sous chauffage micro-ondes permet un accès rapide aux pyridines avec un contrôle prévisible pour introduire sélectivement divers substituants.

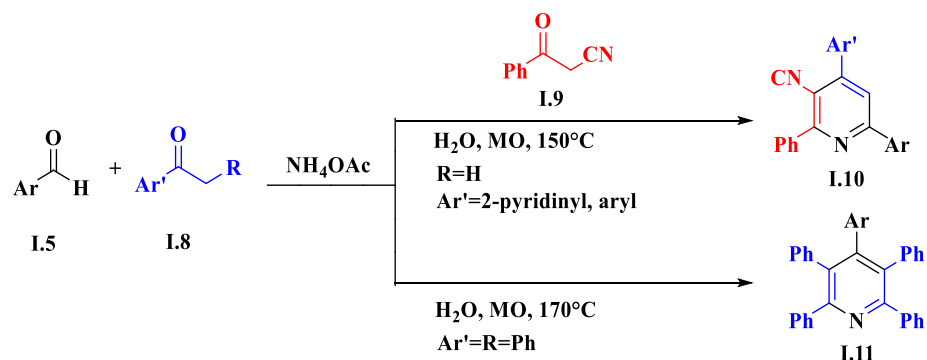


Schéma I.3 Synthèse de 2,4,6-triarylpypyridines et pyridines penta-aryliques sous irradiation micro-onde

Pooja Kumari et *Coll.*[45] ont développé une méthode de synthèse de dérivés de pyrimidine **I.15** en utilisant des 1,3-dicétones cycliques **I.14**, des α , β -aldéhydes insaturés **I.13** et des 6-aminouraciles **I.12** en présence d'un catalyseur à 10 mol% de FeCl_3 sous irradiation micro-ondes (**Schéma I.4**). Leur procédure permet d'obtenir des rendements modérés à bons en un temps de réaction réduit, avec des matières premières peu coûteuses.

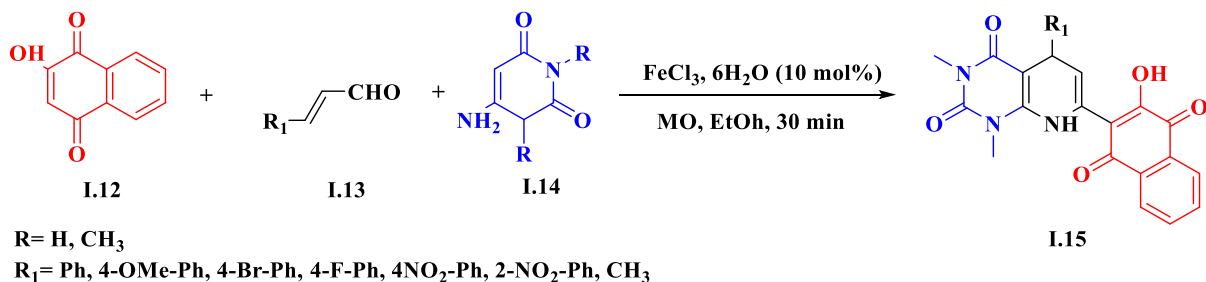


Schéma I.4 Préparation des pyridopyrimidines[2,3-d]

I.3.4 Réactions multicomposants (RMCs)

Les réactions multicomposantes (MCRs) sont l'un des procédés les plus importants pour la synthèse rapide de molécules organiques en une seule étape, dans lesquelles au moins trois réactifs ou plus sont combinés par des liaisons covalentes. (**Figure I.6**)

Les MCRs offrent des avantages remarquables tels que la simplicité expérimentale, la réduction du nombre d'étapes de réaction, un rendement plus élevé que les synthèses en plusieurs étapes (classique), la minimisation du temps, des déchets, des coûts et des travailleurs. Elles utilisent généralement des matières premières simples et peu coûteuses. L'aspect caractéristique des RMC

est que les produits finaux contiennent presque toutes les parties des substrats, ne générant presque aucun sous-produit[46].



Figure I.6 Principe de RMCs

Cette réaction est une alternative aux synthèses divergentes. Elle est également utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

I.3.4.1 Historique de réactions multicomposant :

La synthèse d' α -aminoacides de Strecker[47], découverte en 1850, est considérée comme la première réaction multicomposante. Elle consiste à condenser un aldéhyde **I.5** et du chlorure d'ammonium **I.16** et du cyanure de potassium **I.17** pour former un α -aminonitrile **I.18**, qui est ensuite hydrolysé. L' α -aminonitrile est un intermédiaire polyvalent qui peut être employé pour préparer une variété de substances chimiques, notamment des acides carboxyliques **I.19**, des amides et des hétérocycles. (Schéma I.5).

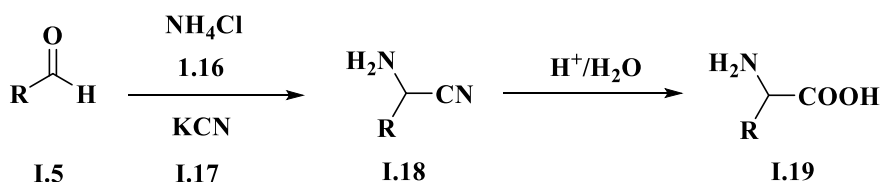


Schéma I.5 Synthèse multicomposante de Strecker

En 1882, le chimiste allemand Arthur Hantzsch[48] a mis au point la première synthèse multicomposante d'hétérocycles. Cette synthèse, appelée la "synthèse de Hantzsch", consiste à condenser un composé aldéhyde **I.5** avec deux molécules de β -cétoesters **I.20** en présence d'ammoniaque **1.21** afin de produire des 1,4-dihydropyridines **I.22**. Un siècle plus tard, la compagnie pharmaceutique Bayer AG a utilisé cette réaction pour synthétiser la nifédipine **I.23** (Figure I.7), un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiovasculaires. (Schéma I.6).

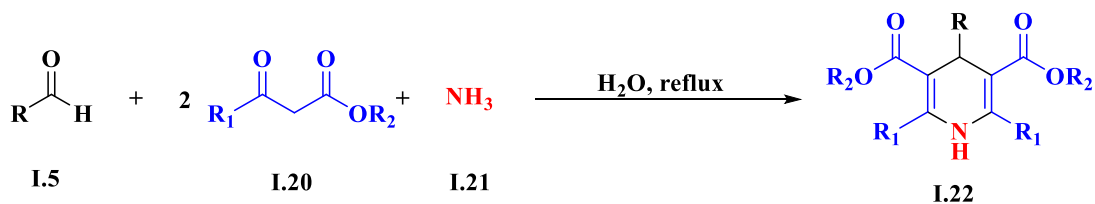


Schéma I.6 Synthèse multicomposante de Hantzsch

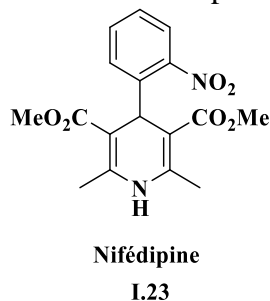


Figure I.7 Structure de Nifédipine

Quelques années plus tard, en 1891, le chimiste italien Giuseppe Biginelli[49], [50] a modifié la synthèse de Hantzsch en remplaçant l'ammoniac par l'urée I.25 (ou des thio-urées) en présence d'un catalyseur acide soit l'acide de Brønsted ou de Lewis, Cette modification permet de synthétiser des dihydropyridin-2-(1H) -ones I.26 (Schéma I.7).

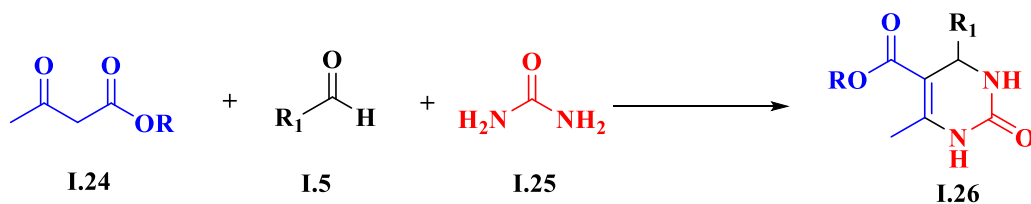


Schéma I.7 Synthèse multicomposante de Biginelli

La réaction de Mannich, développée par Carl Mannich[51], en 1912, est une réaction multicomposante importante en chimie organique qui combine un aldéhyde (tel que le formaldéhyde) I.27, une amine secondaire I.28 et un composé carbonyle énolisable I.8 en milieu acide pour donner des dérivés de β-aminocétones I.29, également appelés bases de Mannich. (Schéma I.8).

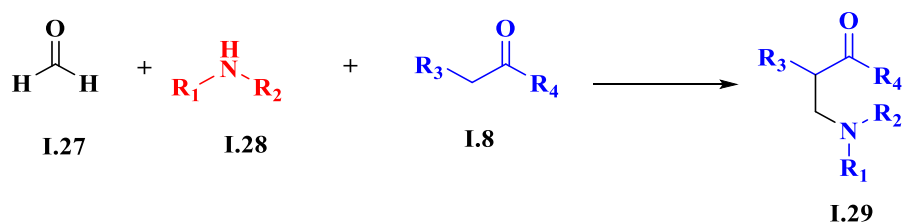


Schéma I.8 Synthèse multicomposante de Mannich

Il existe de nombreuses synthèses des composés naturels qui ont utilisé la réaction de Mannich, telles que celle de la tropinone **I.34**, un composé trouvé dans la plante *Datura stramonium*. Réalisée pour la première fois en 1917 par Robert Robinson[52], qui a utilisé une réaction de Mannich pour faire réagir du dialdéhyde succinique **I.30**, méthylamine **I.31** et de l'acide acétonedicarboxylique **I.32**. (Schéma I.9).

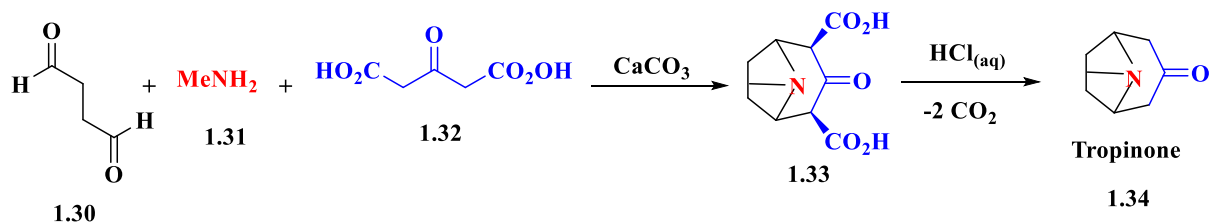


Schéma I.9 Synthèse multicomposante de Mannich (tropinone)

Au début du 20ème siècle, les isonitriles ont été redécouverts en tant que fonctions portant un carbone divalent nucléophile. Ils ont été introduits dans les RMC (notées IMCR), où ils ont trouvé de nombreuses applications.

La première réaction multicomposante (RMC) impliquant un isonitrile a été publiée par Passerini en 1921[53]. Cette réaction, appelée réaction de Passerini, consiste à faire réagir un acide carboxylique **I.36**, un composé cétonique ou aldéhydique **I.5** et un isonitrile **I.35** réagissant pour former un α -acyloxy-carboxamide **I.37** (Schéma I.10).

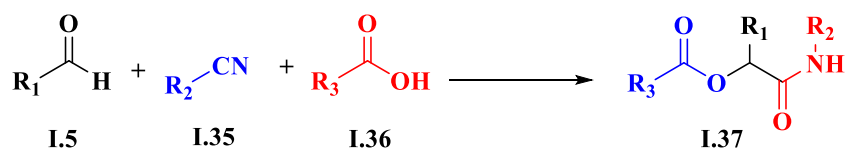


Schéma I.10 Synthèse multicomposante de Passerini

La réaction de Bucherer-Bergs, décrite en 1934 par Hans Theodor Bucherer et Hermann Bergs[54], [55], est une extension de la réaction de Strecker à quatre composants. L'addition de dioxyde de

carbone **I.39** entraîne une réaction de cyclisation irréversible qui produit une hydantoïne **I.40** (Schéma I.11).

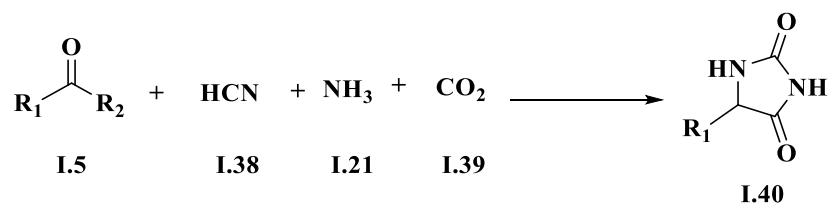


Schéma I.11 Synthèse multicomposante de Hans Theodor Bucherer et Hermann Bergs

La réaction d'Ugi est la variante la plus importante de la réaction de Passerini, nécessitant quatre composants, décrits pour la première fois en 1962 par Ugi et *Coll*[56], [57]. Les composants les plus couramment utilisés sont un aldéhyde **I.5** ou cétone, une amine **I.31**, un acide carboxylique **I.36** et un isonitrile **I.35**. Cette réaction conduit à la formation d' α -amidoamides **I.41** (Schéma I.12).

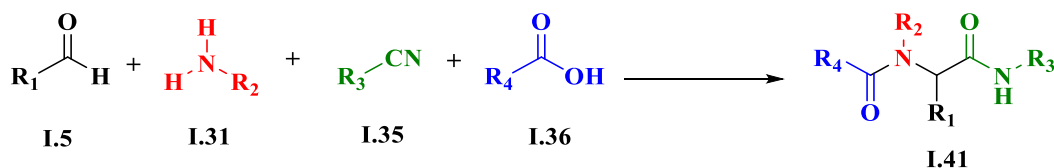


Schéma I.12 Synthèse multicomposante d'Ugi

La réaction de Petasis[58] (également appelée réaction de Petasis borono-Mannich (PBM)), décrite pour la première fois en 1993 par Petasis et Akritopoulo, est un couplage à trois composants entre une amine **I.28**, un aldéhyde **I.5** et un acide boronique vinylique **I.42** ou aryle pour former des amines substituées **I.43**. (Schéma I.13).

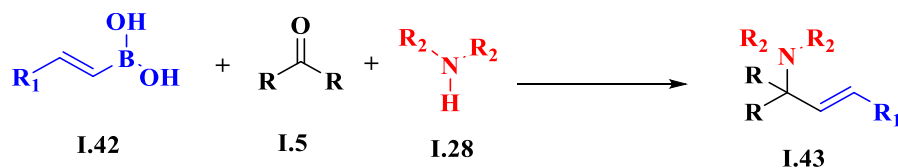


Schéma I.13 Synthèse multicomposante de Petasis

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique sur les concepts de développement durable et les bases de la chimie verte, qui sont indispensables, notamment en synthèse organique.

Ces recherches ont été renforcées par plusieurs exemples de synthèse décrits récemment dans la littérature.

CHAPITRE II

Aminophosphonates et sulfamidophosphonates

Introduction

La chimie du phosphore est une discipline passionnante de la science chimique qui étudie les propriétés et les réactions de l'élément phosphore [59], [60]. En raison de ses diverses propriétés, cet élément occupe une place importante en chimie et joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques, environnementaux et industriels. Sa polyvalence lui permet de former une variété de composés organiques et inorganiques[61].

Les composés organophosphorés (**Tableau II.1**), tels que les phosphonates, les phosphinates et les phosphines, jouent un rôle important dans la synthèse de nombreux produits chimiques et médicaments[60], [62].

Tableau II.1 Principales familles d'organophosphorés

Composé organophosphoré			
Phosphine	$\begin{matrix} R & & R \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & / & \diagdown \\ R & & \end{matrix}$	Oxide de phosphine	$\begin{matrix} R & & R \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ O & & \end{matrix}$
Phosphinite	$\begin{matrix} R & & OR \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ R & & \end{matrix}$	Phosphinate	$\begin{matrix} R & & OR \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ O & & \end{matrix}$
Phosphonite	$\begin{matrix} R & & OR \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ OR & & \end{matrix}$	Phosphonate	$\begin{matrix} OR & & OR \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ O & & \end{matrix}$
Phosphite	$\begin{matrix} RO & & OR \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ OR & & \end{matrix}$	Phosphate	$\begin{matrix} RO & & OR \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ O & & \end{matrix}$
Sel de phosphonium	$\begin{matrix} R & & R \\ & \diagdown & / \\ & P^+ & \\ & & \\ R & & \end{matrix}$	Ylure de phosphore	$\begin{matrix} R & & R \\ & \diagdown & / \\ & P & \\ & & \\ R & & \end{matrix}$

De plus, le phosphore est prépondérant présent dans des composés tels que les phosphates, qui sont essentiels pour la vie car le phosphore est l'élément structural essentiel de l'ADN et de l'ARN, et participe aux processus énergétiques cellulaires ainsi qu'à la régulation des réactions chimiques dans les cellules, et participe aussi dans l'absorption et la transformations de certains nutriments importants; parmi les quels l'adénosine triphosphate (ATP) et le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH)[63], [64], [65] (**Figure II.1**).

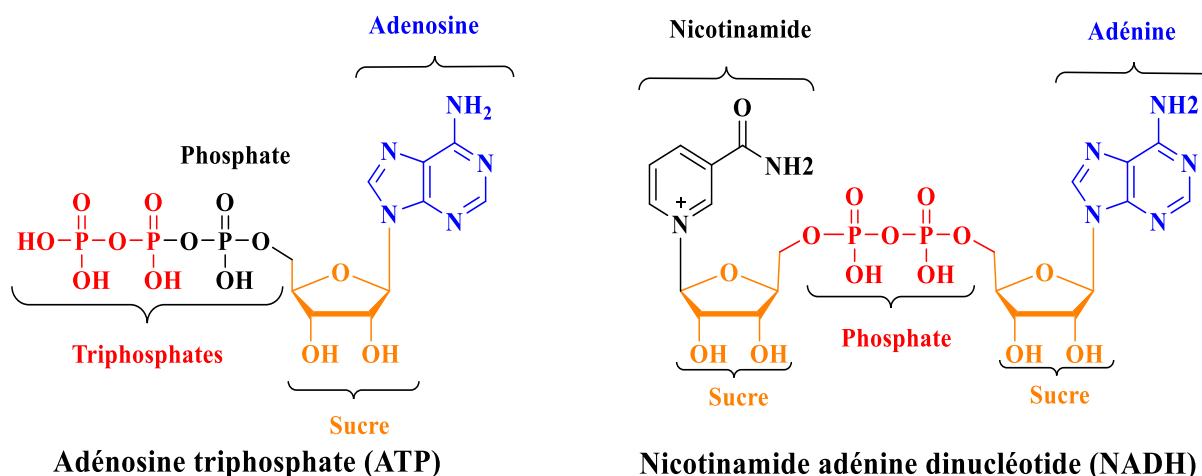


Figure II.1 Composé biologique contenant le phosphore

II.1 Carte d'identité du phosphore

Le phosphore **P**, occupe la 11^{ème} place parmi les éléments les plus abondants de la croûte terrestre après l'hydrogène, le carbone, l'oxygène et l'azote[66]. Le 13^{ème} élément découvert et se situe au 15^{ème} rang dans la classification périodique (**Figure II.2**). Le phosphore n'a qu'un seul noyau stable (isotope naturel) avec un nombre de masse atomique 31, mais il y a 25 isotopes radioactifs artificiels du phosphore, dont les nombres de masse vont 32 à 46 pour les isotopes plus lourds et de 24 à 30 pour les isotopes légers. À l'état pur, le phosphore se présente sous trois formes différentes, se distinguant par leur structure cristalline et leurs propriétés chimiques/ physiques. Ces trois formes sont le phosphore de couleur blanche, noire, rouge[67].

Dans l'état naturel, le phosphore se retrouve généralement lié à d'autres éléments chimiques dans un grand nombre de molécules. Cet élément présente une faible affinité avec le carbone mais montre une préférence pour établir des liaisons avec l'oxygène[68].

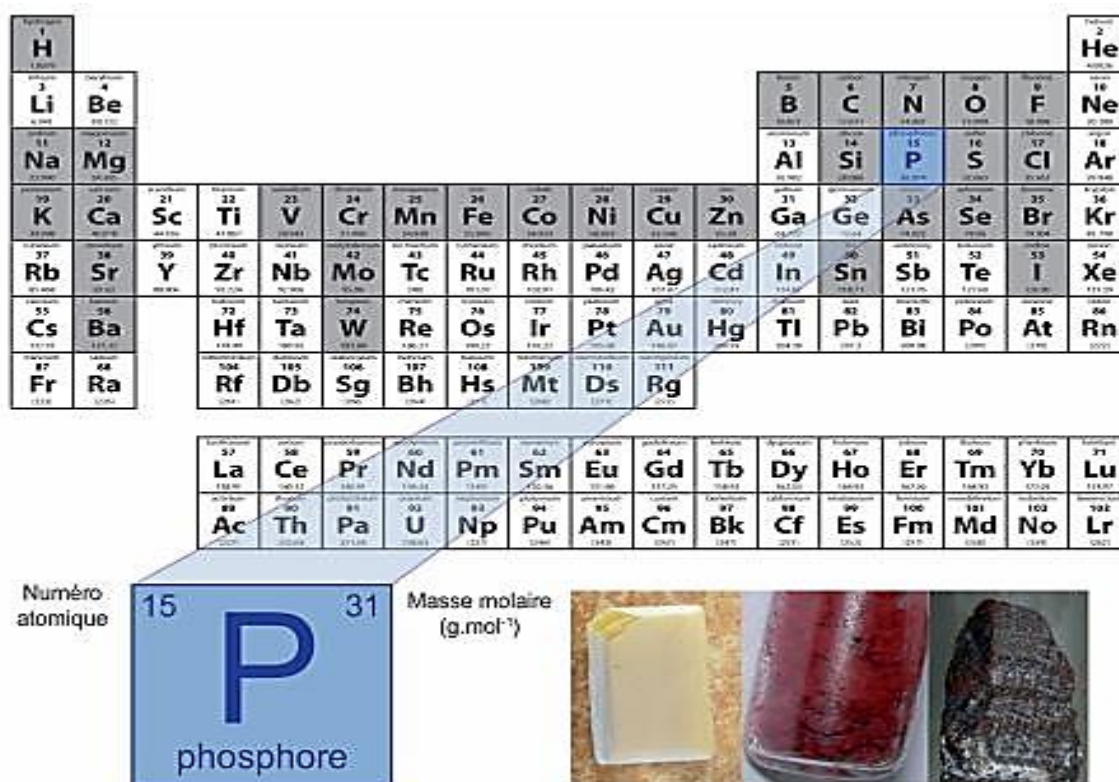
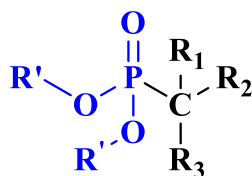


Figure II.2 Classification d'élément de phosphore dans le tableau périodique

II.2 Généralités sur les phosphonates :

Les phosphonates sont des composés organophosphorés possédant une liaison C-P (trivalent ou pentavalent) peu polaire ($P\delta^+ \dots C\delta^-$), d'une force moyenne de 272 kJ.mol^{-1} , caractéristique dans laquelle le phosphore est directement lié au carbone [69], [70] (Figure II.3).



$\text{R}', \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{H}, \text{Alkyle ou Aryle}$

Figure II.3 Structure générale des phosphonates

Le motif phosphonate est de plus en plus utilisés dans la chimie organique moderne en raison de leur profil pharmacologique particulièrement intéressant, et le nombre d'études sur leur synthèse ou leur activité biologique continue d'augmenter [71].

La différence de stabilité relative entre les groupements phosphate et phosphonate est la principale cause de cet engouement[72]. En effet, la facilité avec laquelle les phosphates peuvent être hydrolysés constitue un problème majeur pour la conception d'analogues de molécules biologiquement actives[69]. La faible stabilité métabolique de cette fonctionnalité entraîne une forte diminution de la biodisponibilité des drogues potentielles et par conséquent, de leur efficacité. En règle générale, la substitution d'un atome d'oxygène par un atome carbone permet d'accéder à des composés plus stable, actifs, et plus lipophiles[73]. Les molécules comportant un groupement phosphonate ont un vaste éventail d'applications biologiques. Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, on trouve des composés possédant une activité antidépressive **II.1** [74], antibiotique **II.2** [75], antivirale **II.3** [76], anti-inflammatoires **II.4** [77], anti VIH **II.5** [78], ainsi que des composés qui se sont révélés efficaces en tant qu'insecticides **II.6** [79] ou herbicides **II.7** [80], fongicides **II.8** [81]. (Figure II.4).

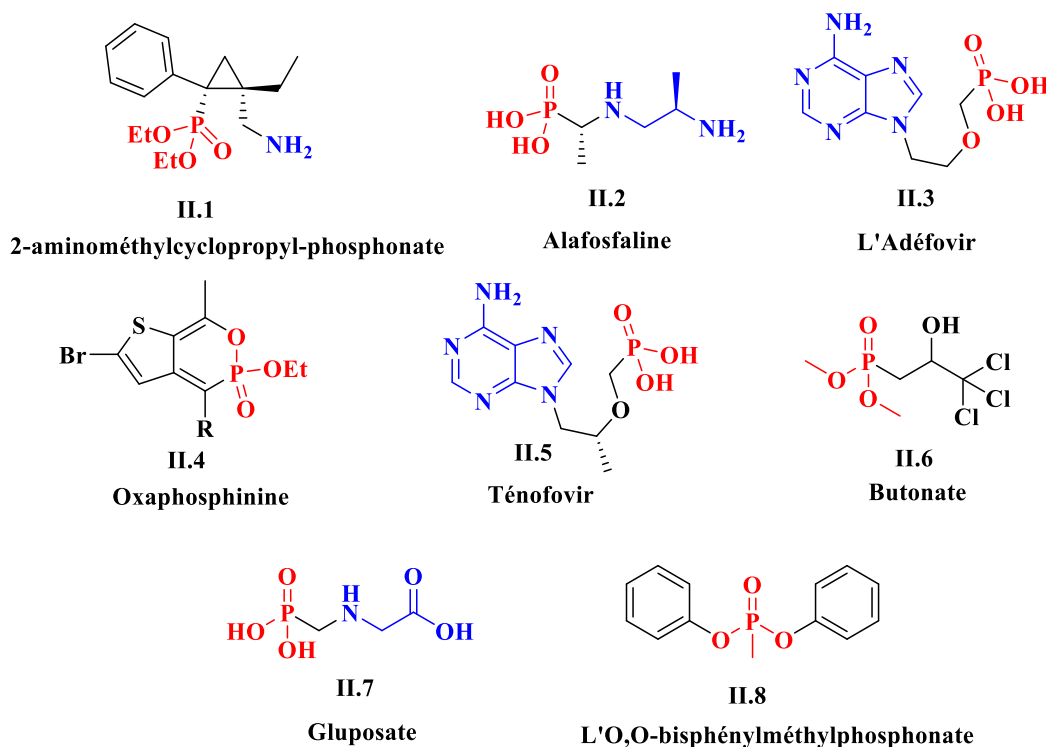


Figure II.4 Molécules bioactives contenant le motif phosphonate

II.2.1 Propriétés des phosphonates :

Les phosphonates présentent également de nombreuses propriétés chimiques et physiques qui les rendent très intéressants pour de nombreuses applications scientifiques et industrielles[82]. Ci-dessous quelques-unes de leurs caractéristiques les plus significatives :

- Les phosphonates possèdent une grande solubilité dans l'eau, ne sont pas volatils et sont médiocrement solubles dans les solvants organiques[83].
- Les phosphonates sont des molécules hautement réactives, leur permettant de participer à une variété de réactions, tel que la substitution, l'addition et la réduction. Grâce à cette caractéristique, Ils peuvent être utilisés dans la synthèse de nouvelles molécules ainsi que de composés complexes[84].
- Les phosphonates sont des composés extrêmement stables, capables de résister à des températures élevées. Ils se révèlent efficaces et fiables dans de nombreux contextes, tels que la synthèse chimique, les applications biomimétiques et les réactions catalytiques[85].
- Les phosphonates possèdent une forte capacité pour former des liaisons stables avec des ions métalliques (complexation avec les métaux) ; tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+} la stabilisation de complexes métalliques pour les utilisations biomimétiques ou catalytiques[86].

II.2.2 Dérivés des phosphonates :

Les phosphonates subissent des modifications apportées à leur structure ou à leurs fonctions. Ces dérivés sont produits en incorporant des groupes chimiques spécifiques dans leur structure d'origine, ce qui peut entraîner des propriétés et des réactivités différentes. Les principaux phosphonates sont classés comme suit :

- Les phosphonates aminés (Les α -aminophosphonates).
- Les phosphonates alkylés ou arylés.
- Les phosphonates cycliques.
- Les bisphosphonates.
- Les epoxyphosphonates.
- Les α -hydroxyphosphonates.
- Les poly phosphonates.
- Les phosphonates peptidiques.

Récemment, les chimistes organiciens ont concentré leur attention sur les phosphonates incorporant un hétéroatome azoté ou oxygéné en position α , ce qui a suscité un vif intérêt en raison de leur implication dans divers processus biologiques. Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux α -aminophosphonates et α -sulfonamidophosphonates.

II.3 Les aminophosphonates :

Les α -aminophosphonates constituent le groupe organophosphoré le plus significatif. Ils sont considérés comme des analogues structuraux des acides aminés naturels et des peptidomimétiques, où la fonction acide carboxylique est substituée par une fonction phosphonique ou des groupes apparentés[87]. En raison de cette similitude et de la faible toxicité de ces composés pour les mammifères, ils ont trouvé de nombreuses applications dans l'industrie, l'agriculture et la médecine. De plus, les α -aminophosphonates sont actuellement très importants et leur domaine est devenu de plus en plus intéressant dans l'industrie pharmaceutique.

II.3.1 Activités biologiques des α -aminophosphonates :

II.3.1.1 α -aminophosphonates en tant qu'agents antifongiques et antimicrobiennes :

À l'heure actuelle, la résistance aux antibiotiques est un problème majeur de la santé publique[88]. Par conséquent, la découverte de nouveaux composés présentant une activité antimicrobienne revêt une importance cruciale[89], [90].

En 2012, B. litim et Coll.[91] ont développé diverses nouvelles α -aminophosphonates comportant des fragments substitués de quinoléine, de quinolone et de thiazole. Ces composés ont été testés pour leur activité antibactérienne *in vitro* contre les souches sélectionnées de bactéries Gram-négatives et Gram-positives, par rapport aux médicaments de référence Imipenem, Ciprofloxacine, Amikacine, et deux souches fongiques par rapport au médicament standard, le fluconazole en utilisant la méthode de micro-dilution en bouillon. Les composés suivants : 9e, 9g, 9h, 9i et 9f, 9g, 9h, 10k, 10l, se révèlent être les plus actifs contre les souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, respectivement, avec des valeurs CMI comprises entre 0,25 et 128 μ g/mL. Les composés synthétisés 9b, 9c, 9f, 9g, 9h, 10k et 10l présentent une excellente inhibition antifongique, avec des valeurs de CMI comprises entre 0,25 et 32 μ g/mL. La relation structure activité a révélé que la présence de la fraction coumarylthiazole et de l'hydroxyle dans le groupe quinoléine augmentait l'activité inhibitrice contre toutes les souches microbiennes pathogènes testées. Tous les composés

synthétisés ont démontré une activité antimicrobienne *in vitro* appréciable par rapport aux souches testées. Ces résultats peuvent aider les chercheurs à développer de nouveaux agents antimicrobiens puissants pour usage thérapeutique (**Figure II.5**).

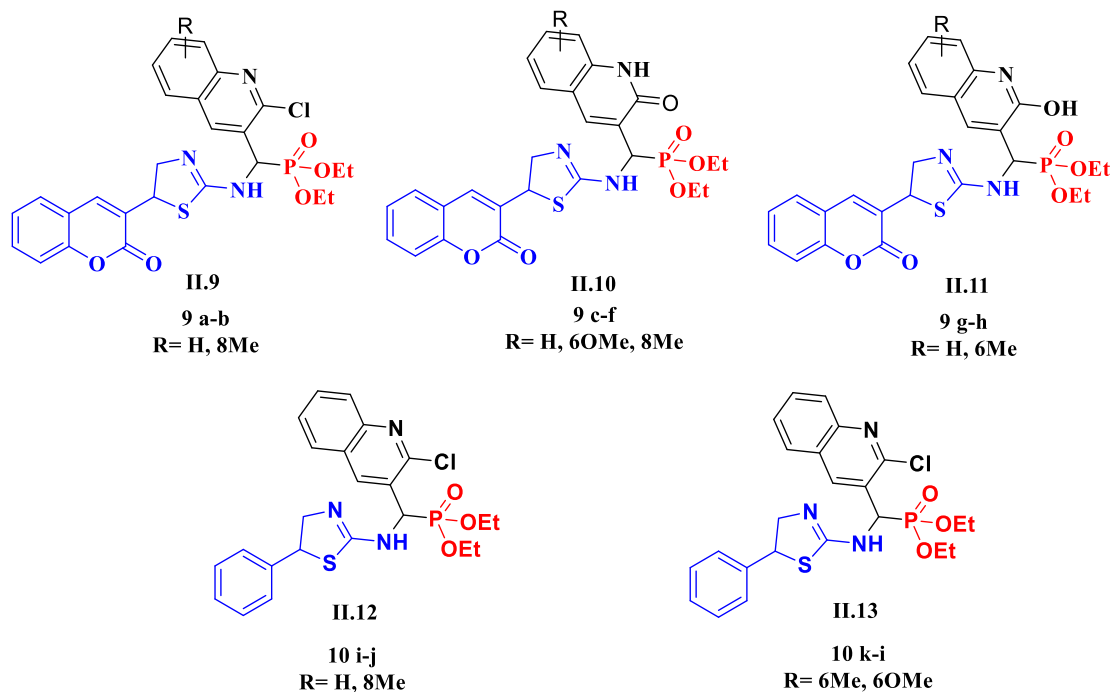


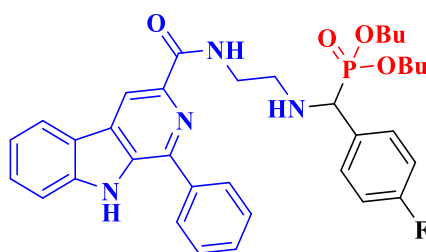
Figure II.5 Structures des α -aminophosphonates à activité antibactérienne et antifongique

II.3.1.2 α -aminophosphonates en tant qu'agents cancéreux :

De nos jours, le cancer représente l'une des menaces les plus sévères pour la santé humaine. Cette maladie, souvent mortelle, se développe en raison de facteurs potentiellement cancérogènes, génétique ou liés à des influences environnementales telles que les virus, les rayonnements, la pollution, les ondes électromagnétiques et l'exposition au soleil, ainsi que des habitudes de vie, notamment le tabac, la consommation d'alcool, les choix alimentaires et le surpoids. Au cours des 60 dernières années, Plusieurs recherches approfondies ont été consacrées à la mise au point de thérapies anticancéreuses efficaces incluant des approches chirurgicales, la radiothérapie et la chimiothérapie[92]. Dans ce contexte, Toute une variété des substances anticancéreuses actuellement utilisées en chimiothérapie sont issues de sources naturelles. Parmi celles-ci, on trouve les camptothécins, les taxols, etc[93]. De plus, une partie des composés synthétiques tels que :

- ✓ Les agents d'alkylation comme le mechlorethaminoxide[94] et le chlorambucil [95].
- ✓ Certains dérivés de la porphyrine tels que le photofrin[96] et le visudyne [97].
- ✓ Des agents à base d'azole tels que le letrozole[98] et le fadrozole[99].
- ✓ Des composés complexes inorganiques tels que le cisplatine et le carboplatine[100].

Récemment, plusieurs dérivés d' α -aminophosphonates ont démontré une excellente efficacité thérapeutique contre différentes tumeurs cancéreuses[101]. Parmi les cas mentionnés dans la littérature, on trouve le cancer du sein, qui est le type le plus courant et la principale cause de mortalité chez les femmes dans le monde entier. Compte tenu des limites des traitements actuellement disponibles. En 2023, C. P. Zani et Coll.[102] ont préparé une série de nouvelles β -carboline- α -aminophosphonate et les ont examinés pour leur cytotoxicité *in vitro* sur des cellules de cancer du sein. Ce composé **II.14** a démontré une action sélective sur la prolifération des cellules tumorales MCF-7 et MDA-MB-231 par rapport aux cellules normales MCF-10A. Le BCP-1 a induit un stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial, en plus de diminuer les niveaux intracellulaires d'ATP, conduisant ainsi à la mort cellulaire. Le BCP-1 possède une unité α -aminophosphonate liée au noyau β -carboline (**Figure II.6**), et la littérature indique que les composés de ces classes ont un potentiel biologique élevé. En conclusion, le BCP-1 représente un candidat prometteur pour la chimiothérapie du cancer du sein. Des essais *in vivo*, précliniques et cliniques du BCP-1 sont nécessaires pour valider davantage les effets antitumoraux de ce composé dans le cancer du sein.



II.14

Figure II.6 Structures des α -aminophosphonates à activité anticancéreuse

II.3.1.3 α -aminophosphonates en tant qu'agents anti-Alzheimer:

La maladie d'Alzheimer, découverte vers 1906 par le médecin allemand Dr. Aloïs Alzheimer, est une maladie neuro-dégénérative du tissu cérébral qui rend les fonctions mentales plus faibles et

plus instables[103]. Plusieurs revues spécialisées offrent un aperçu des diverses approches de traitement de la maladie d'Alzheimer[94], [104]. Les axes de recherche sont orientés vers la création de composés anti-AD et font l'objet d'un intérêt croissant car les seuls traitements administrés aux patients agissent actuellement sur les symptômes de la maladie mais ne ciblent pas les causes de son développement[105]. Les premiers médicaments à avoir démontré leur efficacité dans la maladie d'Alzheimer sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Leur mécanisme d'action repose sur l'augmentation de la quantité d'acétylcholine (ACh) dans la synapse en inhibant l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), qui est responsable à la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique[106].

Dans ce contexte de recherche, S Shaikh et *Coll.*[107] ont développé diverses nouvelles α -aminophosphonates dérivés du pyrazole qui ont été examinées pour leur activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (**Figure II.7**). Les résultats des tests ont indiqué que les deux composés **II.15** et **II.16** ont montré une meilleure activité inhibitrice de l'AChE par rapport aux médicaments standard (tacrine, rivastigmine et galantamine) pour l'activité inhibitrice de l'AChE avec IC50 $0,055 \pm 0,143 \mu\text{M}$ et $0,017 \pm 0,02 \mu\text{M}$, respectivement.

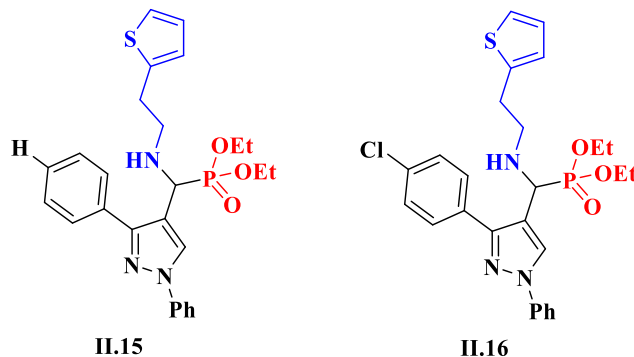


Figure II.7 Structures des α -aminophosphonates à activité Alzheimer

II.3.1.4 α -aminophosphonates en tant qu'agent anti-viral :

Une infection virale est une maladie causée par un agent pathogène de la famille des virus, qui altère et menace gravement la santé. Actuellement, divers analogues de nucléosides sont employés pour traiter les infections virales en empêchant la multiplication du virus[108]. Cependant, leur faible solubilité constitue un obstacle majeur pour élaborer de nouvelles structures de nucléosides. Par conséquent, les chercheurs continuent d'explorer de nouveaux agents non nucléosides[109].

Dans ce qui suit, nous citerons quelques dérivés d'aminophosphonates, qui ont démontré une activité antivirale efficace et pourraient être l'une des solutions à ce problème.

En 2020, S. Poola et *Coll.*[110] ont rapporté la synthèse d'une série de composés d' α -aminophosphonates avec différents groupes fonctionnels. Tous les produits ont été sélectionnés pour évaluer l'activité antivirale. Des tests ont été réalisés sur des œufs embryonnés infectés in ovo par le virus de la maladie de Newcastle chez les oiseaux, ainsi que sur des lignées cellulaires BHK-21 in vitro. Les résultats indiquent que tous les composés synthétisés ont montré une efficacité significative contre les infections par le virus de la maladie de Newcastle in vivo et in vitro. Les composés tels que **4b**, **4f**, **4l**, **4k**, **4i** et **4h** ont présenté une activité antivirale efficace par rapport à la ribavirine (utilisée comme standard). On peut conclure que les α -aminophosphonates **II.17** rapportés constitueront une nouvelle génération prometteuse de médicaments antiviraux à l'avenir (**Figure II.8**).

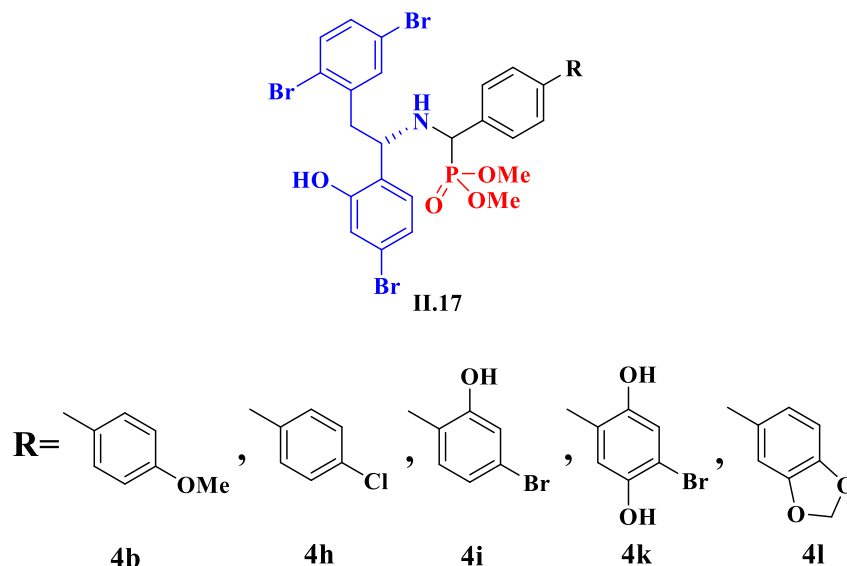


Figure II.8 Structures des α -aminophosphonates à activité antivirale

II.3.2 Méthodes de préparation des α -aminophosphonates :

II.3.2.1 Méthodes classiques :

Une variété de techniques classiques bien connues pour la synthèse des aminophosphonates, mais généralement, elles reposent sur deux méthodes principales[111] (**Schéma II.1**): (A) la réaction de Pudovik[112], est une réaction d'addition nucléophile entre hydrogénophosphites dialkyles **II.18**

à des composés contenant une double liaison C=N ou C=C **II.19** qui est généralement favorisé par des acides ou des bases de Lewis[113]. **(B)** la réaction de Kabachnik-Fields[114], est une réaction de condensation entre un composé carbonyle **II.20**, une amine **II.21** et un dialkylphosphite **II.22** dans un seul pot. Dans la proposition **(C)**, la formation de l' α -aminophosphonate, résultant de la réaction d'Abramov, est réalisée par une hydroxyphosphorylation de l'hydrogénophosphonate de di-alkyle **II.23** sur le composé carbonylé **II.24**, suivie de l'amination de l'hydroxyphosphonate intermédiaire[115].

D'autres méthodes pour la synthèse de ce type de molécule tels que : l'amination C-H d'alkylphosphonates[116] **(D)** ou l'insertion de carbène catalysée par Cu(I)[117] **(E)** ont été développées plus récemment.

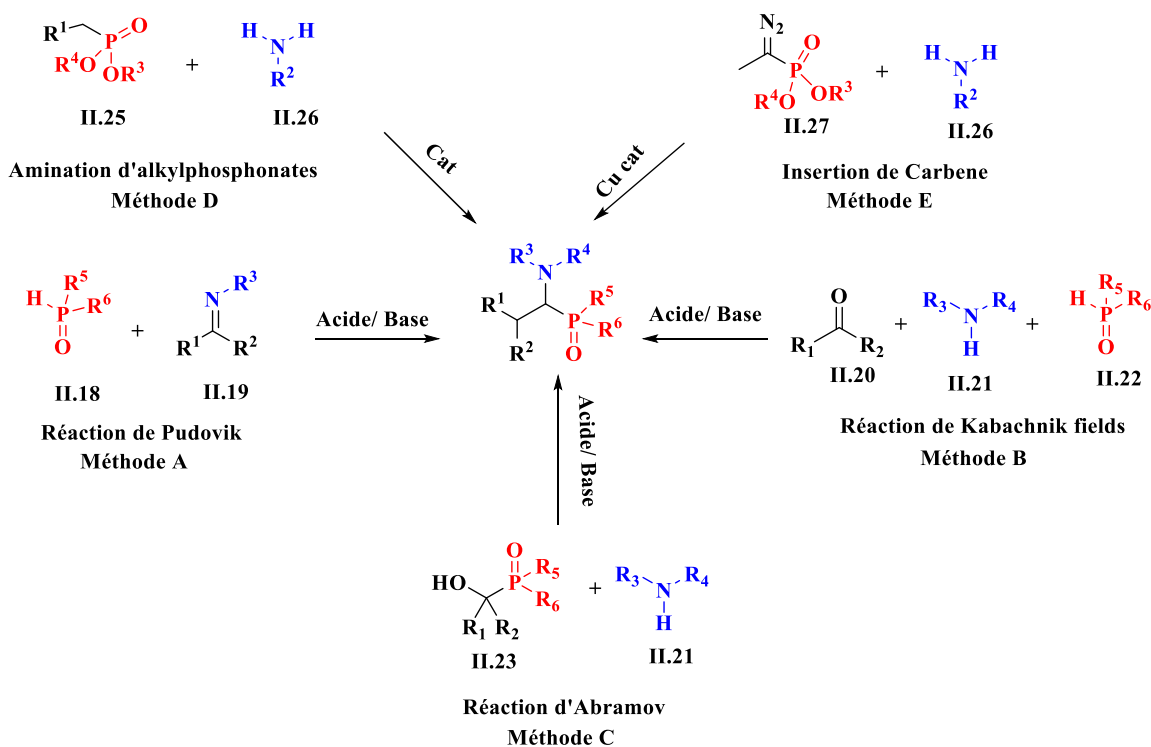


Schéma II.1 Différent techniques classiques pour la synthèse des aminophosphonates

En 2011, S. Subba Reddy et *Coll.*[118] ont synthétisé et identifié une nouvelle classe d' α -aminophosphonates **II.30** via la réaction de Pudovik en faisant réagir des quantités équimolaires de N-arylidene-9-ethyl-9H-carbazol-3-imines **II.28** avec du diéthyl/diméthyl/diphényl phosphite **II.29**, dans du toluène sec à reflux (4-5 h), en utilisant de la tétraméthylguanidine (TMG) comme catalyseur (**Schéma II.2**).

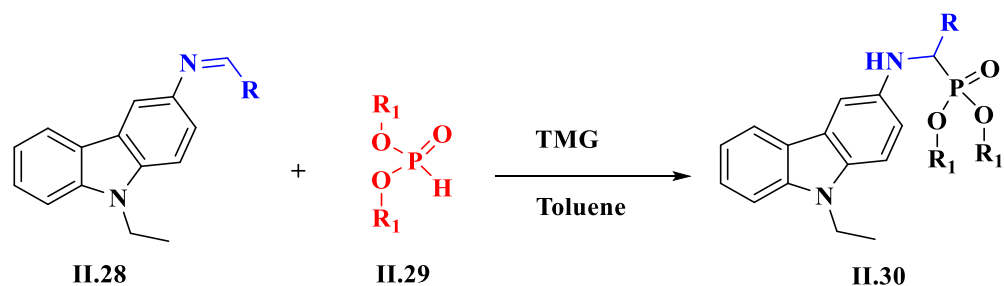


Schéma II.2 Aminophosphonates via la réaction de Pudovik

J. Michalska et *Coll.*[119] ont décrit une nouvelle procédure pour la synthèse de quinoléine-3-4yl-(amino) méthylphosphonate esters diéthyliques **II.32** à partir d'imines **II.31** et diéthyle phosphite **II.29**, dans le toluène à reflux durant 2h avec d'excellents rendements (52–77%) (Schéma II.3).

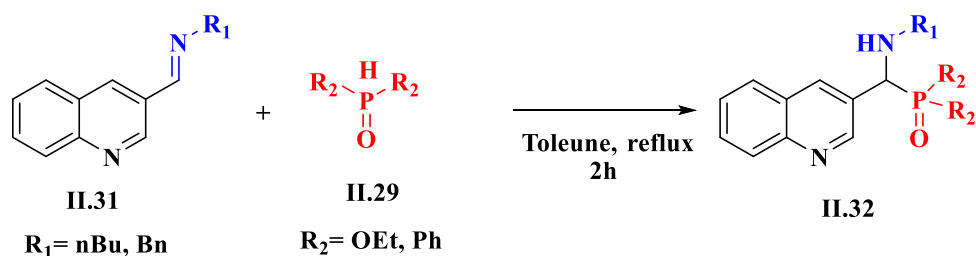


Schéma II.3 Synthèse de Quinoléine-3 et -4-yl-(amino) méthylphosphonate

Une autre méthode[120] efficace a été développée pour la synthèse d' α -aminophosphonates **II.34** par traitement d'aldéhydes **II.20**, d'amines **II.26** et de triméthylphosphite **II.33**, dans l'acétonitrile en utilisant AlCl_3 comme catalyseur à température ambiante. Les produits sont formés avec d'excellents rendements (66 - 85 %) en 8.5 - 18 h (Schéma II.4).

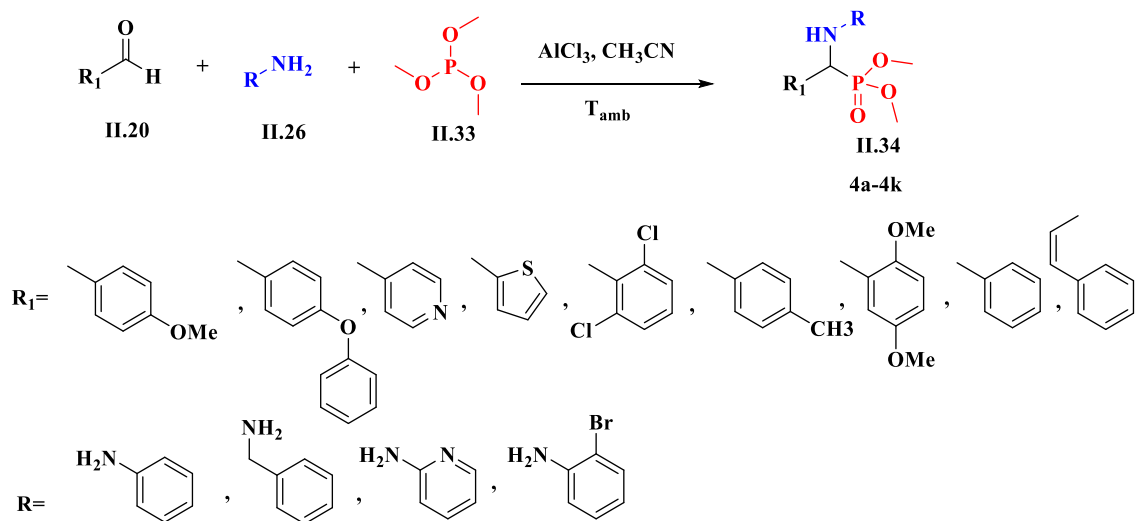


Schéma II.4 Synthèse classique d'α-aminophosphonates

En 2012, S. Y. Lang et *Coll.*[121] ont rapporté une synthèse de dérivés d'α-aminophosphonates contenant le motif pyrazolyle II.37 via la réaction de condensation à trois composants du 4-formylpyrazole II.35, d'aniline substituée II.26 et de dialcylphosphite II.36 dans des conditions sans catalyseur, dans 40 ml du toluène anhydre à reflux pendant 2 à 5 heures. Les rendements des produits sont satisfaisants (Schéma II.5).

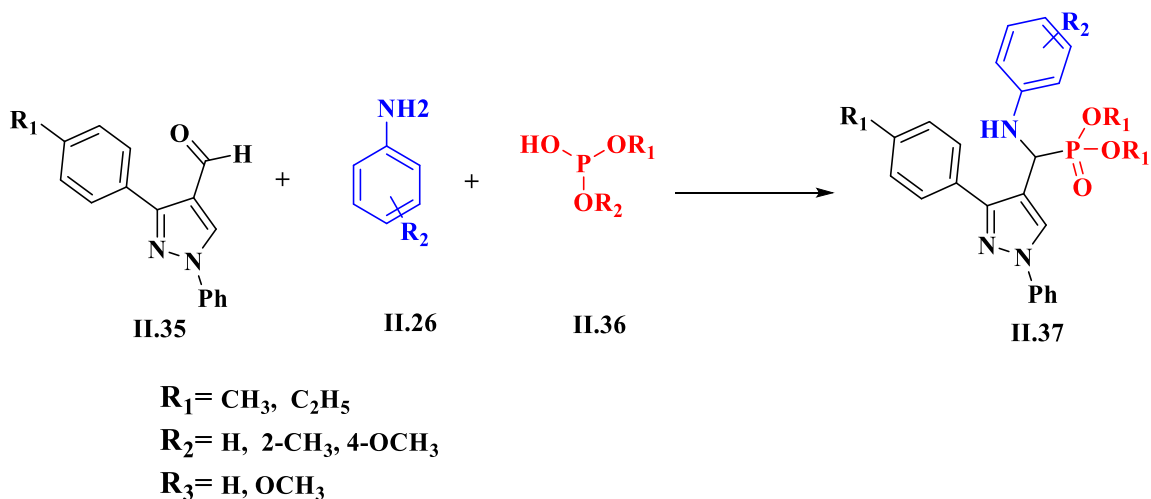


Schéma II.5 Synthèse d'α-aminophosphonates contenant le motif pyrazolyle

Cependant, parmi les méthodes rapportées, la réaction de Kabachnik-Fields se démarque nettement comme la plus simple et la plus efficace pour la synthèse des aminophosphates, grâce à la disponibilité la facilité d'accès aux matières premières et à la simplicité du processus opérationnel.

II.3.2.2 La synthèse originale de Kabachnik-Fields :

La réaction décrite en 1952 par le chimiste soviétique Martin Izrailevich Kabachnik.[122] et le chimiste américain Ellis K. Fields[123], faisant intervenir l'atome de phosphore comme nucléophile sur la double liaison C=N à la place de l'énolate dans la réaction de Mannich pour préparer les dérivés d' α -aminophosphonates et leur analogues, est donc un couplage à trois composants entre un amine, un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et un phosphite tri ou dialkyl appelée aussi «phospha-Mannich»[124]. La réaction de Kabachnik-Fields est l'une des réactions multicomposants la plus efficace et la plus fréquemment appliquée pour la synthèse asymétrique rapide des composés chiraux.

II.3.3 Les méthodes de synthèse améliorées :

En raison de l'activité biologique intéressante des aminophosphonates, les chimistes organiciens continuent de rechercher des nouvelles méthodes et procédures, y compris l'utilisation et développement de divers catalyseurs et des conditions réactionnelles adaptées (Schéma II.6).

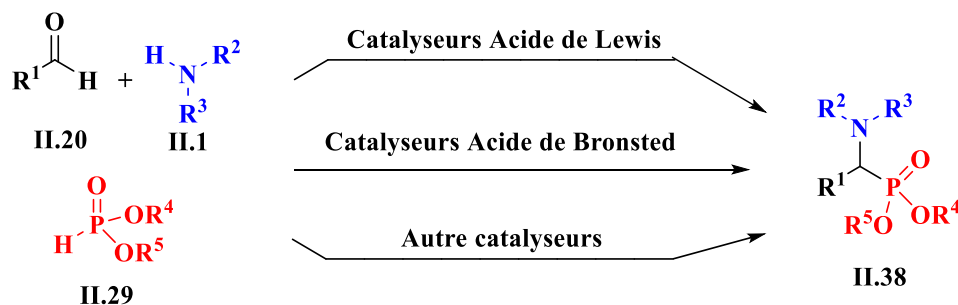


Schéma II.6 Synthèse d'aminophosphonates avec divers catalyseurs

II.3.3.1 Étude catalytique de divers acides de Lewis et de Brönsted :

Divers catalyseurs de l'acide de Lewis et de Bronsted ont été explorés pour la synthèse d' α aminophosphonates, notamment le Barium ferrite $BaFe_{12}O_{19}$ [125], $CeCl_3$ [125], CeO_2 [126], $NbCl_5$ [127], $NiCl_2$ [128], $InCl_3$ [129], TiO_2 [130], $SbCl_3/Al_2O_3$ [131], $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ [132], $ZnCl_2$ [133], Nano Fe_3O_4 [134], $Y(OTf)_3$ [135], $SnCl_4$ [136], $SnCl_2$ [137], I_2 [138], l'acide sulfamique [139], TFA[140].

En 2012, G. D. Tibhe et *Coll.*[141] ont décrit une synthèse douce, simple, efficace et moins coûteuse à trois composants en une seule étape pour la préparation d' α -amino phosphonates II.40 à partir de composés carbonylés II.20 (aldéhydes ou cétones) avec la benzylamine II.26 et le diméthyle

phosphite de **II.39**, utilisant l'acide phénylboronique comme catalyseur (catalyseur d'acide de Lewis). Le mélange réactionnel a été porté à 50 °C sans solvant avec des rendements modérés à excellents dans un temps court (**Schéma II.7**).

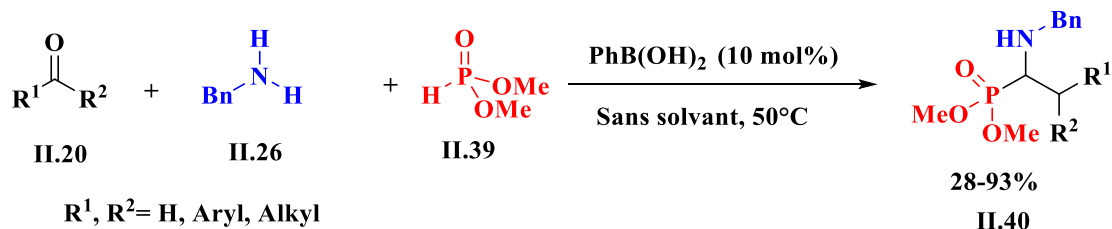


Schéma II.7 Synthèse d'aminophosphonates avec l'acide phénylboronique

En 2012, Borse et *Coll.*[142] rapportent l'acide trifluoroacétique comme catalyseur pour la synthèse de nouveaux dérivés d'aminophosphonates. Une synthèse pratique à trois composants en une seule fois a été réalisée pour préparer N-phénylisoquinolone-1-phosphonate dans l'acétonitrile **II.42**. Les produits finaux sont fournis avec de bons rendements (**Schéma II.8**).

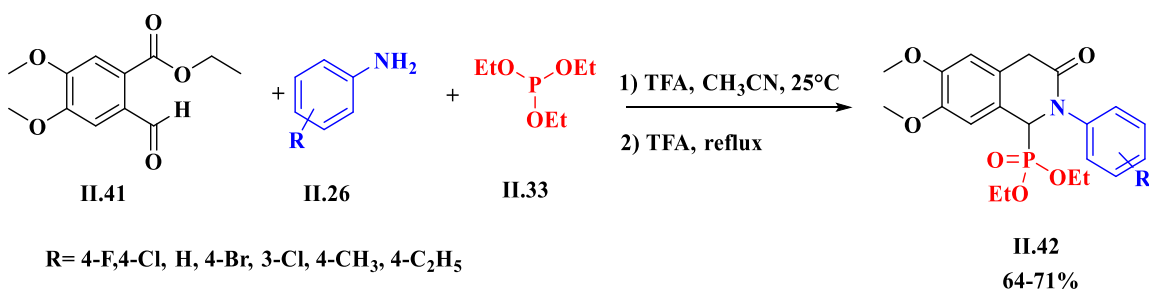


Schéma II.8 Synthèse d'aminophosphonates avec l'acide trifluoroacétique

En 2018, S. Das et *Coll.*[143] ont synthétisé et identifié d' α -amino phosphonates **II.43** par la réaction de complexes d'indium, en tant que nouvel acide solide et catalyseur efficace dans des conditions normales et à température ambiante, avec de bons rendement 86-98% (**Schéma II.9**).

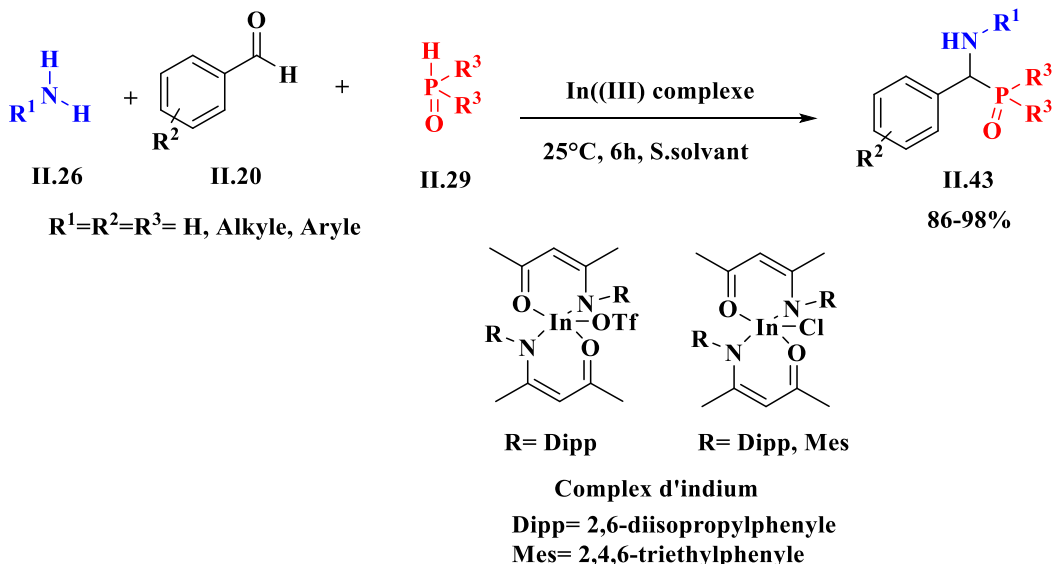


Schéma II.9 Synthèse d'aminophosphonates avec le complexe d'indium

S.D. Mitragotri et *Coll.*[144] ont décrit une nouvelle méthode de synthèse d' α -aminophosphonate II.44 via la réaction de Kabachnik-Fields à partir d'amine II.26, d'aldéhydes aromatiques II.20 et de la diéthyle phosphite II.29, sans solvant et catalysée par l'acide sulfamique à température ambiante (Schéma II.10). Les produits sont obtenus avec de bons rendements.

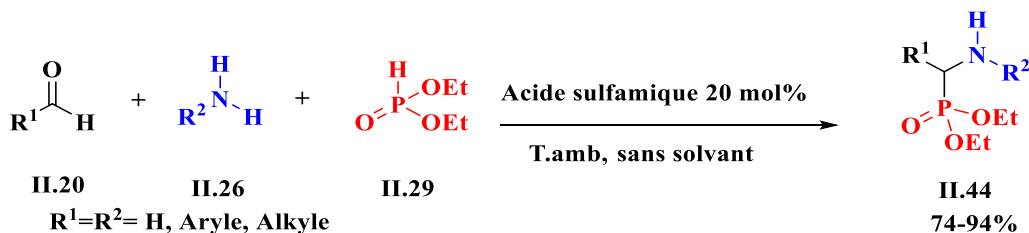


Schéma II.10 Synthèse d'aminophosphonates avec l'acide sulfamique

II.3.3.2 Effet catalytique des liquides ioniques :

En ce moment, les liquides ioniques attirent l'attention des chimistes grâce à leurs propriétés physicochimiques uniques[145]. Ils sont également apparus comme une alternative écologique et prometteuse aux catalyseurs acides de Brønsted[146]. Divers catalyseurs liquides ioniques (LI) ont été étudiés pour la synthèse d'aminophosphonates, tels que : BF₃.SiO₂/([bmim][HCl])[147], [EtNH₃]⁺NO₃⁻[148], [bmim][BF₄][149], [bmim][PF₆][150], Benzimidazolium dicationique (AIL) [151], [1-méthylpyrrolidin-2-one-SO₃H]Cl[152], [MWCNT-[mpIm]HSO₄][153], 1,3-dialkyl imidazolium bromides [emim]Br[154] et [Et₃NH][HSO₄][155].

En 2014, A. Ying et *Coll.*[156] ont rapporté la préparation de nouveaux liquides ioniques [SFHEA][HSO₄], utilisés comme catalyseurs efficaces pour la synthèse d'aminophosphonates **II.45** à partir des trois composants classiques de départ sans solvant (**Schéma II.11**). La procédure offrait plusieurs avantages, dont la simplicité opérationnelle, excellents rendements et une haute activité des catalyseurs. De plus, le catalyseur peut être réutilisé jusqu'à cinq fois sans aucune perte de son activité catalytique.

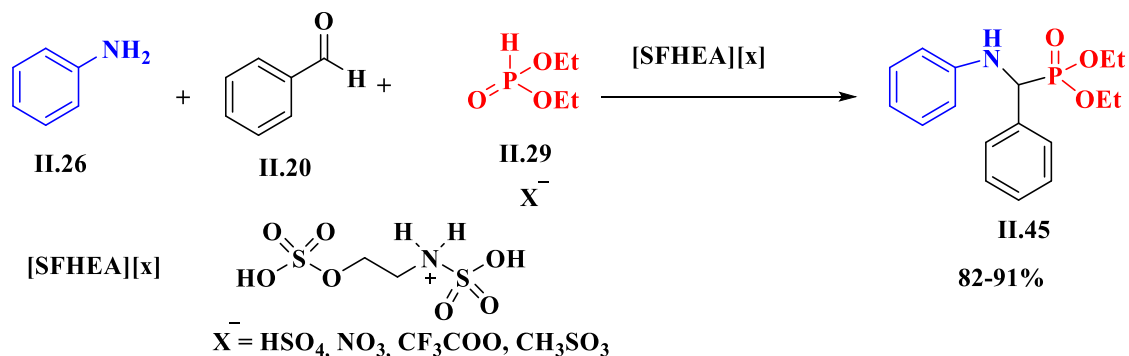


Schéma II.11 Synthèse d'aminophosphonates avec liquides ioniques [SFHEA][HSO₄]

Une méthode simple et efficace pour la synthèse d' α -amino-phosphonates a été rapportée **II.47** [147], impliquant une réaction de condensation à trois composants entre le 5-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole **II.46**, des aldéhydes aromatiques **II.20** et du diéthyle de phosphite **II.29**. Le catalyseur utilisé est le trifluorure de bore supporté sur silice (BF₃SiO₂) dans un liquide ionique ([bmim][HCl]), dans des conditions sans solvant à température ambiante. Le catalyseur est réutilisé plusieurs fois, sans aucune perte significative d'activité (**Schéma II.12**).

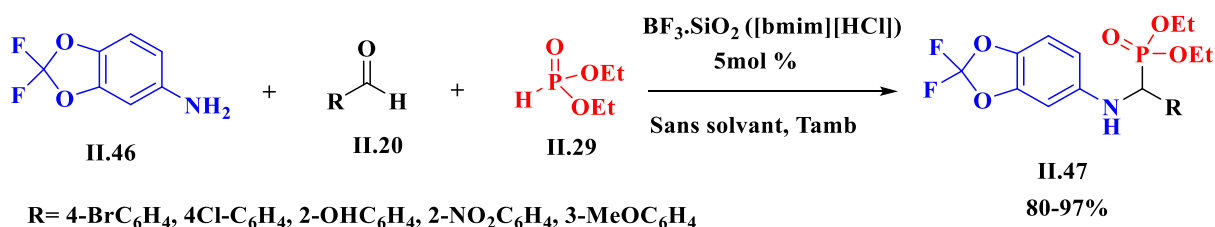


Schéma II.12 Synthèse d'aminophosphonates avec BF₃SiO₂([bmim][HCl])

II.3.3.3 Effet catalytique des catalyseurs à base de nanomatériaux :

Différents catalyseurs à base de nanomatériaux ont été étudiés pour la synthèse d'aminophosphonates, notamment le nano oxide de zinc (ZnO)[157], PTA/Si-imid@ Si-MNPs[158], Nanoparticules de graphène et d'argent (GNS-AgNPs)[159], nano-Fe₃O₄[134],

CoFe₂O₄@SiO₂-RSR-SO₃H[160],[161], MgAl₂O₄@SiO₂-PTA [161], Ni-MOF[162], TiO₂/CNT[163].

Récemment, en 2023, M. Hussien et *Coll.*[164] ont proposé une autre procédure de synthèse diéthyl {(4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-yl)(aryl/hétéroaryl-amino)méthyl}phosphonates **II.49** par une transformation en un seul pot du 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxaldéhyde **II.48**, d'amine **II.26** et du phosphite diéthylique **II.29** en présence de nanoparticules de CdI₂ en tant que catalyseur efficace. Ce protocole et catalyseur hétérogène présente diverses avantages, facilité de préparation, la stabilité, l'efficacité, le respect de l'environnement et excellents rendements (**Schéma II.13**).

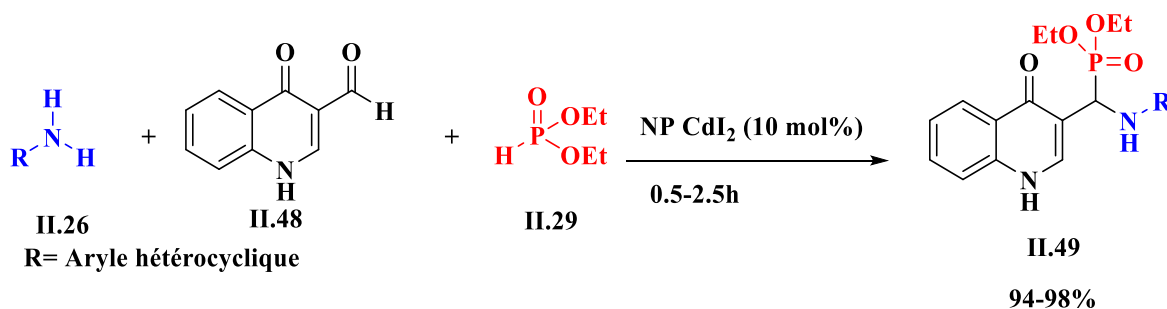


Schéma II.13 Synthèse d'aminophosphonates avec CdI₂ nanoparticules

En 2018, E. Ezzat zadeh.[157] a décrit une synthèse simple et efficace de quelques dérivés d'aminophosphonates **II.51** à partir de 1-(6-hydroxy-2-isopropenyl-1-benzofuran-yl)-1-éthanone **II.50**, qui se trouve naturellement dans les rhizomes de *Petasites hybridus*, d'amines primaires **II.26** et de phosphites trialkyliques **II.33** en présence de nanoparticules de ZnO dans l'eau à température ambiante. Cette procédure présente des avantages tels que l'utilisation de produits naturels comme précurseurs, l'utilisation de l'eau comme solvant vert, de bons rendements et une séparation facile des produits (**Schéma II.14**).

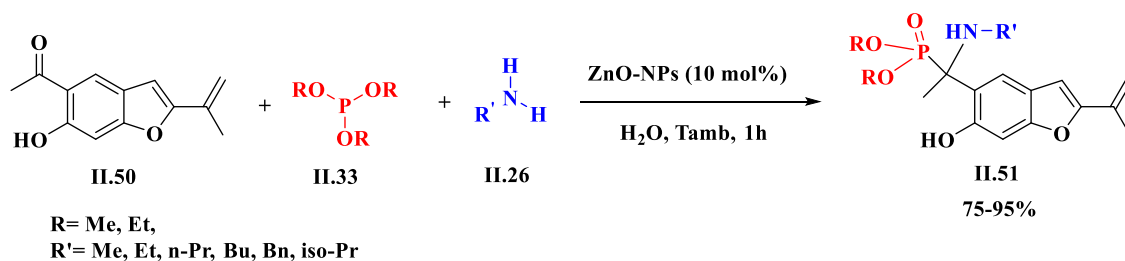


Schéma II.14 Synthèse d'aminophosphonates avec ZnO nanoparticules

II.3.3.4 Effet d'irradiation Micro-onde :

De nos jours, la synthèse organique par micro-ondes gagne en popularité en tant que technique avancée par rapport au chauffage conventionnel, en raison de ses multiples avantages tels que le temps de réaction plus court, l'efficacité élevée, le coût et l'innocuité pour l'environnement.[165]. Divers dérivés d' α -aminophosphonates ont été rapportés dans la littérature avec la méthode de kabachnik-field et l'utilisation de MO comme une source d'activation[166], [167].

En 2020, H.R. Hudson.[168] a rapporté la synthèse d'une série d' α -aminophosphonates **II.54** par irradiation micro-ondes dans l'éthanol comme solvant, sans catalyseur et avec des temps de réaction courts (20-40 min) et des rendements variables. La réaction a été réalisée en une seule étape à l'aide de la réaction de Kabachnik-Fields, un procédé basé sur une approche de la chimie verte (**Schéma II.15**).

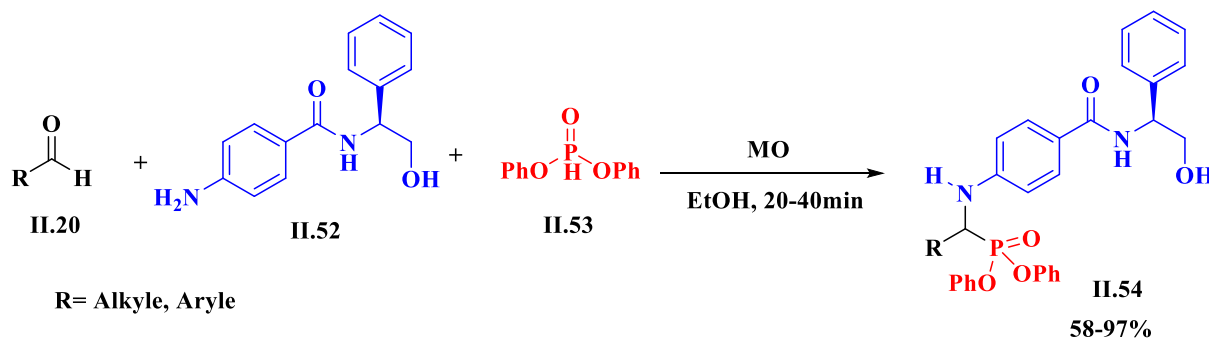


Schéma II.15 Synthèse d'aminophosphonates (II.54) par irradiation micro-ondes

Varalakshmi et *Coll.*[169] ont rapporté la préparation d'une série d' α -aminophosphonates **II.55** à trois composants à partir d'une amine **II.26**, d'un aldéhyde **II.20** et de diéthylphosphite **II.29** dans des conditions sans solvant et catalysée par Amberlyst-15 sous irradiation micro-ondes. Les

avantages de la méthode actuelle sont : la simplicité, l'efficacité, un catalyseur bon marché, respectueux de l'environnement et réutilisable, et les composés synthétisés obtenus avec de bons rendements et en peu de temps (Schéma II.16).

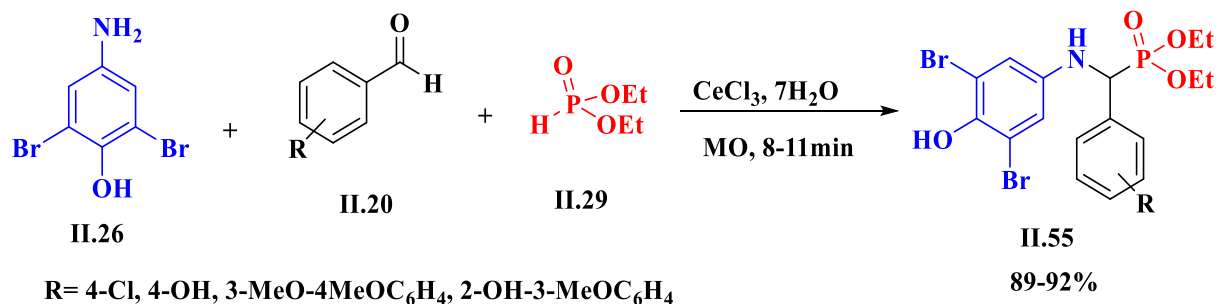


Schéma II.16 Synthèse d'aminophosphonates (II.55) par irradiation micro-ondes

II.3.3.5 Effet d'irradiation Ultrasonique :

La technique d'activation par ultrasons représente une méthode écologique pour la synthèse de différentes classes de composés, diverses dérivées d' α -aminophosphonates ont été rapportées dans la littérature avec cette méthode verte et respectueuse de l'environnement, dans ce contexte :

En 2022, Rabia et *Coll.*[170] ont mis au point une nouvelle méthode simple, facile et directe pour la synthèse d' α -aminophosphonate **II.56** assistée par ultrasons à partir d'une variété d'arylamine **II.26**, d'un dialcyle phosphite **II.29** et d'aldéhyde **II.20**. La méthode développée est compatible avec diverses fonctionnalités et les produits souhaités sont obtenus avec un excellent rendement dans des conditions douces (Schéma II.17).

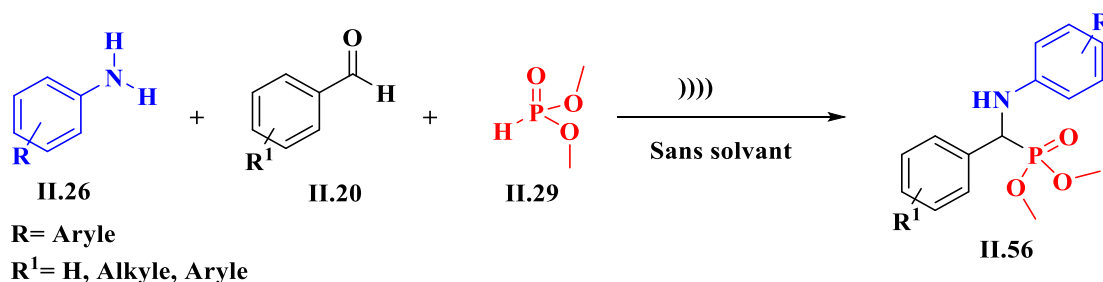


Schéma II.17 Synthèse d'aminophosphonates (II.56) assistée par Ultrasons

Une autre méthode.[171] permet l'accès à une série de 20 nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates **II.57** par l'utilisation des irradiations ultrasoniques. La synthèse a été effectuée

à partir de divers aldéhydes substitués **II.20**, une amine **II.26** et le triéthylephosphite **II.33** dans l'acétate de triéthylammonium comme solvant et catalyseur. Ce protocole vert permet d'obtenir des produits avec des rendements élevés et des temps de réaction courts (**Schéma II.18**).

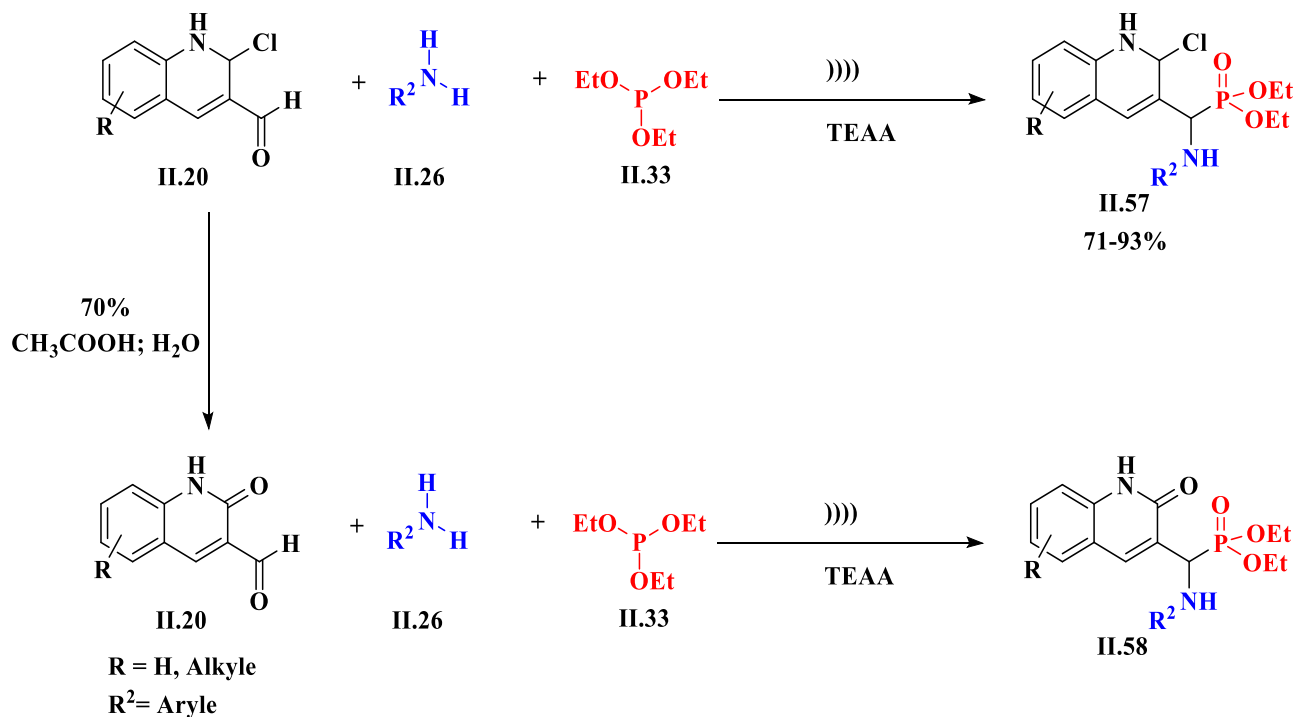


Schéma II.18 Synthèse d'aminophosphonates (II.57, II.58) assistée par Ultrasons

Beaucoup d'efforts ont été fournis afin d'étendre le champ d'application de la réaction d'aminophosphonates et diversifier la structure des composés cibles et donc moduler leurs propriétés pharmacologiques. Par exemple, l'utilisation de diverse sulfamides/sulfonamide à la place d'une amine a permis de réorienter cette réaction multicomposante vers l'obtention de sulfamidophosphonates à partir de divers aldéhydes et en présence de diéthylephosphites.

II.4 Sulfamidophosphonates :

Les α -sulfamidophosphonates présente une classe de composés chimique comprenant à la fois un groupe de phosphonate et un groupe sulfamide, ils possèdent des applications biologiques intéressantes. Cette famille est très peu décrite dans la littérature. Nous présenterons ci-dessous quelques travaux.

Redjemia et *Coll.*[172] ont rapporté la synthèse d' α -sulfamidophosphonates **II.60** par l'action de sulfanilamide **II.59** avec divers aldéhydes aromatiques **II.20** et le triéthylphosphite **II.33** sous irradiations ultrasoniques à 25°C en présence d'acétone comme solvant. Les α -sulfamidophosphonates ont été obtenus avec des rendements élevés (79-86%) (**Schéma II.19**).

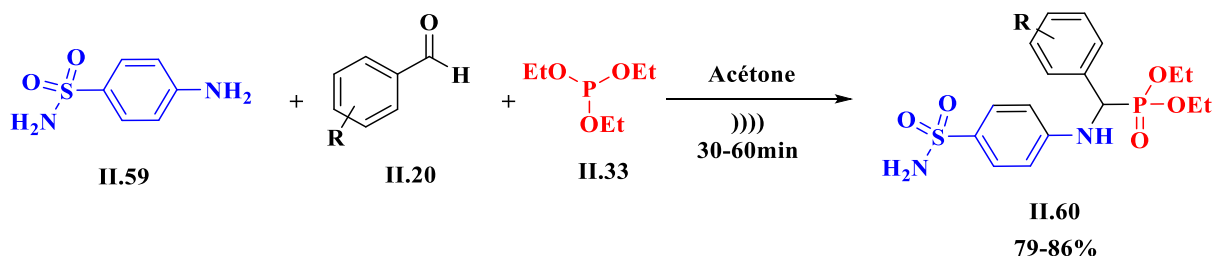


Schéma II.19 Synthèse de sulfamidophosphonates (II.59) assistée par Ultrasons

En 2020, Bechlem et *Coll.*[173] ont décrit une synthèse efficace et pratique d' α -sulfamidophosphonates **II.62** via la méthode de Kabachnik. Cette réaction consiste à la condensation du sulfonamide **II.61**, d'un aldéhyde aromatique **II.20** et de triéthylphosphite **II.33** sous des irradiations ultrasoniques, sans catalyseur et sans solvant. Cette méthodologie présente plusieurs avantages, notamment des conditions de réaction douces, des temps de réaction courts, de bons rendements, des procédures de purification simples et une empreinte écologique favorable (**Schéma II.20**).

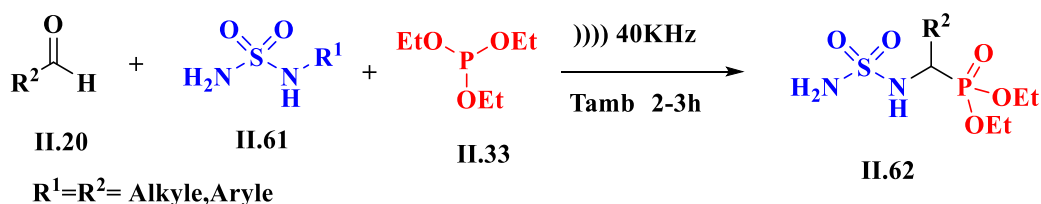


Schéma II.20 Synthèse de sulfamidophosphonates (II.61) sous irradiation ultrasonique

Guerfi et *Coll.*[174] rapportent une nouvelle voie d'accès aux analogues sulfamidophosphonates **II.64** de la fôtémustine en utilisant l'irradiation ultrasonique comme source d'activation de ce type de réaction, à partir de sulfonamide **II.63**, de triéthylphosphite **II.33** et de divers aldéhydes **II.20** dans des conditions sans solvant durant 30-60 minutes. Les produits désirés ont été formés avec des rendements de 70-85%. Les caractéristiques remarquables de ce protocole étaient la simplicité opérationnelle, une économie d'atomes, un processus respectueux de l'environnement et un rendement élevé (**Schéma II.21**).

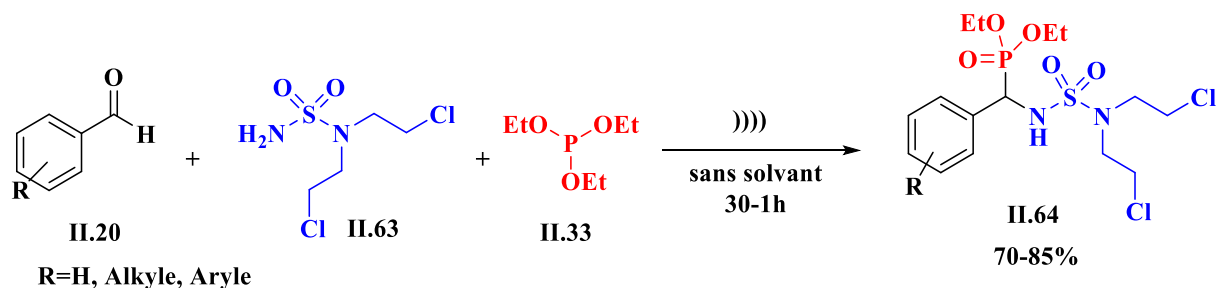


Schéma II.21 Synthèse de sulfamidophosphonates (II.64) sous irradiations ultrasoniques sans solvant

Dans la même année, Bazine et *Coll.*[175] rapportent l'utilisation du triéthylammonium acétate (TEAA) comme catalyseur pour la synthèse d'une variété de α -sulfamidophosphonates II.65 et cyclosulfamidophosphonate II.67. Une réaction à trois composants a été réalisée pour préparer le α -sulfamidophosphonates contenant le motif quinoléine ou quinolone dans des conditions sans solvant sous irradiation ultrasonique durant 7-16 minutes avec des rendements élevés 75-95% (Schéma II.22).

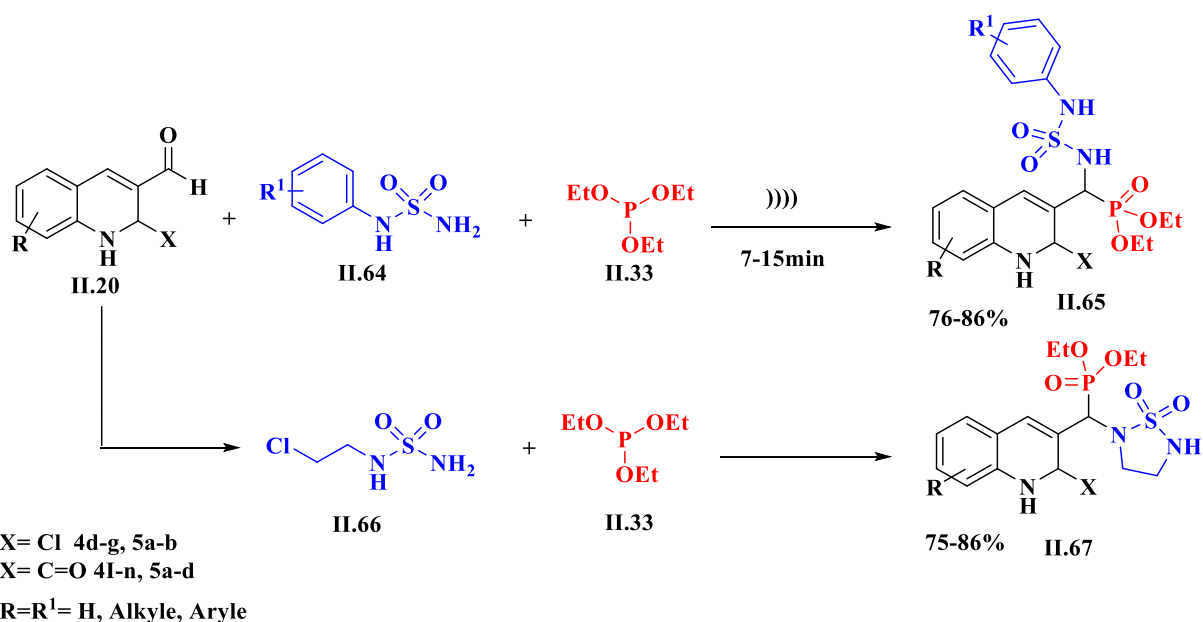


Schéma II.22 Synthèse d' α -sulfamidophosphonate (II.65) et cyclosulfamidophosphonate (II.67)

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons présenté quelques exemples portant sur les phosphonates, ainsi qu'un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse et l'intérêt biologique de ces dérivés. Parmi

celles-ci, nous avons sélectionné la méthode décrite par Kabachnik-Field, qui semble la plus satisfaisante pour l'obtention des aminophosphonates et des sulfamidophosphonates.

CHAPITRE III

*Etude bibliographique sur les quinoléines et la
réaction de betti*

La chimie des hétérocycles a pris un essor considérable depuis la seconde moitié du XXe siècle. Cette importance est traduite par un nombre impressionnant de composés intégrant au moins un hétérocycle dans leur structure.[176]

Certainement, parmi les 65 millions de composés chimiques, plus des deux tiers comportent un système hétérocyclique (statistiques de 2009). Ils sont parfois considérés comme la base de la vie car ils sont présents dans la majorité des macromolécules qui constituent les organismes vivants.

On appelle hétérocycle, tout composé organique cyclique qui contient au moins un atome autre que le carbone (hétéroatomes). Les hétéroatomes les plus courants sont l'azote, l'oxygène et le soufre, mais de nombreux autres éléments du tableau périodique peuvent également former des structures cycliques avec le carbone. En 1983, l'Union Internationale de la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) a reconnu que quinze éléments des groupes II à IV du tableau périodique peuvent former des hétérocycles.[12] L'insertion d'hétéroatomes dans un carbocycle améliore la biodisponibilité de la molécule, c'est-à-dire sa capacité à être absorbée par l'organisme.[177] cela est dû à l'électronégativité plus élevée des hétéroatomes que du carbone, ce qui rend la molécule plus polaire et donc plus soluble dans l'eau. Cette polarité accrue favorise également les interactions avec les récepteurs cellulaires, ce qui augmente les propriétés biodynamiques du médicament.[178]

La grande diversité de structures de ces unités hétérocycliques, y compris les quinoléines, constituent une classe de composés ayant une importante valeur médicale. Ils ont été utilisés comme base pour la création de nouveaux agents chimio-thérapeutiques, efficaces contre les bactéries, les champignons, les infections urinaires, les tumeurs, l'asthme et d'autres maladies.[179], [180]

III.1 Quinoléine :

La quinoléine est un composé organique naturel isolé pour la première fois en 1834 par Friedlieb Ferdinand Runge, à partir du goudron de houille[181]. Le goudron est toujours la principale source de quinoléine commerciale, La quinoléine est connue sous les noms de leucoline, 1-azanaphthalène ou 1-benzopyridine, appartient à la famille des alcaloïdes. Une classe de mélanges naturels de la série hétéro-cyclique aromatique formées d'un benzène et d'une pyridine fusionnés au niveau de deux atomes de carbone voisins, comme le montre la **(Figure III.1)** [182]. Le noyau benzénique contient six atomes de carbone, tandis que le noyau pyridinique contient cinq atomes de carbone

et un atome d'azote. La quinoléine est une base tertiaire faible de pKa 4,85. Elle peut former des sels avec des acides et présenter des réactions similaires à celles de la pyridine et du benzène[183]. Elle présente à la fois des réactions de substitution électrophiles et nucléophiles. Elle est inoffensive pour l'homme par rétention orale et inhalation. Le membre le plus simple de la famille des quinoléines est la quinoléine elle-même, un composé de structure moléculaire C₉H₇N.

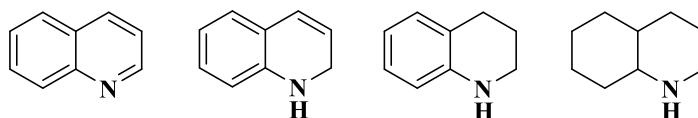


Figure III.1 La quinoléine et ses formes réduites

Les dérivés de la quinoléine se distinguent comme des molécules de grande taille présentant une large gamme d'activités chimiques, physiques et naturelles. Les dérivés directs de la quinoléine sont utilisés dans la fabrication de colorants, de peintures, d'insecticides et d'antifongiques. Ils sont également utilisés comme solvants pour l'extraction des sèves et des terpènes, ainsi que d'inhibiteurs de la polymérisation. Le noyau quinoléine est également une unité fondamentale clé pour de nombreux produits naturels et composés synthétiques en médecine. Un noyau quinoléine est généralement présent dans d'innombrables composés naturels et synthétiques ayant des propriétés significatives d'inhibition du développement parasitaire. À ce jour, les analogues de la quinoléine sont disponibles en tant qu'agents antipyrétique **III.1**, antibactériens ou antimicrobiens **III.2**, ou en tant que médicaments anticancéreux [18], [184], [185], [186], [187] (**Figure III.2**).

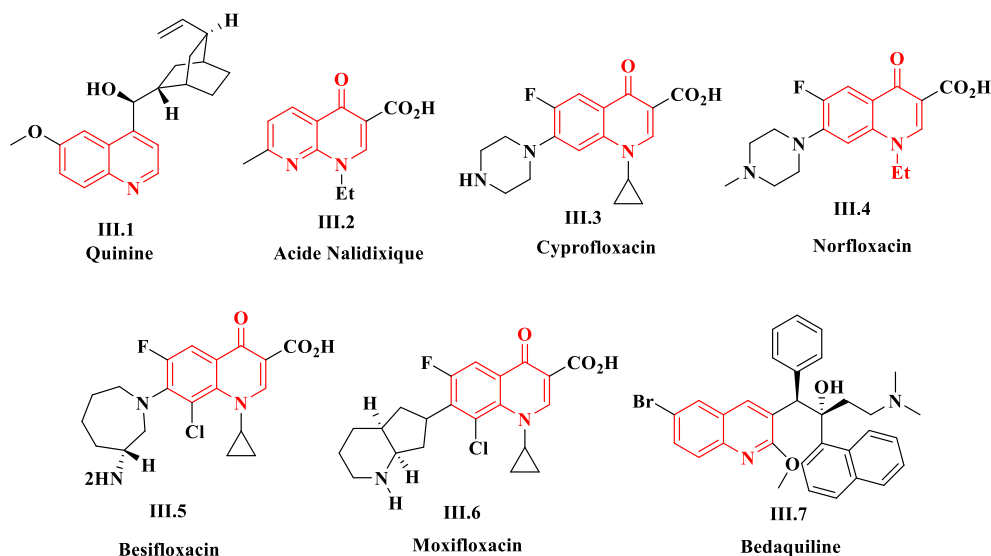


Figure III.2 Dérivés de la quinoléine utilisés comme applications

III.1.1 Methodes de synthèse des quinoléines :

En raison de l'intérêt thérapeutique des dérivés quinoléiques, les chimistes ont développé plusieurs méthodes de synthèse de cet hétérocycle. La première synthèse de la quinoléine en 1883 a été réalisée par Koeigs et *coll.* [188]. Cette synthèse consiste à faire réagir l'éthylamine ou d'autres alkylamines avec l'acroléine. Dans cette partie, nous ne présentons les voies d'accès les plus représentatives. (Schéma III.1) illustre la rétrosynthèse du squelette quinoléique et les diverses voies de synthèse.[189]

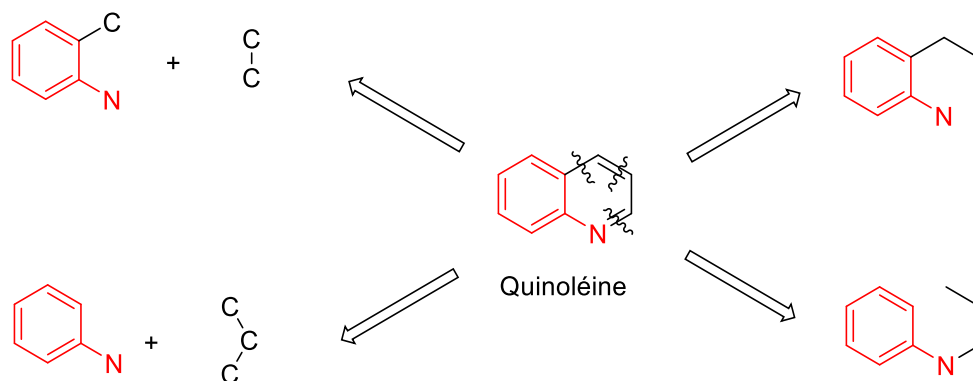


Schéma III.1 Rétrosynthèse du squelette quinoléique

En raison de leur intérêt pharmacologique, les dérivés de cet hétérocycle font l'objet d'un grand nombre de méthodes de synthèse. Ce chapitre présente les plus importantes d'entre elles.

III.1.2 Méthodes conventionnelles :

Ce sont les méthodes les plus usuelles pour la synthèse des dérivés de la quinoléine, qui utilisent des réactions de condensation entre les amines aromatiques et les dérivés carbonylés. Ces réactions peuvent être suivies d'une cyclisation intramoléculaire pour former l'hétérocycle attendu.

III.1.2.1 A partir de l'aniline

Les synthèses de Knorr.[190] (1886) et de Conrad-Limpach.[191] (1888) sont similaires car elles utilisent la même réaction de condensation entre les anilines III.8 et les dérivés carbonylés III.9. La principale différence est la température de chauffage : la synthèse de Knorr se déroule à haute température (250°C), tandis que la synthèse de Conrad-Limpach se déroule à température ambiante (25 °C).

Les synthèses de Skraup.[192] (1880) et de Doebner-VonMiller.[193] (1881) sont également très similaires. La synthèse de Skraup utilise l'acroléine III.14 générée in situ à partir du glycérol, tandis que la synthèse de Doebner-VonMiller utilise des dérivés carbonylés α, β insaturés III.12. La synthèse de Combes.[194] (1888) est une autre méthode, elle se résume à chauffer des anilines III.8 avec l'acétylacétone III.16 en présence d'un acide fort pour obtenir la quinoléine di substitués en (2 et 4) 3.17 (Schéma III.2).

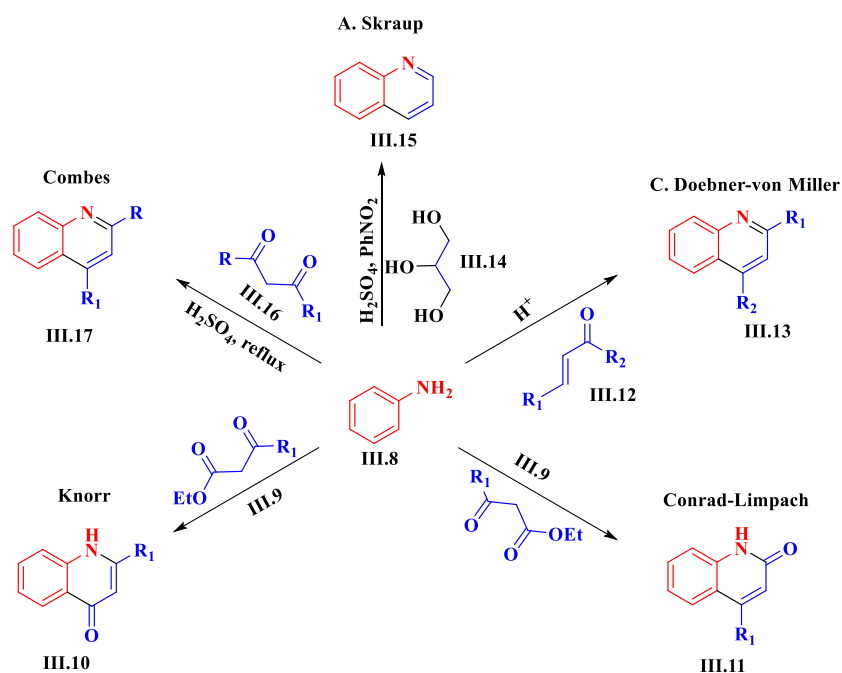


Schéma III.2 Différent techniques classiques pour la synthèse des quinoléines à partir d'aniline

III.1.2.2 A partir de l'aniline ortho substituée :

Dans cette voie de synthèse, l'aniline substituée en position 2 doit réagir avec une entité possédant les deux carbones manquants pour former le cycle quinoléique. Parmi les synthèses connues, on trouve celles de Pfitzinger, Friedländer, Niementowski et Brosche (**Schéma III.3**).

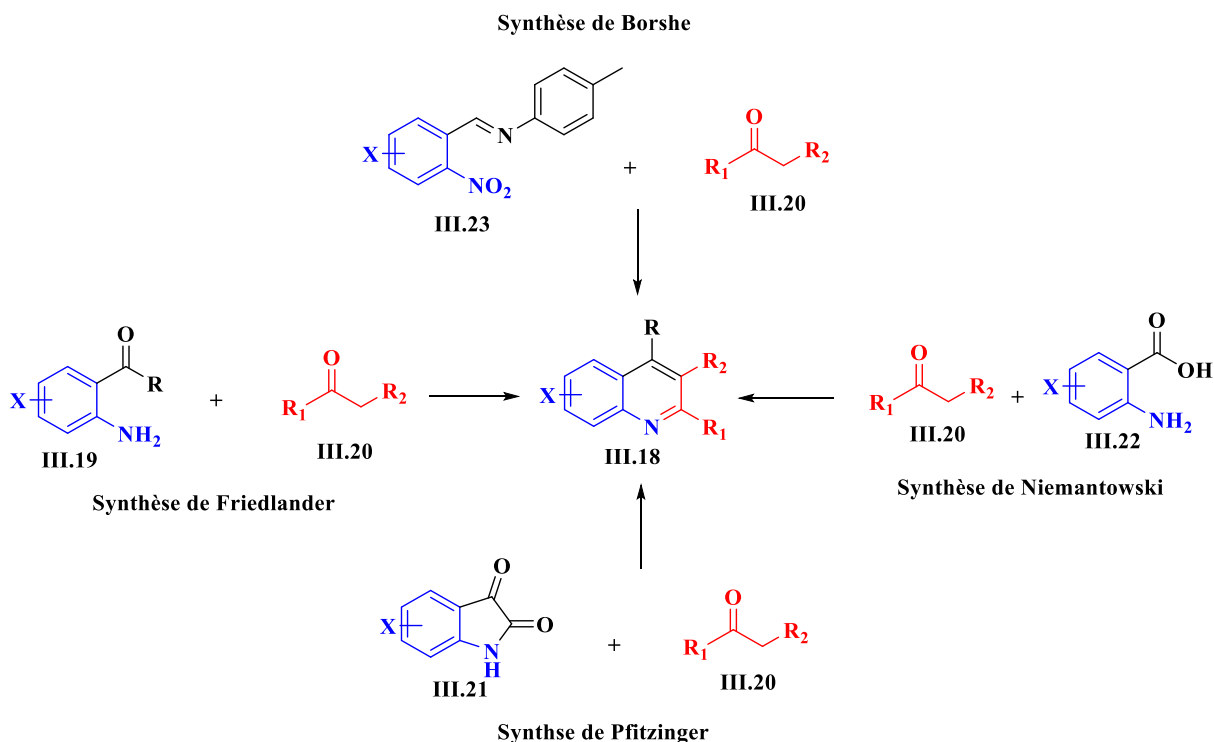


Schéma III.3 Différentes techniques classiques pour la synthèse des quinoléines à partir d'aniline ortho

En 1882, le chimiste allemand Paul Friedländer.[195], [196], [197] a rapporté une synthèse de la quinoléine qui permet de préparer des alkylquinoléines différemment substituées **III.18**. Cette synthèse consiste à faire réagir un O-aminobenzaldéhyde **III.19** avec un composé carbonyle possédant un groupe méthylène en α **III.20**, suivi par une cyclodéshydratation. La réaction est généralement catalysée par un acide ou une base.

Les réactions de Pfitzinger. [198], [199] (1886), Niementowski[200] (1894) et Brosche. [201] (1908) peuvent être considérées comme des variantes de la réaction de Friedländer. La différence entre ces réactions réside dans les réactifs utilisés. La réaction de Pfitzinger utilise une isatine **III.21**. La réaction est catalysée par une base forte, généralement de l'hydroxyde de sodium (NaOH) ou de l'hydroxyde de potassium (KOH), dans un mélange d'éthanol et d'eau à une

III.1.3.2 Réactions catalysées

Albert-Soriano et *Coll.*[206] ont utilisé un catalyseur hétérogène à base de métaux alcalino-terreux tels que le baryum et le calcium pour fabriquer des dérivés de la quinoléine **III.28** en combinant des 2-aminoarylaldehydes ou des 2-aminoarylcétones **III.26** par technique micro-ondes à 80 °C sans utiliser de solvant, ce qui a permis d'obtenir un rendement élevé de 67 à 99 %. (**Schéma III.5**).

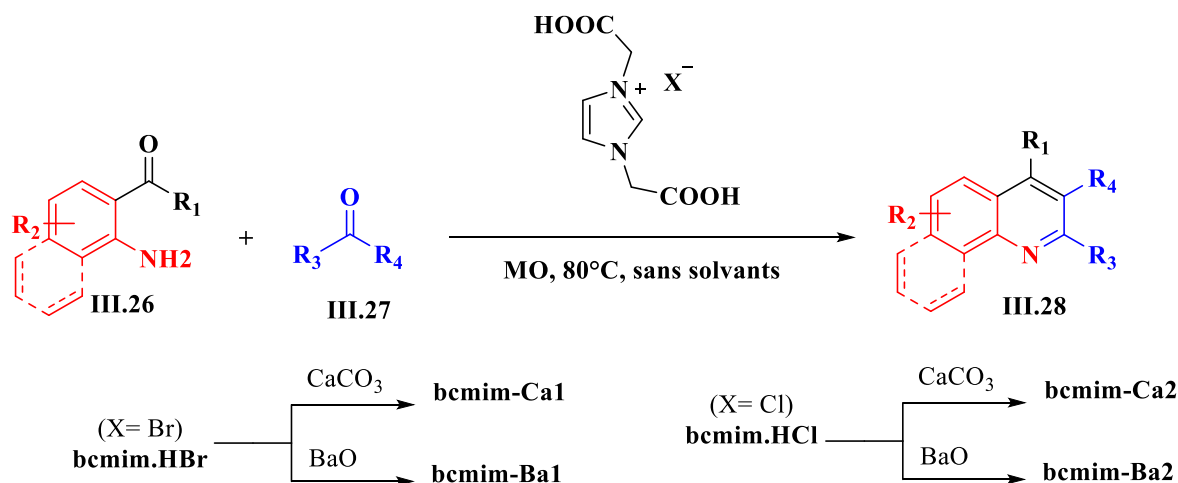


Schéma III.5 Synthèse des quinoléines par un catalyseur hétérogène

III.1.3.3 Réactions multi composants :

Anvar et son équipe.[207] ont développé une synthèse rapide et sans solvant de quinoléines **III.31** en une seule étape à partir de trois composants, en utilisant la technique des micro-ondes. La réaction consiste à faire réagir des amines aromatiques **III.8**, des aldéhydes aromatiques **III.29** et du phénylacétylène **III.30** en présence de $[\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ comme catalyseur recyclable pouvant être utilisé cinq à six fois sans perte significative d'activité catalytique, ce qui permet d'obtenir un excellent rendement de 87 à 98 % en 10 minutes (**Schéma III.6**).

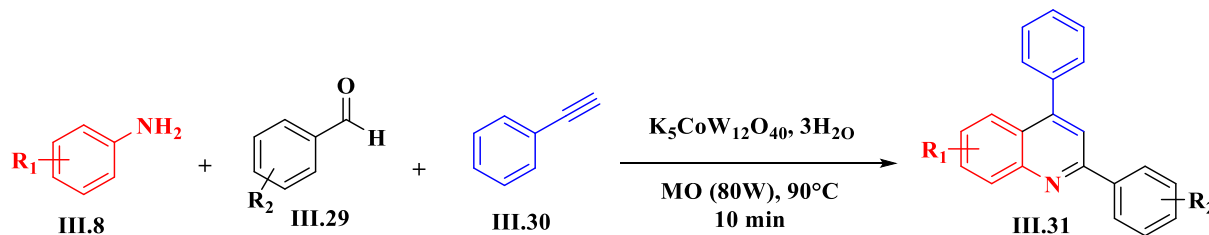
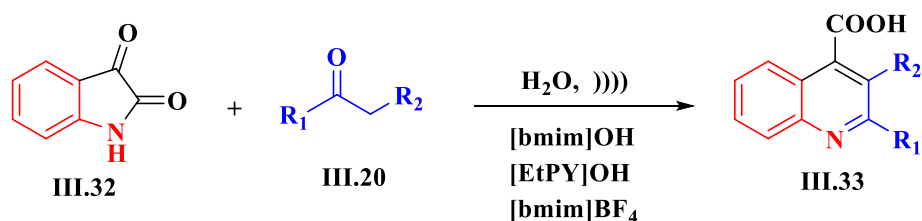


Schéma III.6 Synthèse de quinoléine à partir de trois composants

III.1.3.4 Synthèse assistée par ultrasons :

Kowsari et Mallakmohammadi.[208] ont décrit la synthèse en une étape et à deux composants de dérivés de la quinoléine **III.33**, catalysée par des liquides ioniques basiques et des ultrasons en milieu aqueux. La condensation de l'isatine **III.32**, de la méthylcétone **III.20** et d'une quantité catalytique de liquide ionique dans l'eau a donné des quinoléines trisubstituées en 2 heures et à 50 kHz, à température ambiante (Schéma III.7). Il a été démontré que le rendement du produit final (43 à 80 %) dépendait fortement du type et de la quantité de liquide ionique, de la durée et de la fréquence d'irradiation. Lorsque des cétones avec deux protons α ont été utilisées, la sélectivité de la réaction était plus faible. La réaction avec le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium [bmim]BF₄ a conduit à une sélectivité élevée. Le recyclage du liquide ionique [bmim]OH utilisé a été étudié dans la réaction de l'isatine et de l'acétophénone. Le filtrat contenant de l'eau et du liquide ionique a été utilisé cinq fois sans diminution de son activité catalytique.



$R_1 = \text{H; Ph; CH}_3; 2\text{-CH}_3\text{Ph; 2-OCH}_3\text{Ph; 2-OCH}_3\text{Ph; 4-OCH}_3\text{Ph; 2-BrPh; 3-BrPh; 4-BrPh}$
 $2\text{-ClPh; 4-ClPh; 3-NO}_2\text{Ph; 4-NO}_2\text{Ph}$
 $R_2 = \text{H; CH}_3; 3\text{-CH}_3\text{Ph; 4-CH}_3\text{Ph; 3-BrPh; 4-BrPh; 4-NO}_2\text{Ph}$

Schéma III.7 Synthèse des quinoléines sous irradiation ultrasonique

III.2 Synthèse des dérivés de betti

III.2.1 La synthèse de Betti :

La réaction de Betti.[209] est l'une des réactions multicomposantes classiques qui permet de synthétiser rapidement des composés chiraux non racémiques. Cette réaction consiste à faire réagir un 2-naphtol, un aldéhyde aryle et une amine ou de l'ammoniac. Le produit obtenu est un aminobenzyl-naphtol. La réaction a été développée par le chimiste italien Mario Betti au début du XXe siècle (1941).

La réaction de Betti est un type modifié de la réaction de Mannich, qui est l'une des méthodes les plus importantes pour former une nouvelle liaison C-C[210]. La réaction de Mannich est une

réaction à trois composants dans laquelle un aldéhyde non émolizable, c'est-à-dire le formaldéhyde **III.34**, une amine primaire ou secondaire **III.35** et un composé carbonyle émolizable **III.20** forment les produits connus sous le nom de bases de Mannich **III.36**, comme indiqué sur le (Schéma III.8).

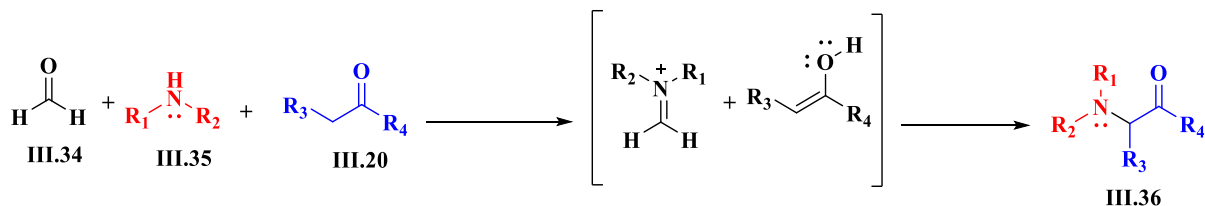


Schéma III.8 Mécanisme de la réaction de Mannich

Dans cette réaction, l'ion iminium dérivé de l'aldéhyde est l'électrophile, tandis que la forme énolique du composé carbonyle agit comme nucléophile.[211] Dans la réaction de Betti, le composé carbonyle émolizable **III.20** est remplacé par le naphtol **III.39** ou le phénol, le formaldéhyde **III.34** par un aldéhyde aromatique **III.37** et l'amine secondaire **III.35** par l'ammoniac **III.38** (Schéma III.9).

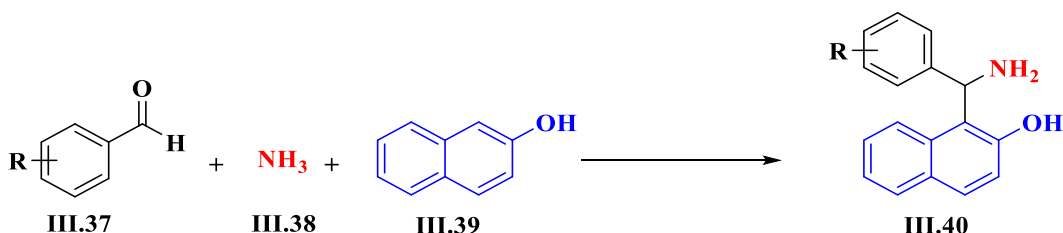


Schéma III.9 Réaction de Betti

III.2.1.1 Mécanisme de la réaction de Betti

La formation de l'imine **III.41** par condensation de l'amine **III.38** et de l'aldéhyde aromatique **III.37** (Schéma III.10).

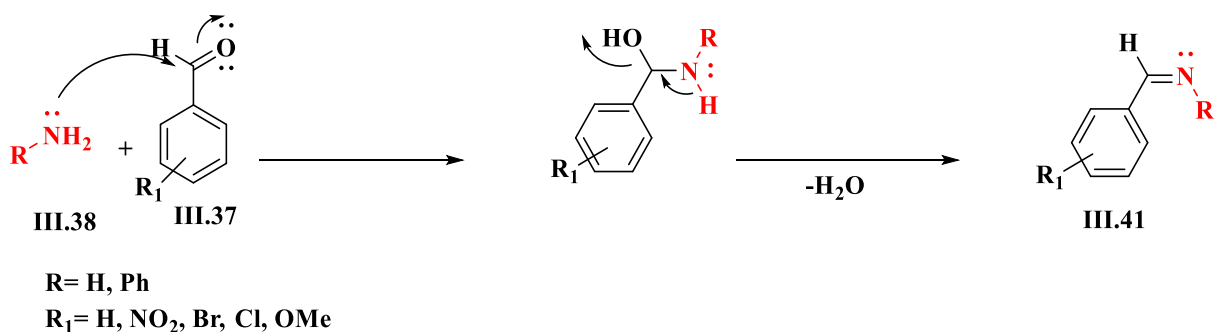
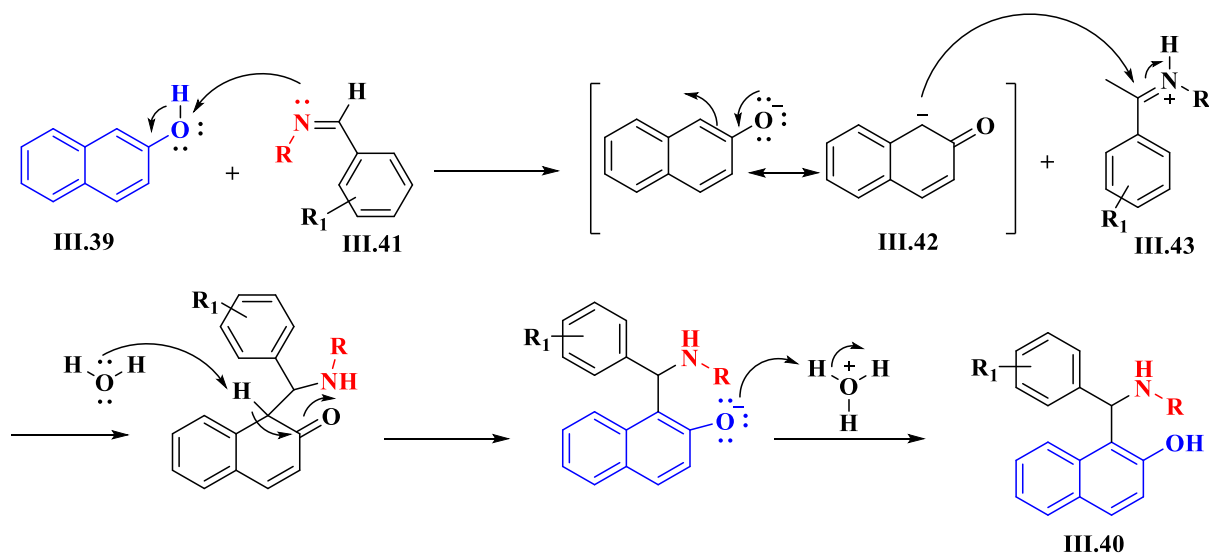


Schéma III.10 Mécanisme de la réaction de Betti : formation de l'imine

Une fois que l'imine est produite, elle réagit avec le 1,3-naphtol III.39 en présence d'H₂O pour donner un α -aminobenzylnaphtol III.40.

Schéma III.11 Mécanisme de la réaction de Betti : formation d' α -aminobenzylnaphtol

Tout d'abord, la paire isolée d'électrons sur l'azote de l'imine III.41 déprotonne le 2-naphtol III.39, induisant une migration des électrons de liaison vers l'oxygène, pour donner la forme énol du naphtol. Cette forme énol subit ensuite une isomérisation pour donner la forme carbonyle correspondante, avec un carbanion en position α III.42. Ce carbanion réagit en attaquant l'atome de carbone de l'ion iminium III.43.

L'eau, agissant comme une base, procède à l'attaque de l'hydrogène en position alpha du groupe carbonyle, entraînant la restauration du cycle aromatique et la délocalisation des électrons vers l'oxygène, qui maintenant chargé négativement. Ensuite, cet oxygène effectue une attaque

nucléophile sur l'hydrogène de l'hydronium, ce qui donne un α -aminobenzyl-naphtol **III.40**, avec l'eau comme seul sous-produit (**Schéma III.11**).

III.2.2 Les méthodes de synthèse améliorées :

Les bases de Betti les plus connues sont obtenues par une (RMC) réaction multi-composante en impliquant du 1-naphtol/2-naphtol, des aldéhydes aliphatiques/aromatiques et des amines secondaires/amides. Au cours des dernières années, en raison de la découverte de leur potentiel pharmacologique et synthétique qualificatif, une augmentation considérable du nombre d'études rapportant de nouvelles méthodes vertes pour la synthèse efficace des dérivés 1-amidoalkyl-2-naphtol (bases de Betti) a été observée. De nombreux catalyseurs et plusieurs conditions ont été utilisés pour optimiser les conditions de cette réaction en tenant compte des aspects économiques et environnementaux, il s'agit notamment des réactions assistées par micro-ondes, des conditions sans solvant et de la réutilisabilité du catalyseur.[212]

III.2.2.1 Synthèse sans catalyseurs :

Au cours de la dernière décennie, les transformations organiques sans catalyseur sont devenues un domaine important de la chimie verte. Elles offrent une alternative prometteuse et économique aux méthodes classiques, car elles sont plus respectueuses de l'environnement. La synthèse sans catalyseur est très intéressante sous le point de vue de la chimie verte, elle nous épargne l'élimination de ce dernier, en plus elle permet de produire des produits chimiques complexes avec un rendement élevé. Plusieurs protocoles sans catalyseur de la réaction de Betti ont été rapportés :

Gangopadhyay et Mahapatra.[213] ont réalisé en 2019 la synthèse d'une sonde à base de Betti dans des conditions de réaction douces et sans catalyseur. Une réaction multicomposante en un pot entre le 2-naphtol **III.39**, le 1-naphtaldéhyde **III.37** et la *n*-octylamine **III.44** a été réalisée en présence d'éthanol anhydre comme solvant à reflux. Le produit correspondant **III.45** a été purifié par lavage et recristallisation dans l'éthanol anhydre. Il a été obtenu avec un rendement de 89 % en 36-48 h (**Schéma III.12**).

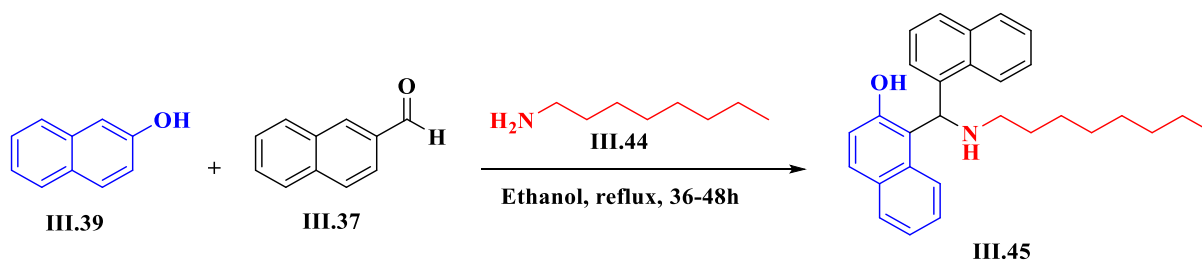


Schéma III.12 Synthèse sans catalyseur de la base de Betti dérivée de *n*-octylamine

Récemment, en 2022, une nouvelle méthode de synthèse des bases de Betti a été développée [214]. Cette approche se distingue par sa douceur, son absence de catalyseur, son efficacité et son respect de l'environnement. Elle exploite des microgouttelettes pour accélérer la réaction, permettant d'atteindre des rendements de 68 à 98 % lors de la synthèse de 15 bases différentes. Cette méthode émerge comme une alternative durable à la synthèse organique conventionnelle pour la construction de bases de Betti et de leurs dérivés (Schéma III.13).

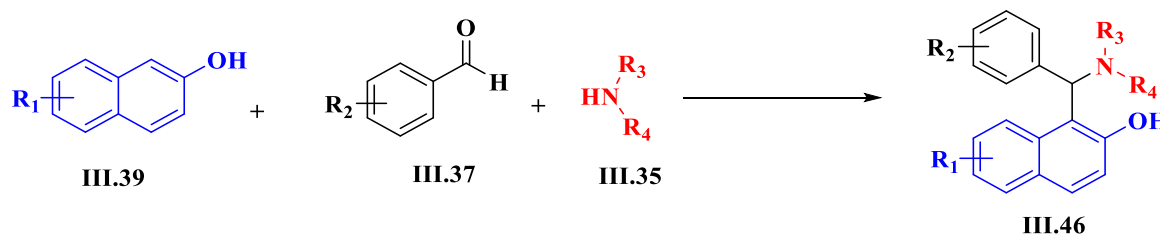


Schéma III.13 Synthèse sans catalyseur de la base de Betti (III.46)

III.2.2.2 Synthèse catalysée par nanocatalyseur

En synthèse organique verte, les nanoparticules et les nanocomposites jouent un rôle important en tant que catalyseurs avancés plus efficaces, récupérables et réutilisables. Les nanocatalyseurs offrent l'équilibre parfait entre l'économie d'atomes et la durabilité, conformément aux principes de la chimie verte [215]. Divers catalyseurs à base de nanomatériaux ont été explorés pour la synthèse de ces composés qui sont des oxydes de graphène nanocomposite GO-MnO₂-Au [216], Fe₃O₄-Nps [217], nano-Fe₃O₄ [218], nano sulfates de zirconium [219], nanoparticules d'oxyde d'étain recouvertes d'une couche d'acide perchlorique (nanoTiO₂-HClO₄) [220], S8-NP [221], nano-TiCl₄.SiO₂ [222].

En 2021, Kisomi et Coll. [223] ont développé une nouvelle synthèse de Betti catalysée par un nanocomposite magnétique Fe₃O₄@MCM-41@ZrCl₂ en un seul pot et sans solvant à 100 °C. La

réaction est effectuée entre le 2-naphtol **III.39**, le 2-aminobenzothiazole **III.47** et les aldéhydes aromatiques **III.37**, ce qui a donné 16 exemples des bases a été synthétisés avec des rendements modérés à élevés (70 à 90 %). Le catalyseur peut être réutilisé quatre fois. Parmi les bases de Betti synthétisées, le composé **III.48** a été obtenu avec un rendement de 90 % en un temps de réaction court de 15 minutes (**Schéma III.14**).

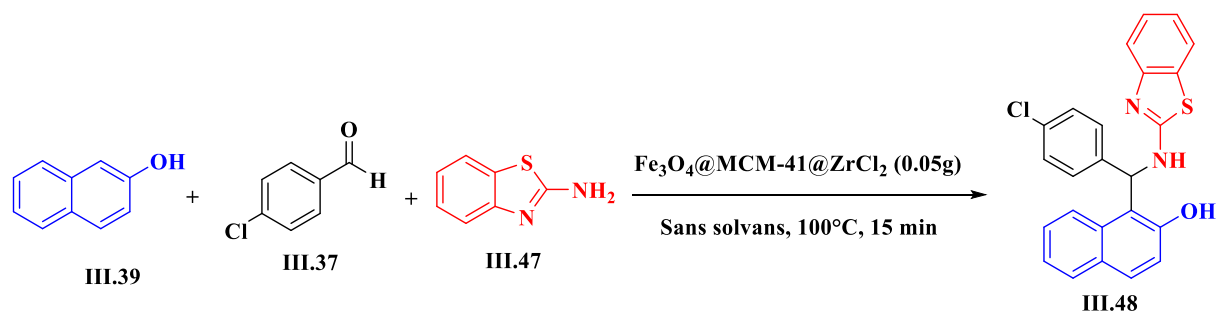


Schéma III.14 Synthèse de bases de Betti assistée par $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{MCM-41}@\text{ZrCl}_2$

Vahidian et *Coll.*[224] ont réalisé en 2020 une synthèse de bases de Betti en utilisant un nanocatalyseur magnétique à base de titane et de silice ($\text{Mag}@\text{MCM-41}/\text{TiO}_2$). Une faible quantité de catalyseur (2,3 mol %) a permis de catalyser la formation de produit désiré dans des conditions sans solvant et sous irradiation ultrasonore à 50 °C, entre le 2-naphtol **III.39**, le 2-nitrobenzaldéhyde **III.37** et la pipéridine **III.35**. Le catalyseur pouvait être récupéré et utilisé pendant sept cycles. Le composé **III.49** a été obtenu avec le rendement le plus élevé (96 %) **Schéma III.15**.

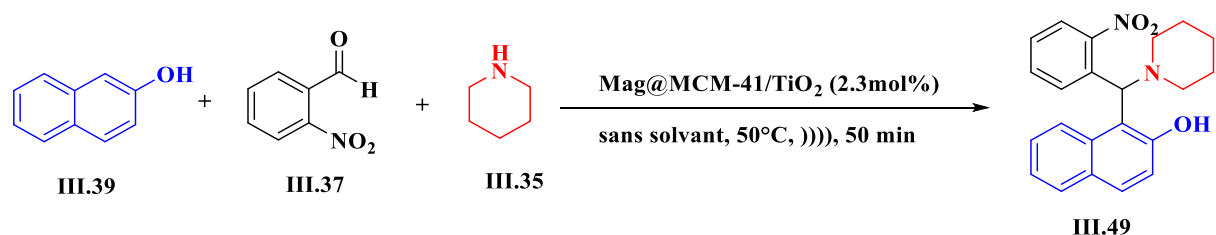


Schéma III.15 Synthèse de bases de Betti catalysée par $\text{Mag}@\text{MCM-41}/\text{TiO}_2$

III.2.2.3 Synthèse catalysée par biocatalyse

Les biocatalyseurs sont considérés comme des systèmes catalytiques verts et durables, conformément aux principes de la chimie verte. Ils fournissent des plateformes éminemment

efficaces, économiques en étapes et en atomes pour la fonctionnalisation des matériaux d'importance industrielle et pharmaceutique.[225]

En 2021, Shaikh et Ramana.[226] ont développé une nouvelle méthodologie verte pour synthétiser des bases de Betti substituées au thiazole biologiquement actives en utilisant la lipase pancréatique porcine comme biocatalyseur. La réaction a donné des produits avec des rendements de 89 à 95 % dans des conditions de réaction douces, telles que la lipase pancréatique porcine (20 mg), le solvant glycérol:eau (4:1) à 55 °C pendant 12 h. Parmi les produits synthétisés, le composé **III.50** a été obtenu en utilisant une réaction de Betti tri-composante en un seul pot à partir du 2-naphtol **III.39**, du benzaldéhyde **III.37** et du 2-aminothiazole **III.35** avec un rendement de 95 % (Schéma III.16).

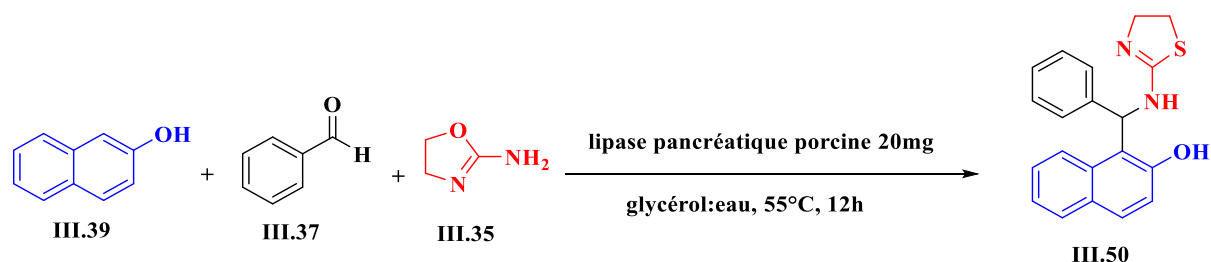


Schéma III.16 Synthèse de la base de Betti catalysée par la lipase pancréatique porcine

III.2.2.4 Synthèse catalysée par des métaux de transition

Les sels de métaux de transition sont des catalyseurs facilement disponibles, faciles à manipuler, moins toxiques et rentables. Ils constituent donc des alternatives préférables aux systèmes catalytiques conventionnels, qui sont souvent toxiques et laborieux. En plus de ces avantages, ces sels faciles à séparer permettent d'accéder de manière économe en atomes et en étapes à divers échafaudages importants d'intérêt synthétique et médicinal dans des conditions douces.[227] De nombreuses méthodes efficaces ont été rapportées pour la synthèse efficace et verte des bases de Betti en utilisant des sels de métaux de transition. Lors de la réaction de Betti, les sels de métaux de transition agissent comme des acides de Lewis et catalysent la réaction en activant l'aldéhyde et l'ion iminium pour l'attaque du nucléophile. Parmi les catalyseurs à base de métaux de transition utilisés dans cette réaction le zinc benzènesulfonate (ZBS), $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [228], ZnCl_2 [229], $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6]$, ZnCl_2 [230].

En 2022, Alam et Coll.[231] ont développé une méthode simple et respectueuse de l'environnement pour synthétiser des bases de Betti **III.51** en une seule étape, catalysée par $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Une

série de bases de Betti a été obtenue à partir de 2-naphtol **III.39**, d'aldéhydes aromatiques substitués **III.37** et d'amines **III.35** dans des conditions sans solvant à 90 °C, avec des rendements allant de 68 à 96 %. Ce protocole vert a permis de synthétiser des bases de Betti de manière efficace en utilisant un catalyseur bon marché et facilement disponible (Schéma III.17).

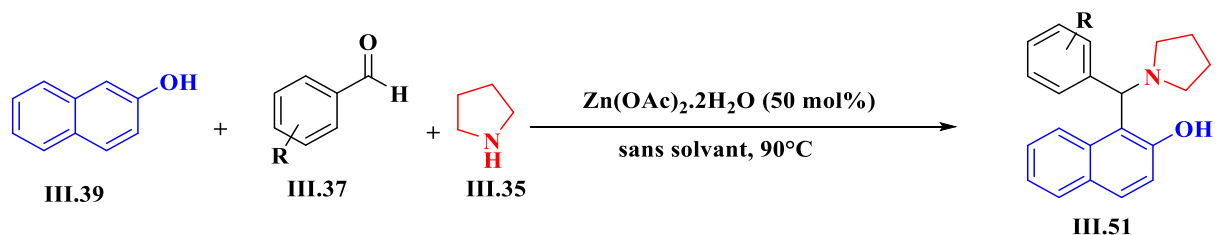


Schéma III.17 Synthèse de bases de Betti catalysée par Zn(OAc)₂·2H₂O

Dans la même année, Iftikhar et Coll.[232] ont rapporté une nouvelle méthodologie atomiquement économique pour la synthèse de bases de Betti **III.52** en une seule étape, catalysée par FeCl₃·6H₂O. Cette méthodologie verte a permis d'obtenir des produits avec des rendements allant de 60 à 100 % en utilisant du 2-naphtol **III.39**, des aldéhydes aromatiques **III.37** et des amines secondaires **III.35** dans des conditions sans solvant (110 °C) en 5 à 15 minutes. Le FeCl₃·6H₂O agit comme un catalyseur acide de Lewis et permet d'accélérer la réaction (Schéma III.18).

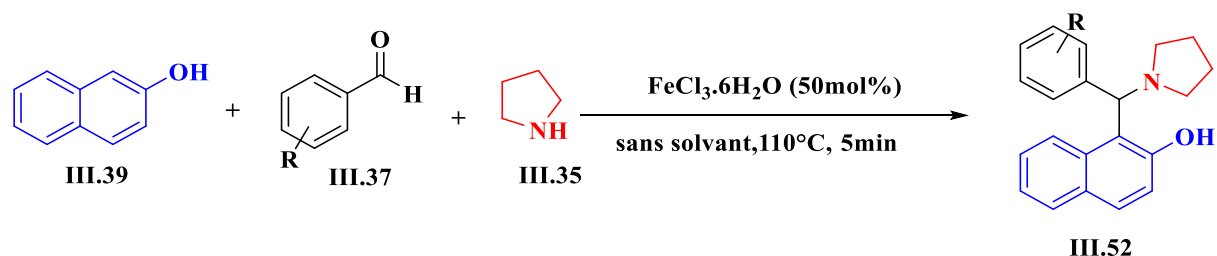


Schéma III.18 Synthèse de bases de Betti catalysée par FeCl₃·6H₂O

III.2.2.5 Synthèse catalysée par les acides de Lewis et Brønsted

Il existe des exemples antérieurs de synthèse de la base de Betti réalisée en présence de catalyseurs acides de Lewis et de Brønsted, tels que l'argile de montmorillonite K10[233], Ce(SO₄)₂[234], l'iode[235], K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O[236], le *p*-TSA[237], l'acide sulfamique[238], Fe(HSO₄)₃[239], Ce(SO₄)₂[234], iode[240], ([TEBSA][HSO₄])[241], *p*-toluene sulphonic acid[237], NaHSO₄·H₂O[242], Sr(OTf)₂[243].

En 2017, Saghanezhad et *Coll.*[244] ont développé une méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour synthétiser des dérivés de base de Betti **III.54**. Cette méthode utilise des dérivés de caféine comme catalyseurs (caféine- H_3PO_4 /caféine- HClO_4) et permet de réaliser une réaction multicomposante en un pot dans des conditions sans solvant. Les avantages de cette méthode incluent un rendement élevé du produit, un temps de réaction court et une procédure de mise au point facile (**Schéma III.19**).

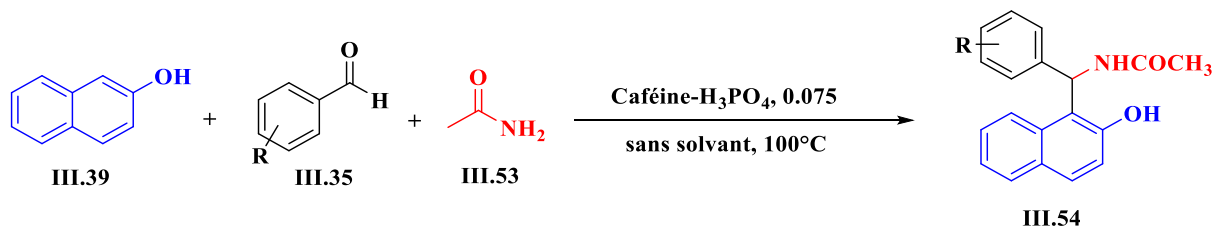


Schéma III.19 Synthèse de bases de Betti catalysée par un dérivé de caféine (caféine- H_3PO_4)

En 2017, Deepam et *Coll.*[245] ont développé une méthode simple, efficace et rentable pour synthétiser des 1-amidoalkyl-2-naphtols **III.56** à partir de vanilline **III.37**, 2-naphtol **III.39** et benzamide **III.55** ou 4-nitroaniline. Cette méthode utilise l'acide tannique comme catalyseur, un composé biodégradable et bon marché qui se trouve naturellement dans les polyphénols végétaux. Le mélange réactionnel est porté à 100 °C sans solvant sous différentes conditions de chauffage et d'agitation (**Schéma III.20**).

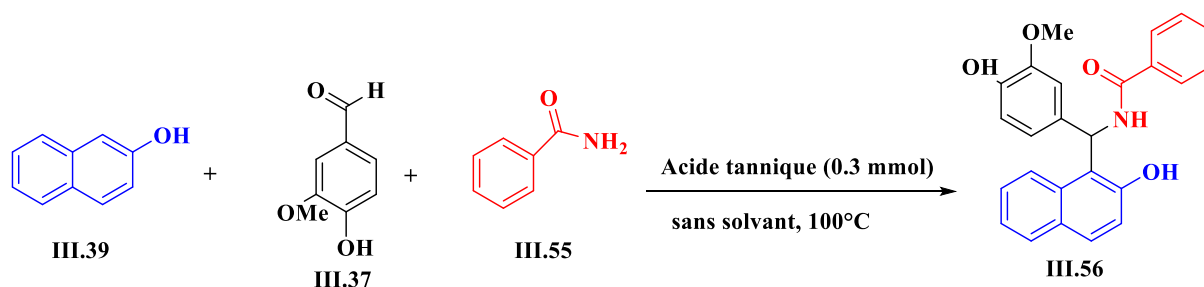


Schéma III.20 Synthèse de bases de Betti catalysée par l'acide tannique

III.2.3 Applications biologiques :

III.2.3.1 Agents anticancéreux

La découverte de médicaments anticancéreux plus puissants et moins toxiques constitue la priorité absolue des chimistes médicaux. Les chimiothérapies, telles que les médicaments cytotoxiques, induisent l'apoptose (mort cellulaire) des cellules cancéreuses. Pour la sélection des médicaments anticancéreux, la cytotoxicité est une stratégie standard pour évaluer leur potentiel anticancéreux.[229]

Puerta et *Coll.*[246] ont synthétisé une bibliothèque de 23 bases de Betti et ont évalué leur activité antiproliférative contre cinq lignées cellulaires cancéreuses humaines. Les résultats ont montré que les bases de Betti III.57 et III.58 présentaient une activité antiproliférative significative envers toutes les lignées cellulaires cancéreuses testées. En outre, ces bases de Betti ont montré une cytotoxicité sélective pour les cellules cancéreuses, sans effet cytotoxique observé sur les cellules fibroblastes humaines. Ces résultats suggèrent que les bases de Betti représentent des candidats prometteurs pour le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses (**Figure III.3**).

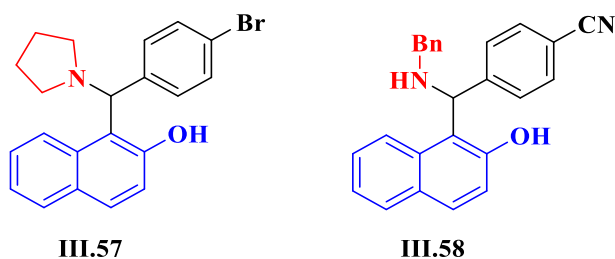


Figure III.3 Structures des bases de Betti présentant des activités anticancéreuses

Yellapurkar et *Coll.*[247] ont synthétisé une série de bases de Betti et les ont criblées pour leurs activités anticancéreuses *in vitro* sur des lignées cellulaires de cancer du poumon humain (A549), de cancer de la prostate humaine (PC-3), de cancer du sein humain (MCF-7) et de cancer du foie humain (HEPG2). Les composés III.59, III.60 et III.61 ont présenté de fortes activités anticancéreuses avec des valeurs de GI50 < 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$ contre toutes les lignées cellulaires cancéreuses, comparables à celles de médicament standard la doxorubicine (**Figure III.4**).

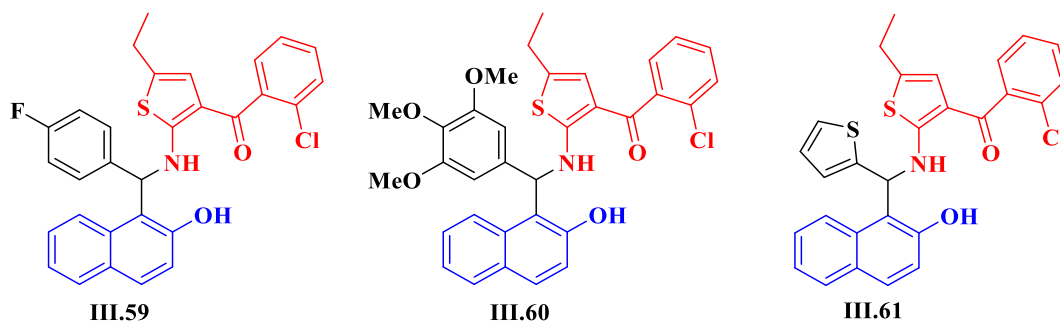


Figure III.4 Structures des bases de Betti ayant un potentiel anticancéreux

III.2.3.2 Agents antibactériens

Les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques sont un problème majeur de santé publique. Elles sont plus difficiles à traiter et peuvent entraîner des complications graves, voire mortelles. La multirésistance est un problème émergent qui a été signalé chez plusieurs bactéries à Gram négatif et Gram positif[248]. Le choix de la thérapie contre les souches infectieuses résistantes est limité, car les nouvelles thérapies se caractérisent souvent par de légères modifications structurelles. De nouveaux antibiotiques sont nécessaires, qui puissent cibler les mécanismes de croissance bactérienne de manière différente et ne soient pas sensibles au mécanisme de résistance des bactéries.[249]

Dandekar et *Coll.*[250] ont synthétisé une série de nouvelles bases de Betti et évalué leur activité antibactérienne contre des bactéries à Gram positif (*S. aureus* et *B. subtilis*) et des bactéries à Gram négatif (*E. coli* et *P. aeruginosa*). La concentration minimale inhibitrice des composés contre les quatre souches a été déterminée en utilisant la ciprofloxacine comme médicament standard. Le composé **III.62** a montré une activité antibactérienne puissante contre *B. subtilis* et *E. coli* avec une valeur de CMI de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$. Alors que les composés **III.63** et **III.64** ont présenté des valeurs de CMI de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ contre la souche *P. aeruginosa*. De plus, les composés **III.65** ont présenté une valeur de CMI de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ contre *S. aureus* **Figure III.5**.

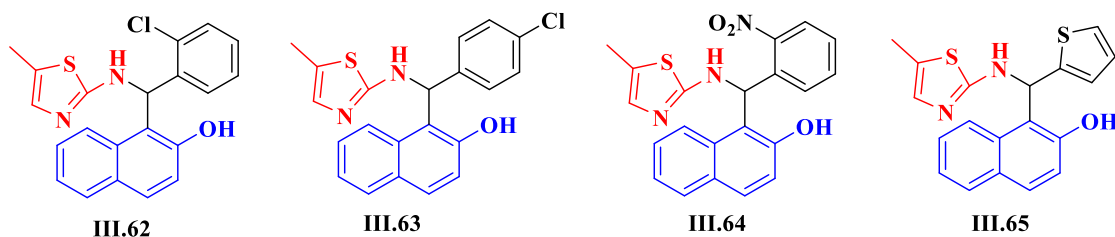


Figure III.5 Structures des bases de Betti présentant un potentiel antibactérien

III.2.3.3 Agents antituberculeux

Rathod et *Coll.*[251] ont synthétisé une série de nouvelles bases de Betti et ont évalué leur activité antituberculeuse contre *M. tuberculosis* H37Rv en utilisant le test Alamar Blue. Cette série de bases de Betti synthétisées a montré des activités modérées à excellentes (CMI=50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ -3,12 $\mu\text{g mL}^{-1}$, inhibition de la croissance 50–80%) par rapport aux médicaments standards isoniazide (CMI=0,625), pyrazinamide (CMI=3,125), streptomycine (CMI=6,25), ciprofloxacine (CMI=3,125). Le composé **III.66** a présenté l'activité la plus puissante contre *M. tuberculosis* H37Rv avec une valeur de CMI de 3,12 $\mu\text{g mL}^{-1}$ et un potentiel d'inhibition de la croissance de 80 % (**Figure III.6**).

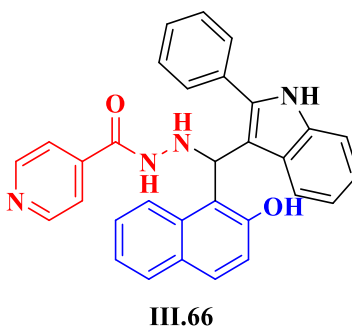
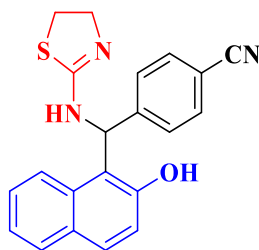


Figure III.6 Structure de la base de Betti présentant une activité antituberculeuse

III.2.3.4 Agents anti-Alzheimer

Shaikh et Ramana.[226] ont évalué l'activité anti-Alzheimer des dérivés de bases de Betti en utilisant le galantamine comme médicament standard. La série de bases de Betti a montré des activités inhibitrices de l'AChE et de la BuChE avec des valeurs de CI50 comprises entre 0,82 et 4,27 μM et 2,18 et 9,64 μM , respectivement. Cependant, ces composés n'ont pas provoqué de toxicité dans les cellules N2a. Le composé **III.67** s'est avéré être le plus puissant ayant une activité inhibitrice de l'AChE (CI50=0,82 μM) et de la BuChE (CI50=2,18 μM). L'évaluation du composé par des études cinétiques a révélé un type d'inhibition mixte, avec des valeurs de K_i de 8,82 μM et 12,41 μM pour l'AChE et la BuChE, respectivement (**Figure III.7**).

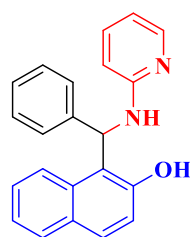


III.67

Figure III.7 Structure de la base de Betti présentant une activité anti-Alzheimer

III.2.3.5 Activité de liaison et de clivage de l'ADN

Rakhtshah et *Coll.*[252] ont étudié l'affinité de liaison à l'ADN du dérivé de base de Betti pour différents types d'ADN et de HAS, en utilisant des méthodes expérimentales et de modélisation moléculaire. Les résultats des études in vitro et de la spectroscopie UV-visible ont suggéré que le composé **III.68** se lie à l'ADN de thymus de veau (ct-ADN) par intercalation, avec une constante de liaison de $K_b=2,9 \times 10^5$ à définir M^{-1} (**Figure III.8**). Les études de modélisation moléculaire ont également confirmé ces résultats expérimentaux.



III.68

Figure III.8 Structures de la base de Betti présentant une affinité de liaison à l'ADN

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons cité quelques exemples portant sur les quinoliènes, ainsi qu'un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse et l'intérêt biologique de ces dérivés. Parmi celles-ci, les amidoalkylnaphtol décrite par Betti, qui semble la plus satisfaisante.

CHAPITRE IV

Résultats et discussion

Partie I : Synthèse, activités biologiques et études théoriques des sulfamidophosphonates :

La résistance aux antibiotiques se produit lorsqu'un ou plusieurs antibiotiques deviennent inefficaces contre une infection bactérienne. Ce syndrome peut rendre difficile, voire impossible, le traitement de certaines infections. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les infections bactériennes sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Elles sont provoquées par des bactéries qui envahissent et se développent dans l'organisme[253]. La recherche pharmaceutique est constamment à la recherche de moyens d'éviter la résistance naturelle et d'augmenter la gamme d'antibiotiques en modifiant leur structure chimique ou en inventant de nouvelles molécules.

La littérature rapporte que les sulfonamides et ses dérivées peuvent servir de molécules médicinales potentielles dans la découverte et le développement de médicaments. Ils ont montré plusieurs activités significatives, telles que antihypertenseur[254], anti-inflammatoire[255], anticonvulsant[256], antibactérien[257], antifongique[258].

Toutes ces découvertes suggèrent que les sulfamides constituent une charpente appropriée pour le développement d'agents bactéricides efficaces. Dans ce contexte et dans la continuité de nos travaux actuels consacrés au développement de nouveaux composés contenant des groupements sulfamide et phosphonate[172], [174], [259]. Notre objectif principal dans la 1^{ère} partie de ce chapitre est la conception de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates. Nous présenterons leurs voies de synthèse, leurs caractérisations structurales et nous étudierons également leurs potentiels d'activités biologiques (anti-bactériennes) et leurs étude théorique

(Figure IV.1).

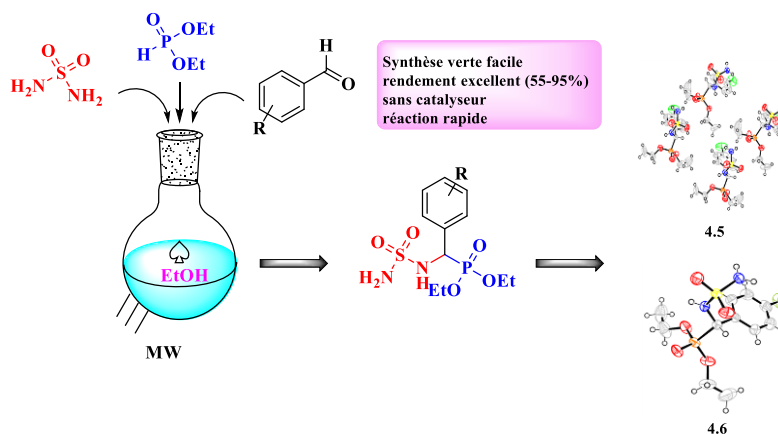


Figure IV.1 Présentation du travail "Sulfamidophosphonates"

IV.1 Travaux réalisés et discussion des résultats obtenus :

IV.1.1 Synthèse d' α -sulfamidophosphonates via la réaction de kabachnik-field :

Une étude systématique des paramètres réactionnels a été menée afin d'identifier les conditions optimales de synthèse des dérivés d' α -sulfamidophosphonates. Au début, nous avons commencé notre étude par utilisation de benzaldéhyde **IV.1** comme substrat modèle avec le sulfamide **IV.2** et le diéthylphosphite **IV.3** (1:1:1 mmol), en l'absence de catalyseur avec un minimum d'acétone (3 mL) à reflux (65°C). Après 8 h de réaction, le sulfamidophosphonate **IV.4** est obtenu avec un rendement modéré de 65 %. Pour décrire l'effet de la température, la même réaction a été réalisée dans les mêmes conditions à température ambiante. Le produit correspondant a été obtenu avec un rendement inférieur à celui des premières conditions réactionnelles (**Schéma IV.1**).

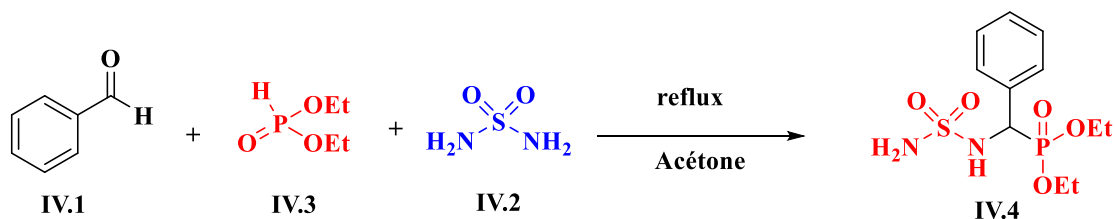


Schéma IV.1 Optimisation de synthèse des α -sulfamidophosphonates

Alternativement, nos efforts se sont tournés vers l'utilisation d'un procédé écoénergétique. Pour étudier l'effet des ultrasons, nous avons réalisé la même réaction sous irradiation ultrasonique. Le sulfamidophosphonate correspondant a été obtenu en seulement 3 h. Cependant, le rendement n'a

pas été amélioré. Ce résultat souligne l'importance des irradiations ultrasoniques pour réduire le temps de réaction, mais il n'a aucun effet sur le rendement.

IV.1.1.1 Optimisation des conditions opératoires :

➤ Effet de solvant :

Dans un premier temps, pour optimiser notre protocole en utilisant les mêmes conditions réactionnelles avec différents solvants (Dichlorométhane, Eau, Ethanol, THF, Acétone) sous irradiations ultrasoniques de 40 MHz. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'éthanol (**Tableau IV.1, entrée 2**). Un excellent rendement du produit correspondant a été enregistré en un temps de réaction très court (2h), et aucune formation de sous-produit n'a été observée (**Schéma IV.2**). Pour explorer les limites de cette procédure, la même réaction a été réalisée sans solvant. Aucun produit désiré n'a été formé après 24 heures de réaction.

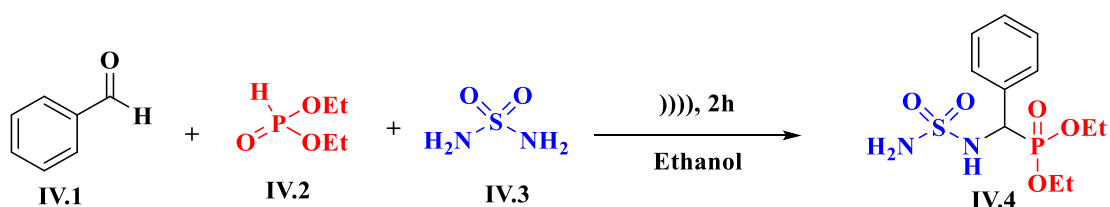


Schéma IV. 2 Synthèse d'α Sulfamidophosphonate sous irradiation ultrasonique

Tableau IV. 1 Synthèse des α-sulfamidophosphonates a: Effet de solvant

Entrée	Solvants	Temps (h)	Rendements ^b (%)
1	-	24	-
2	Ethanol	2	74
3	Eau	4	60
5	Dichloromethane	3	40
6	Acétone	3	65
7	Tetrahydrofurane	3.5	56

^aRéaction conduite avec sulfamide (1eq); benzaldéhyde (1eq); diéthylphosphite (1eq),

^b Rendements en produits purs.

➤ Effet des irradiations par micro-ondes :

Dans l'objectif d'améliorer les résultats obtenus, récemment les irradiations par micro-ondes (MO) ont révolutionné le domaine de la chimie organique en fournissant une méthode plus rapide, plus

efficace et plus respectueuse de l'environnement pour effectuer un large éventail de réactions chimiques. Dans une autre expérience, en utilisant l'activation par micro-ondes dans les mêmes conditions à différentes températures et puissances, une réaction en une étape a été accomplie en seulement 2 min à 80°C et une puissance de 200 W (**Tableau IV.2**).

Tableau IV. 2 Effet des irradiations par micro-ondes sur la synthèse de l' α -sulfamidophosphonate

Entrée	MO (W)	Temps (min)	Rendements (%)
1	50	2*4	45
2	100	2*2	60
3	200	2	88
5	300	-	-

Pour comprendre l'efficacité de nos protocoles de la synthèse des sulfamidophosphonates, nous les avons comparés afin de déterminer le processus le plus efficace, plus propre et écologique. Les résultats sont rassemblés et présentés dans le (**Tableau IV.3, entrée 2**). Ces résultats indiquent que la synthèse des sulfamidophosphonates utilisant une seule étape sous micro-ondes est efficace, simple, douce, rapide et sans catalyseur. Ce nouveau protocole représente un processus économiquement avantageux et respectueux de l'environnement, offrant des avantages tels que des rendements élevés, des temps de réaction courts, l'absence de réactions secondaires et une isolation facile des produits.

Tableau IV. 3 Comparaison de la synthèse des α -sulfamidophosphonates sous diverses méthodes

Entrée	Solvants et conditions	Temps (min)	Rendements ^b (%)	Facteur-E ^a (g)	IMP ^b (g)
Classique	Acétone, 80°C	8*60	65	12.061	13.784*10 ⁻³
MO	Ethanol, 200W	2	90	8.666	10.022*10 ⁻³
US	Ethanol, 40kHz	3*60	89	8.731	9.911*10 ⁻³

En employant les conditions optimales que nous avons établies, nous avons réussi à synthétiser une variété de dérivés de sulfamido-phosphonates. Les résultats de ces réactions sont présentés dans le (**Tableau IV.4**). Les dérivés de sulfamidophosphonates ont été synthétisés avec des rendements bons à excellents, varient de 84 à 95%. La réaction est effectuée en présence de 1 équivalent de sulfamide, 1 équivalent de diéthyle phosphite et 1 équivalent d'aldéhyde aromatique en présence d'éthanol (solvant vert) (**Schéma IV.3**). Dans tous les cas, les aldéhydes aromatiques

contenant des groupes électroattracteurs (Cl, Br, F) ont réagi plus rapidement et ont donné d'excellents rendements que les aldéhydes aromatiques avec des électrodonneur (Me, OH, MeO). Les substituants à effet électroattracteur et électrodonneur sur les positions **m** ou **p** du groupe phényle n'ont eu aucun effet sur le résultat de la réaction.

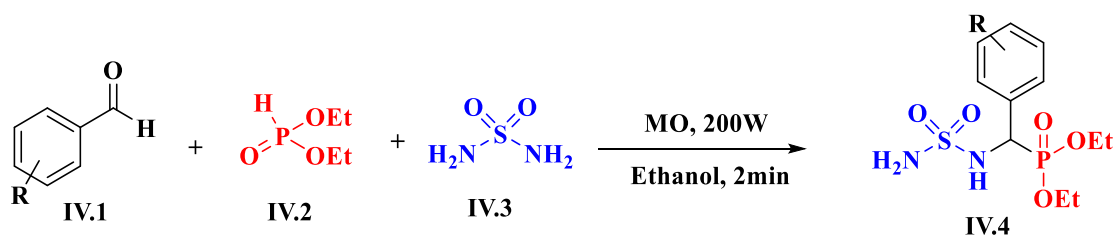
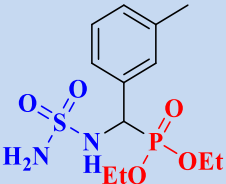
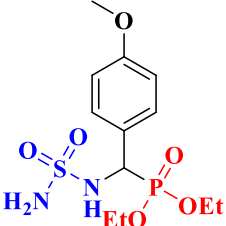

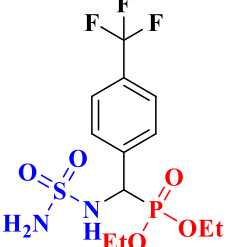

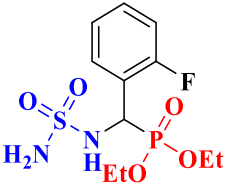
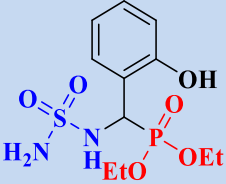


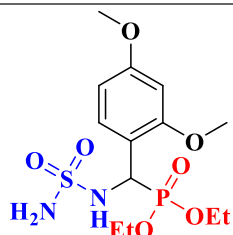
Schéma IV. 3 Synthèse des dérivés des α-sulfamidophosphonates sous micro-onde

Tableau IV. 4 Dérivés des sulfamidophosphonates synthétisés (IV.4.1- IV.4.12)

Entrée	Structures	Composés	Rendements ^a (%)	T _{fus} mesurées
1		IV.4.1	89	124-126
2		IV.4.2	95	153-155
3		IV.4.3	92	162-164
4		IV.4.4	88	218-220

5		IV.4.5	84	137-139
6		IV.4.6	79	133-135
7		IV.4.7	86	172-174
8		IV.4.8	91	154-156
9		IV.4.9	90	160-162
10		IV.4.10	89	170-172
11		IV.4.11	84	180-182

12



IV.4.12

86

150-152

^a Rendements en produits purs

Dans le but d'obtenir les sulfamidophosphonates recherchés avec une pureté élevée nous avons dû adopter deux méthodes de purification :

- a- Recristallisation dans un mélange de solvant (éther diéthylique/ hexane).
- b- Purification par colonne chromatographique.

IV.1.1.2 Mécanisme réactionnel :

Un mécanisme de réaction possible est proposé pour expliquer cette réaction domino à trois composants impliquant un aldéhyde aromatique, un sulfamide et un diéthylphosphite dans l'éthanol. Ce mécanisme est illustré au (Schéma IV.4).

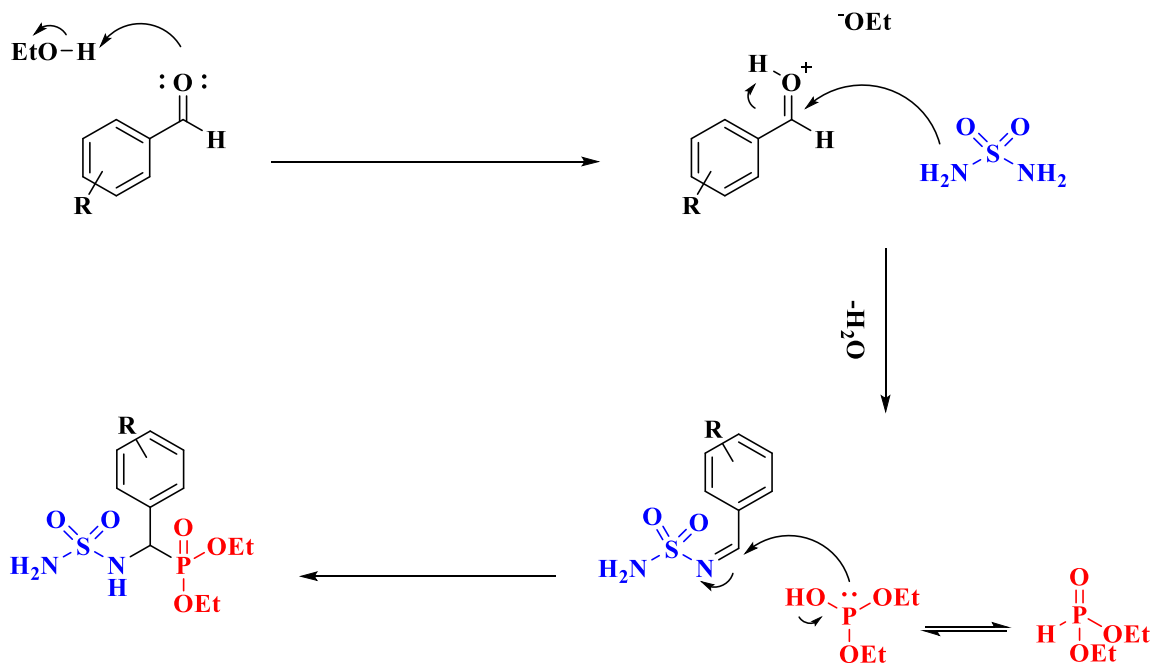


Schéma IV. 4 Mécanisme proposé pour la formation des α -sulfamidophosphonates

Dans la continuité de notre travail de recherche visant à la synthèse des sulfamidophosphonates, nous nous concentrons sur les diphosphonates, qui sont une classe de médicaments développés au cours des trois dernières décennies pour le traitement de diverses maladies du squelette, des dents et du métabolisme du calcium, la plupart d'entre eux inhibent la formation et l'agrégation des cristaux de phosphate de calcium et ralentissent leur dissolution. Les diphosphonates bloquent la résorption osseuse induite par divers moyens dans les cultures d'organes et de cellules. Ils sont caractérisés par deux liaisons C-P. la présence d'un groupe de sulfamide supplémentaire dans la structure de diphosphonates pourrait avoir un impact positif sur l'activité de ses analogues[260].

IV.2 La synthèse de sulfamido-diphosphonates :

Plusieurs expériences ont été réalisées pour condenser 1 équivalent de sulfamide, 2 équivalents de diéthylphosphite, et 2 équivalents d'aldéhyde aromatique dans des conditions de réaction variées qui seront détaillées par la suite.

IV.2.1 La synthèse de sulfamido-diphosphonates sous micro-ondes :

La réaction a été effectuée sous irradiations micro-ondes dans divers solvants tels que : dichlorométhane, acétone, éthanol, acétonitrile, eau. Après 10 minutes de réaction, aucune évolution n'a été observée sur la CCM. En revanche, après 15 minutes, plusieurs produits de dégradation ont été détectés (Schéma IV.5).

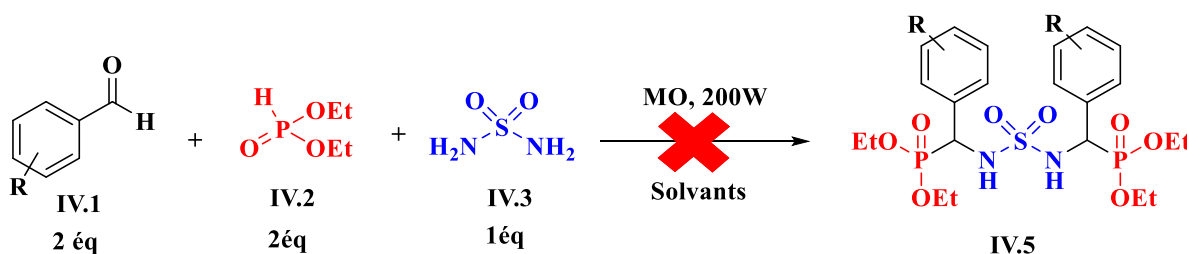


Schéma IV. 5 Synthèse des sulfamido-diphosphonates sous micro-ondes

Une nouvelle expérience a été menée avec les mêmes réactifs. En présence de NaOH dans l'éthanol 1 équiv sous irradiation micro-onde, la CCM montre l'apparition de sulfamidophosphonates IV.4 et un autre produit mais la quantité est négligeable.

IV.2.2 La synthèse de sulfamido-diphosphonates à reflux :

Après avoir les résultats précédents, nous avons pensé qu'il était nécessaire d'utiliser des conditions de réaction plus dure. Les mêmes réactifs et 2.5 équiv de NaOH sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h. La CCM montre l'apparition d'un mélange de produits avec un rendement meilleure (**Schéma IV.6**). Les résultats illustrés dans le (**Tableau IV.5**).

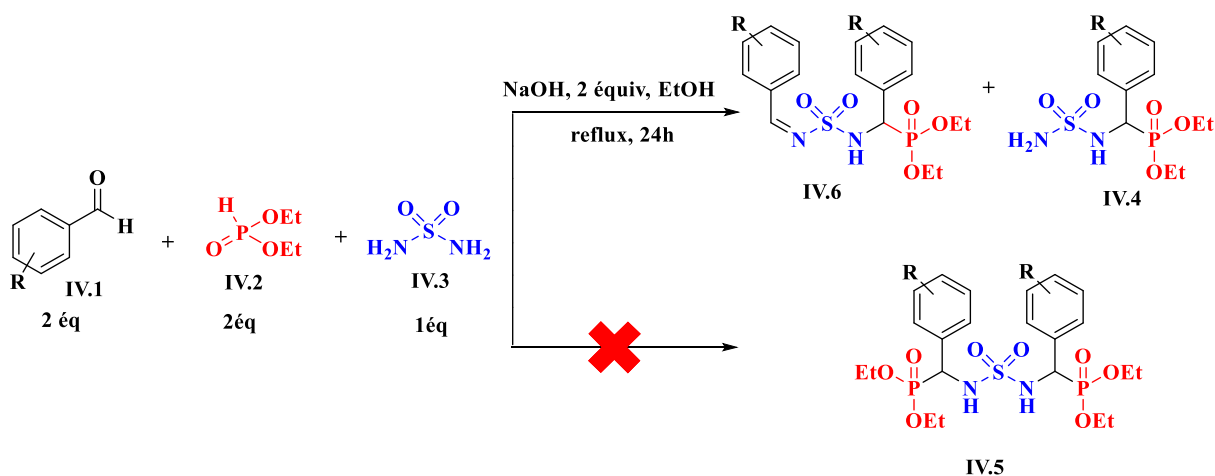


Schéma IV. 6 Synthèse de sulfamido-diphosphonates à reflux

Tableau IV. 5 Synthèse des dérivés des sulfamido-diphosphonates (IV.6.1- IV.6.2)

Entrée	Structures	Composés	Rendements ^a (%)	T _{fus} mesurées
1		IV.6.1	55	160-162
2		IV.6.2	60	158-160

^a Rendements en produits purs

IV.3 Elucidation structurale du composé IV.4.3 pris comme exemple représentatif :

Une analyse structurale du *diéthyl ((4fluorophenyl)(sulfamoylamino) méthyl) phosphonate*, pris comme exemple, a été menée. La structure du composé IV.4.3 est identifiée dans ce qui suit par

plusieurs techniques spectroscopiques usuelles dont IR, RMN (^1H , ^{13}C et ^{31}P). En parallèle, nous avons soumis ce composé à une étude structurale par DRX.

IV.3.1 Spectroscopie Infrarouge :

Le spectre IR présente les bandes d'absorption suivants : une bande vers à $3268.75\text{--}3216.57\text{ cm}^{-1}$ pour l'élongation de la liaison NH_2 et une bande tranchante à 3100 cm^{-1} pour l'élongation de la liaison NH . La présence du groupe sulfamide était apparente par de fortes absorptions à $1334.19\text{--}1144.86\text{ cm}^{-1}$ (élongation de la liaison SO_2) et $1233.51\text{--}1016.09\text{ cm}^{-1}$ qui correspondent de groupe phosphonate (élongation de la liaison P-O et P=O).

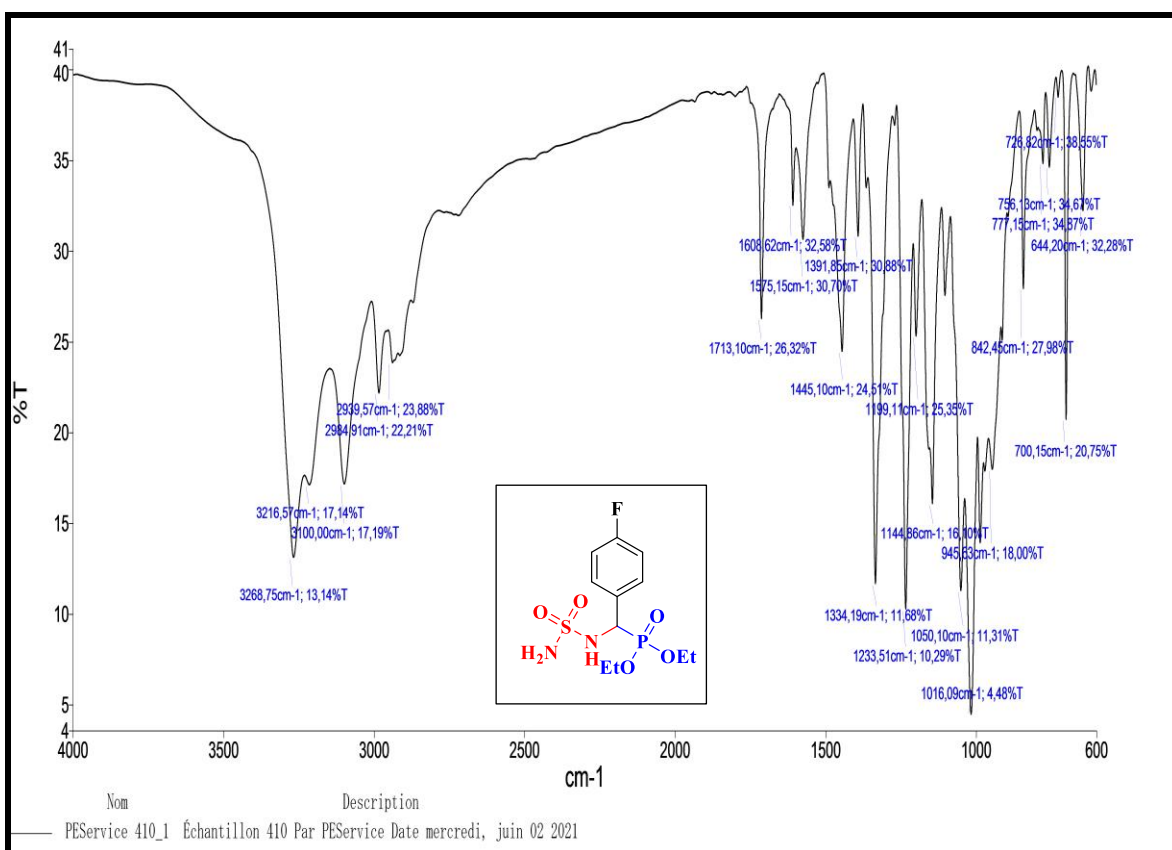


Figure IV. 2 Spectre IR du sulfamidophosphonate IV.4.3

IV.3.2 Résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN de proton a été enregistré dans le DMSO-d_6 . Le spectre RMN ^1H présente deux signaux sous forme d'un triplet à 1.08 ppm ($^3J_{\text{H-H}} 4.6\text{ Hz}$) et 1.22 ppm ($^3J_{\text{H-H}} 7\text{ Hz}$). Deux signaux multiplets à $3.67\text{--}3.99\text{ ppm}$ et $4.01\text{--}4.10\text{ ppm}$ attribués aux protons de deux groupe éthoxy $\text{H}_3\text{C-}$

CH₂-O- de phosphonate. La présence d'un dd confirme le proton de carbone asymétrique à 4.70 ppm avec une constante de couplage de $J_{1(H-H)}$ 6.6, $J_{2(Hc-p)}$ 16.2 Hz. Un signal singulier à 6.58 ppm attribués au groupe NH₂. Deux signaux supplémentaires qui apparaissent comme doublet et multiplets dans la gamme 7.38-7.39 (2H) et 7.48-7.51 (2H) correspondent aux hydrogènes aromatiques. De plus, le proton de groupe NH résonne sous forme d'un doublet à 7.77 ppm avec une constante de couplage 7.2 Hz.

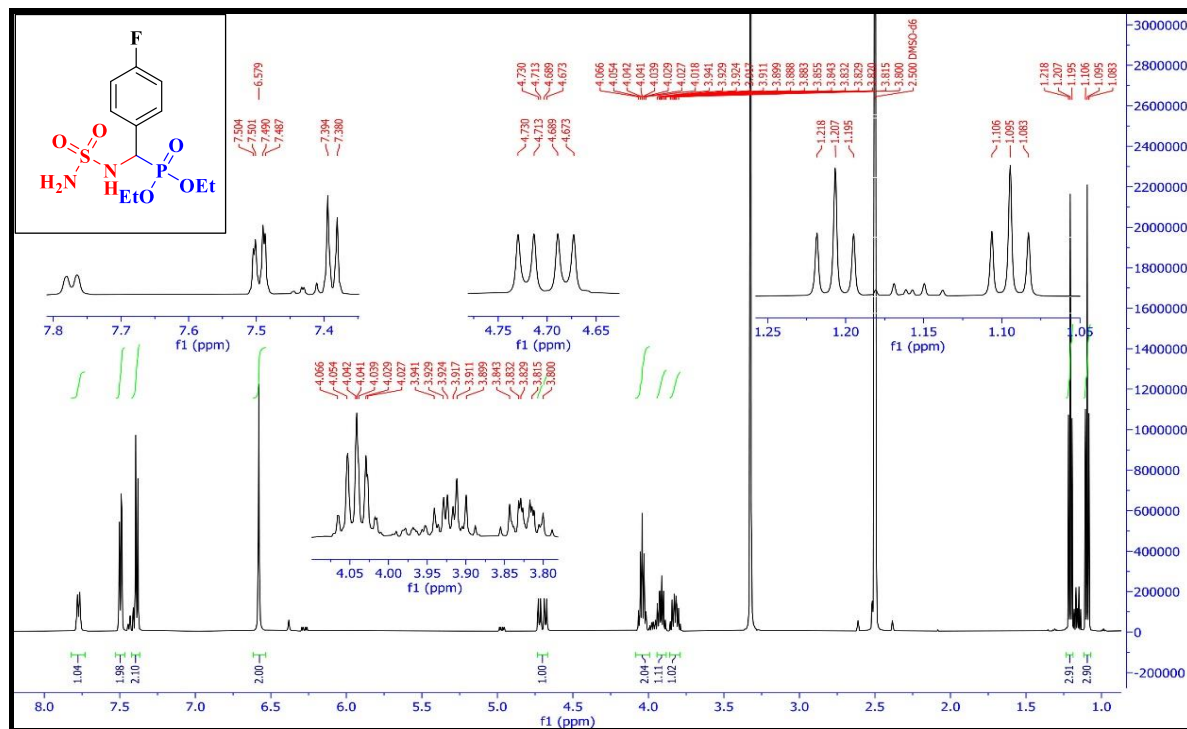


Figure IV. 3 Spectre RMN 1H du sulfamidophosphate IV.4.3

IV.3.3 Résonance magnétique nucléaire du carbone :

Dans le spectre de la RMN ¹³C, deux signaux sous forme d'un doublet résonnants dans la région aval à 16.5 ppm et 16.7 ppm attribué au carbone (CH₃) de groupe phosphonate. L'apparition d'un signal doublet dans la région 53.5-54.5 ppm avec un constante de couplage de 103.3 Hz qui attribuée aux carbone asymétrique (CH). Deux autre signaux doublet à 62.8 ppm ($^2J_{C-p}$ 4.7Hz) et 63.3 ppm ($^2J_{C-p}$ 4.7Hz) attribué au carbone (CH₂) de groupe phosphonate. Dans la région aromatique, les carbones aromatiques présentent un pic singulier à 128.2 ppm et deux pic doublets à 130.7 et 132.5 ppm avec des constantes de couplages caractéristiques de 4 Hz et 2.5 Hz. Un autre signal de pic singulier résonnant à 135.7 ppm appartient au carbone C-F.

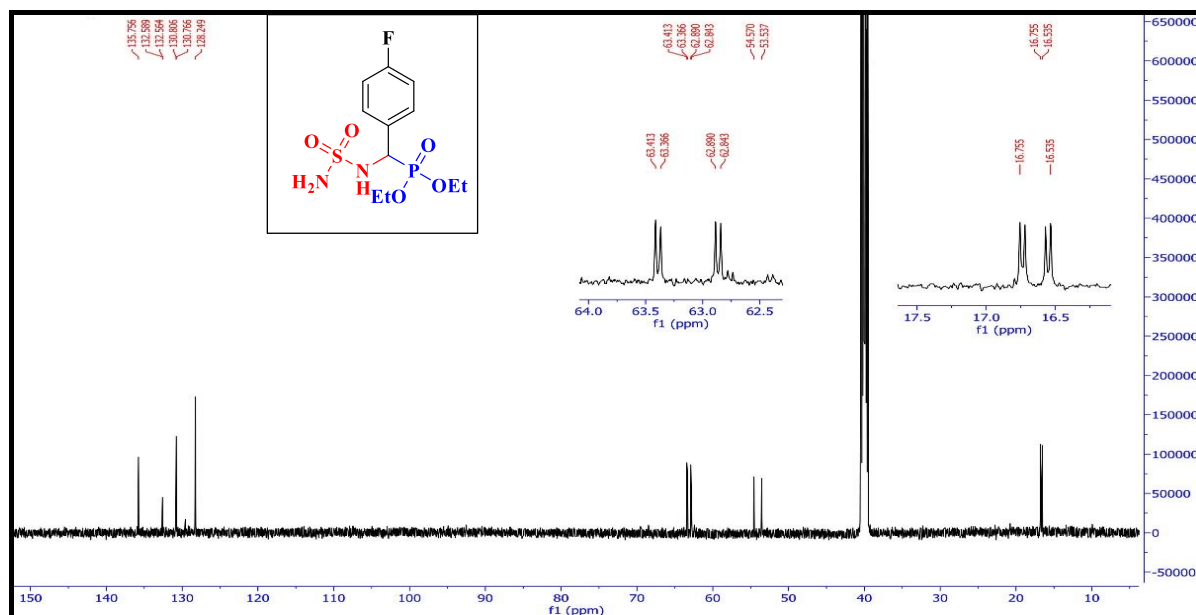


Figure IV. 4 Spectre RMN ^{13}C du sulfamidophosphate IV.4.3

IV.3.4 Résonance magnétique nucléaire du phosphore :

Dans le spectre de la RMN ^{31}P , un signal sous forme d'un doublet à 22.19 ppm avec un constante de couplage $J_{\text{P-F}}=0.36$ Hz, indique que le produit contient un atome de phosphore couplé avec l'atome de fluore.

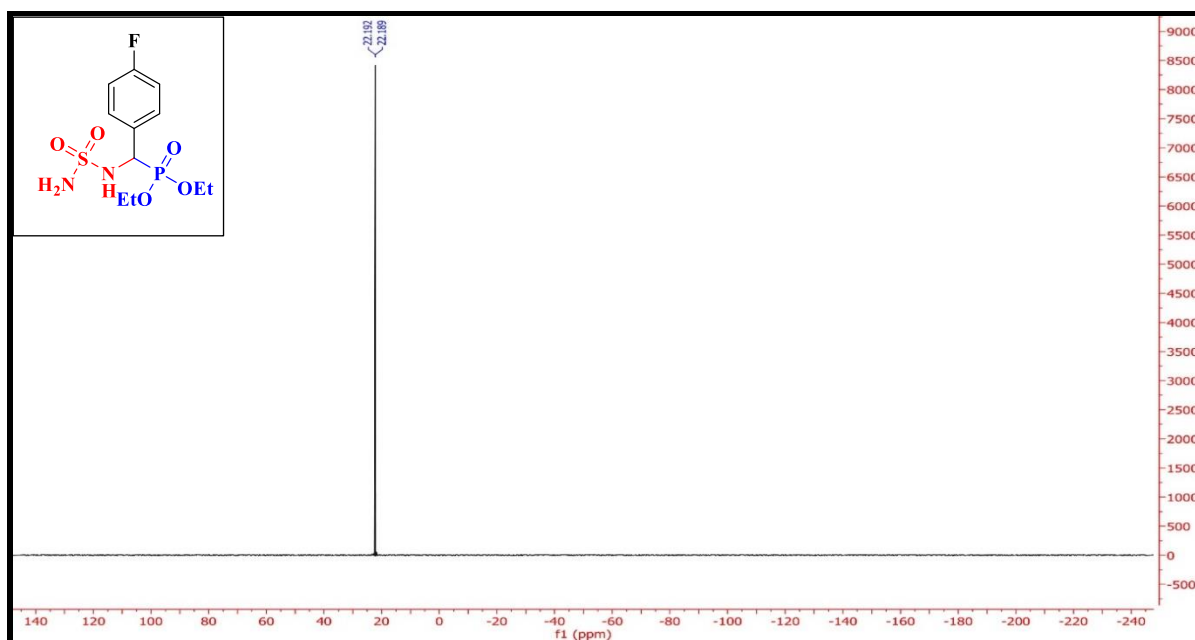


Figure IV.5 Spectre RMN ^{31}P du sulfamidophosphate IV.4.3

IV.3.5 Résonance magnétique nucléaire du fluor :

Dans le spectre de RMN ^{19}F , un signal sous forme de doublet à -117.39 ppm avec un constante de couplage de 5.1Hz, indique que le produit contient un atome de fluor coupler avec l'atome de phosphore.

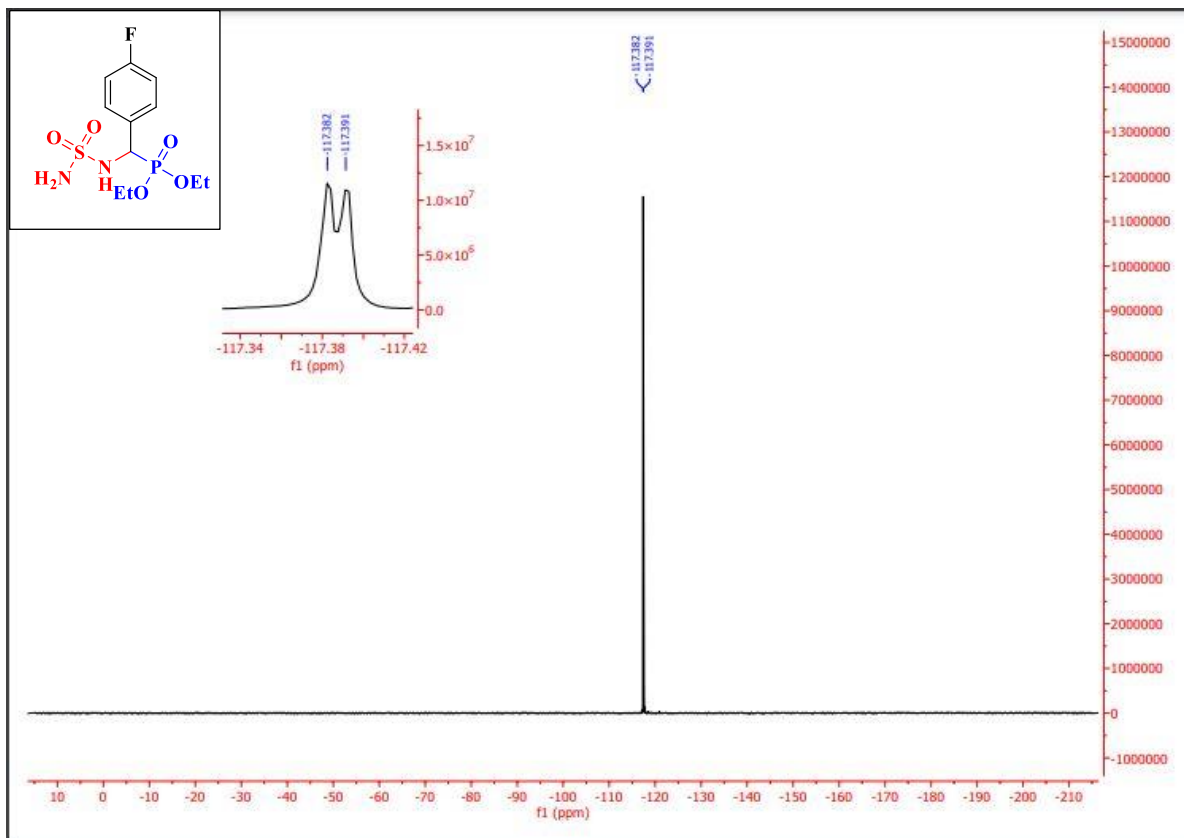


Figure IV. 6 Spectre RMN ^{19}F du sulfamidophosphate IV.4.3

IV.3.6 Etude cristallographique du composé IV.4.3:

La structure du composé *diéthyl ((4fluorophenyl)(sulfamoylamino) méthyl) phosphonate* a été confirmée également par diffraction des rayons X réalisée en collaboration avec la Faculté des Sciences de Saint-Jérôme à l'Université Aix-Marseille. L'ORTEP de cette molécule IV.4.3 est présenté sur la (Figure IV.7).

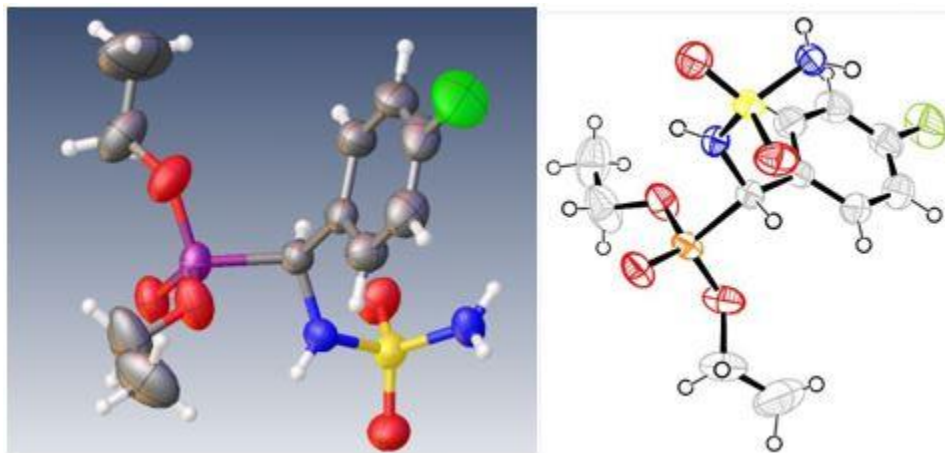


Figure IV. 7 L'ORTEP de molécule IV.4.3

Les données structurales ont été collectées à 295 K sur un diffractomètre Olex2[261]. SuperNova, Dual, AtlasS2 équipée d'un détecteur CCD (radiation monochromatique CuK α = 0.71073 Å). Les données cristallographiques sont réunies dans les tableaux IV.6 et IV.7. Les structures cristallines ont été résolues par une méthode directe avec SHELXT[262], un affinement anisotrope a été effectué sur ces atomes non-H en utilisant SHELXS[263], et une minimisation des moindres carrés sur la procédure F2 en utilisant la matrice complète. Ces étapes d'affinement ont été réalisées à l'intérieur de la suite logicielle WinGX, qui est un outil couramment utilisé pour préparer les données cristallographiques en vue de leur publication. Les atomes d'hydrogène ont également été placés aux positions calculées et ont été contraints de suivre les positions de leurs atomes parents dans la structure. Cette approche rigoureuse permet d'obtenir une description précise de la structure cristalline étudiée (Tableau IV.6).

Tableau IV. 6 Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Formule chimique	C ₁₁ H ₁₈ FN ₂ O ₅ PS	Absorption correction	Multi-scan
Masse molaire	340.30	Diffractomètre	SuperNova, Dual, Cu at home/near, AtlasS2
Système cristallin	Monoclinic	Réflexions mesurées	23383
Groupe d'espace	C2/c	Réflexions indépendantes	3168 [R _{int} = 0.0261, R _{sigma} = 0.0129]

Temperature (K)	295	Réflexions avec $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0.0454$, $wR_2 = 0.1317$
Paramètres de maille	$a = 23.9350(3) \text{ \AA}$ $b = 8.91750(10) \text{ \AA}$ $c = 15.1022(2) \text{ \AA}$ $\beta = 96.1140(10)^\circ$	Réflexions enregistrées	$R_1 = 0.0467$, $wR_2 = 0.1334$
Volume	$3205.08(7) \text{ \AA}^3$	Domaine de θ	$\theta_{\min} = 7.43^\circ$, $\theta_{\max} = 145.868^\circ$
Z	8	Nombre de paramètres	3168/0/193
Densité calculée	1.410 g/cm^3	Δ/ρ_{\min}	-0.45 e \AA^{-3}
Longueur d'onde Cu $K\alpha$	0.71073 \AA	Δ/ρ_{\max}	0.40 e \AA^{-3}
Dimensions du cristal	$0.2 \times 0.08 \times 0.06 \text{ mm}^3$	Code CCDC	2145470

L'empilement cristallin du composé **IV.4.3** peut être décrit comme deux couches parallèles alternées au plan (001) le long de l'axe c (**Figure IV.8**), qui sont connectées par des liaisons hydrogène N-H...O et C-H...O (**Tableau IV.7**). La structure cristalline est également soutenue par des interactions intermoléculaires de type Cg-Cg (empilement π - π) entre les cycles phényles. La distance centroïde-centroïde est estimée à $4,1002(1) \text{ \AA}$. Toutes ces interactions relient les composants entre eux et renforcent la cohésion de la structure.

Tableau IV. 7 Distances en (\AA) et les angles en ($^\circ$) des liaisons hydrogène pour le composé **IV.4.3**

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
N1—H1...O5 (i)	0.8600	2.3100	2.9202 (1)	128.00
N2—H2A...O1 (ii)	0.8600	2.0300	2.8668 (1)	163.00
N2—H2B...O1 (i)	0.8600	2.3400	2.9212 (1)	125.00
C1—H1A...O5	0.9800	2.4500	2.9336 (1)	110.00

Symmetrie : (i) $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $x, -y, z-1/2$.

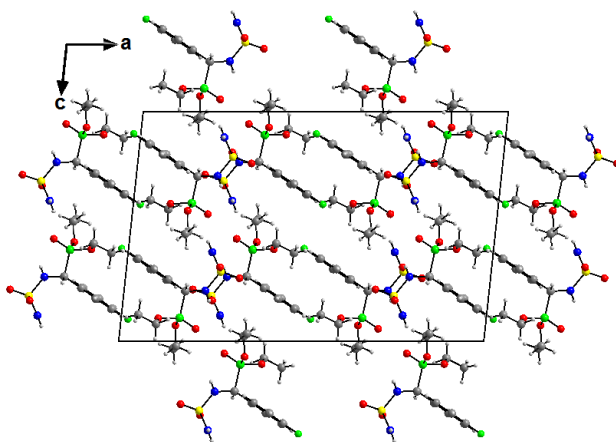


Figure IV. 8 Diagramme d'empilement du composé **IV.4.3**

IV.4 Évaluation de l'activité biologique :

IV.4.1 Tests antimicrobiens :

➤ **Méthode 1 : synergie entre l'antibiotique et les produits synthétisés**

Les bactéries résistantes aux carbapénèmes posent une grave menace pour la santé publique, et les bactéries productrices de carbapénémases sont particulièrement préoccupantes en raison de leur capacité à décomposer les carbapénèmes, qui sont souvent les antibiotiques de dernier recours pour traiter les infections causées par des bactéries multirésistantes. Comme le montrent les résultats, les différentes carbapénémases ont une sensibilité variable aux différents inhibiteurs. Par exemple, la carbapénémase VIM a été efficacement inhibée par plusieurs inhibiteurs, tandis que la carbapénémase KPC-3 n'a été affectée par aucun des inhibiteurs testés. Ces résultats soulignent l'importance de rechercher de nouveaux inhibiteurs capables de cibler efficacement différents types de carbapénémases.

Le développement de nouveaux inhibiteurs de carbapénémases pourrait conduire à la création d'options de traitement plus efficaces pour les infections causées par des bactéries productrices de carbapénémases. En inhibant l'activité des carbapénémases, ces inhibiteurs pourraient augmenter l'efficacité des antibiotiques existants, réduisant ainsi le besoin de médicaments plus toxiques et plus coûteux. En outre, l'utilisation d'inhibiteurs de carbapénémases pourrait contribuer à réduire la propagation des bactéries productrices de carbapénémases, qui peut être difficile à contrôler en raison de leur résistance à plusieurs antibiotiques.

Cependant, le développement de nouveaux inhibiteurs est une tâche complexe et difficile, car elle nécessite une compréhension détaillée du mécanisme d'action des carbapénémases et la capacité de concevoir des molécules capables de cibler efficacement ces enzymes. Néanmoins, les avantages potentiels de ces inhibiteurs en font un domaine de recherche important, et les efforts continus dans ce domaine pourraient conduire à la découverte de nouveaux médicaments qui pourraient sauver des vies et réduire le fardeau de la résistance aux antimicrobiens.

Ce tableau montre les résultats des tests d'efficacité de différents inhibiteurs (IV.4.1- IV.4.12) combinés à la méropénème pour inhiber l'activité de trois types de carbapénémases différents : VIM, OXA-48 et KPC-3. Le diamètre de la zone d'inhibition de la méropénème seule et en association avec les inhibiteurs à une concentration de 100 µg/ml est indiqué pour chaque type de carbapénémase.

Tableau IV. 8 Résultat de la synergie entre la méropénème et les inhibiteurs synthétisés

Concentrations µg/ml	Carbapénèmes VIM	Carbapénèmes OXA-48	Carbapénèmes KPC-3
MEM	6	12	16
IV.4.1 +MEM	11	9	0
IV.4.2+MEM	12	18	-5
IV.4.3+MEM	14	16	-5
IV.4.4+MEM	17	7	0
IV.4.5+MEM	15	6	0
IV.4.6+MEM	17	12	-2
IV.4.7+MEM	13	12	-1
IV.4.8+MEM	16	8	0
IV.4.9+MEM	12	10	-4
IV.4.10+MEM	18	11	-10
IV.4.11+MEM	10	14	-2

Pour la carbapénémase VIM, la combinaison de la meropenem avec la plupart des inhibiteurs **IV.4.1, IV.4.3, IV.4.4, IV.4.5, IV.4.6, IV.4.7, IV.4.8, IV.4.10** a entraîné un diamètre de zone d'inhibition plus important que la meropenem seule, ce qui indique que ces inhibiteurs sont

efficaces pour inhiber l'activité de cette carbapénémase. Cependant, la combinaison avec **IV.4.1** et **IV.4.11** a entraîné un diamètre plus petit, ce qui indique que ces inhibiteurs peuvent ne pas être efficaces contre VIM.

Pour la carbapénémase OXA-48, la combinaison avec **IV.4.2** a entraîné un diamètre de zone d'inhibition plus important que la meropenem seule, ce qui indique que cet inhibiteur est efficace contre cette carbapénémase. Les autres inhibiteurs n'ont eu aucun effet **IV.4.3**, **IV.4.6**, **IV.4.7** et **IV.4.11** ou ont réduit le diamètre **IV.4.1**, **IV.4.4**, **IV.4.5**, **IV.4.8**, **IV.4.9**, **IV.4.10**.

Pour la carbapénémase KPC-3, aucun des inhibiteurs n'a eu d'effet positif, car toutes les combinaisons ont entraîné un diamètre plus petit que la meropenem seule. Cela indique que ces inhibiteurs peuvent ne pas être efficaces contre KPC-3.

Globalement, les résultats suggèrent que l'efficacité des inhibiteurs varie en fonction du type de carbapénémase ciblé. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le mécanisme d'action de ces inhibiteurs et leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques pour les bactéries productrices de carbapénémases.

➤ **Méthode 2 : Concentration minimale inhibitrice (CMI)**

Les études sur la sensibilité aux agents antibactériens présentent une importance cruciale dans le contexte de la microbiologie et de la recherche médicale. Parmi les méthodologies prédominantes pour démontrer l'efficacité d'un agent antimicrobien, le test de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) occupe une place essentielle. Ce protocole joue un rôle nécessaire dans la détermination de la concentration minimale à laquelle un composé donné est capable d'inhiber la croissance bactérienne. Durant cette analyse, diverses concentrations du composé sont exposées à des souches bactériennes ciblées, permettant ainsi de préciser la concentration minimale requise pour éviter la multiplication des micro-organismes. Cette approche fournit une évaluation approfondie de l'activité antibactérienne d'une substance, générant des données cruciales pour guider le développement de nouvelles entités thérapeutiques et contribuer à la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

Tableau IV. 9 Résultats des tests de CMI

Souches bactériennes	IV.4.1	IV.4.2	IV.4.3	IV.4.4	IV.4.5	IV.4.6	IV.4.7	IV.4.8	IV.4.9	IV.4.10	IV.4.11
<i>Entérocoque Fécalis</i>	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>S.aureus ATCC</i>	>256	>256	64	32	>256	>256	4	>256	>256	>256	>256
<i>E. coli produisant des BLSE de CTX-M-14</i>	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	16	>256	>256	32
<i>Salmonelle Mbandaka</i>	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>E.coli Sensible</i>	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	8	4	>256
<i>K. pneumoniae Produire le Carbapénémase KPC-3</i>	>256	>256	2	>256	32	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>E. coli produisant la carbapénémase OXA-48</i>	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	16	>256	8
<i>E. coli produisant la carbapénémase NDM</i>	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	16	>256	>256
<i>E. coli produisant la carbapénémase VIM</i>	>256	>256	>256	>256	4	>256	64	>256	>256	>256	32

Le tableau montre les résultats des tests de CMI pour différentes souches avec différents inhibiteurs. Plus la CMI est basse, plus l'activité d'inhibition est forte. Les résultats indiquent que l'activité des inhibiteurs varie en fonction des souches bactériennes.

Pour *Enterococcus faecalis*, tous les inhibiteurs avaient une CMI >256, indiquant qu'ils n'étaient pas efficaces pour inhiber la croissance de cette bactérie. Pour *S. aureus ATCC*, **IV.4.7** avait la CMI la plus basse 4, indiquant la plus forte activité inhibitrice contre cette bactérie. **IV.4.3** et **IV.4.4**

avaient également des CMI relativement basses 64 et 32 respectivement, indiquant une activité inhibitrice modérée. Pour *E. coli* produisant l'ESBL CTX-M-14, **IV.4.8** avait la CMI la plus basse 16, indiquant la plus forte activité inhibitrice contre cette bactérie. Les autres inhibiteurs avaient également des CMI relativement basses inférieures à 256, indiquant une activité inhibitrice modérée. Pour *Salmonella Mbandaka*, tous les inhibiteurs avaient une CMI >256, indiquant qu'ils n'étaient pas efficaces pour inhiber la croissance de cette bactérie. Pour *E. coli* sensible, **IV.4.9** et **IV.4.10** avaient les CMI les plus basses 4 et 8, indiquant la plus forte activité inhibitrice contre cette bactérie. Les autres avaient également des CMI relativement basses inférieures à 256, indiquant une activité inhibitrice modérée. Pour *K. pneumoniae* produisant la carbapénémase KPC-3, **IV.4.3** et **IV.4.5** avaient les CMI les plus basses 2 et 32, indiquant la plus forte activité inhibitrice contre cette bactérie. Les autres avaient également des CMI relativement basses inférieures à 256, indiquant une activité inhibitrice modérée. Pour *E. coli* produisant la carbapénémase OXA-48 et NDM, tous les inhibiteurs avaient une CMI >256, indiquant qu'ils n'étaient pas efficaces pour inhiber la croissance de ces bactéries. Pour *E. coli* produisant la carbapénémase VIM, 4f avait la CMI la plus basse 4, indiquant la plus forte activité inhibitrice contre cette bactérie. Les autres avaient également des CMI relativement basses inférieures à 256, indiquant une activité inhibitrice modérée.

Les résultats des tests de CMI démontrent l'importance de continuer à rechercher de nouveaux antibiotiques, car l'activité des inhibiteurs varie en fonction des souches bactériennes et certains inhibiteurs sont plus efficaces que d'autres pour inhiber la croissance de certaines souches bactériennes. Par exemple, **IV.4.7** a montré la plus forte activité inhibitrice contre *S. aureus* ATCC, tandis que **IV.4.8** a montré la plus forte activité inhibitrice contre *E. coli* produisant l'ESBL CTX-M-14, et **IV.4.3** a montré la plus forte activité inhibitrice contre *K. pneumoniae* produisant la carbapénémase KPC-3. Cependant, aucun des inhibiteurs n'a été efficace pour inhiber la croissance d'*Enterococcus faecalis* et de *Salmonella Mbandaka*, et aucun des inhibiteurs n'a été efficace contre *E. coli* produisant la carbapénémase OXA-48 et NDM.

Ces résultats soulignent l'urgent besoin de développer de nouveaux antibiotiques pour lutter contre la menace croissante de la résistance aux antibiotiques. La résistance bactérienne aux antibiotiques est une crise mondiale de santé qui menace d'anéantir les progrès réalisés en médecine moderne, rendant les chirurgies de routine et les infections courantes à nouveau mortelles. À mesure que les bactéries continuent d'évoluer et de développer une résistance aux antibiotiques existants, le

développement de nouveaux antibiotiques capables de traiter efficacement ces souches résistantes devient de plus en plus important.

En outre, les résultats de cette étude suggèrent que le développement de nouveaux antibiotiques doit être adapté aux souches bactériennes et aux types de résistance spécifiques. Par exemple, l'inhibiteur le plus efficace contre *K. pneumoniae* produisant la carbapénémase KPC-3 était **IV.4.3**, tandis que l'inhibiteur le plus efficace contre *E. coli* produisant la carbapénémase VIM était **IV.4.7**. Par conséquent, le développement de nouveaux antibiotiques doit prendre en compte les mécanismes spécifiques de résistance exposés par différentes souches bactériennes et cibler ces mécanismes en conséquence.

En conclusion, les résultats de cette étude soulignent l'importance de continuer à rechercher de nouveaux antibiotiques pour lutter contre la menace croissante de la résistance aux antibiotiques. Ces nouveaux antibiotiques doivent être adaptés aux souches bactériennes et aux types de résistance spécifiques afin de traiter et de contrôler efficacement les infections bactériennes. Sans le développement de nouveaux antibiotiques, nous risquons de perdre notre capacité à traiter efficacement même les infections bactériennes courantes, avec des conséquences potentiellement dévastatrices pour la santé publique.

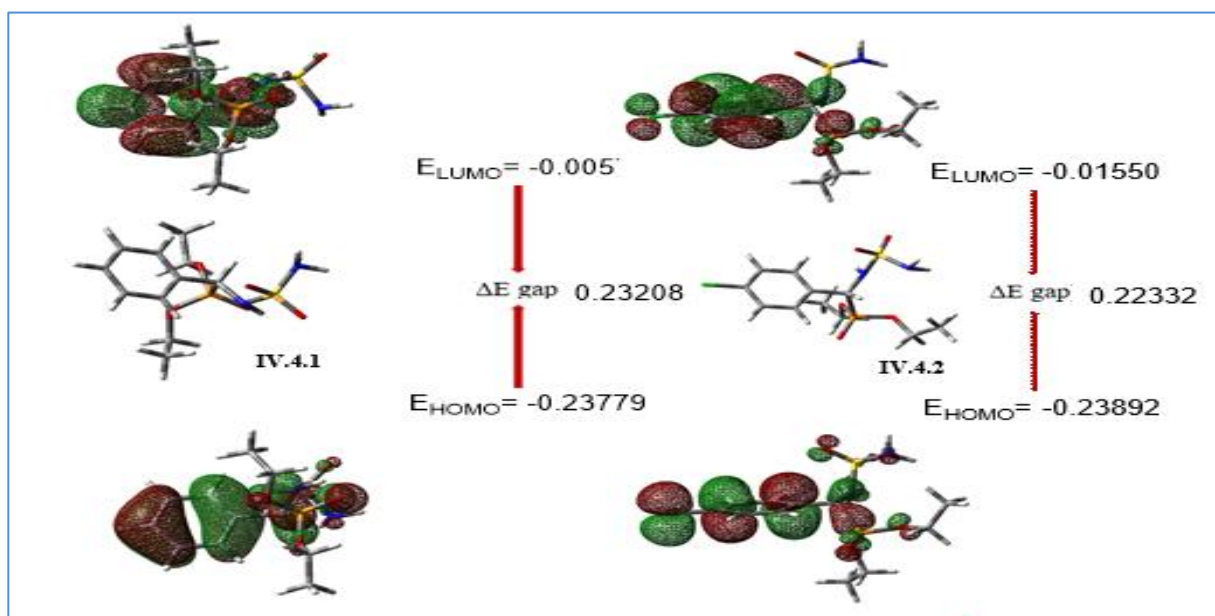
IV.5 Études théoriques

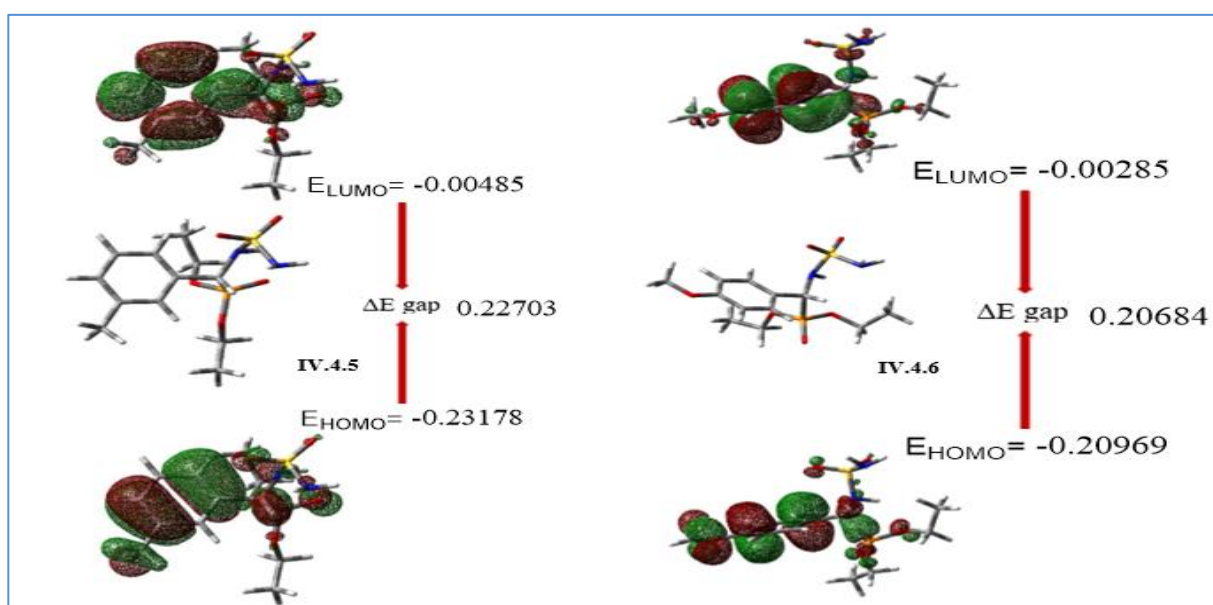
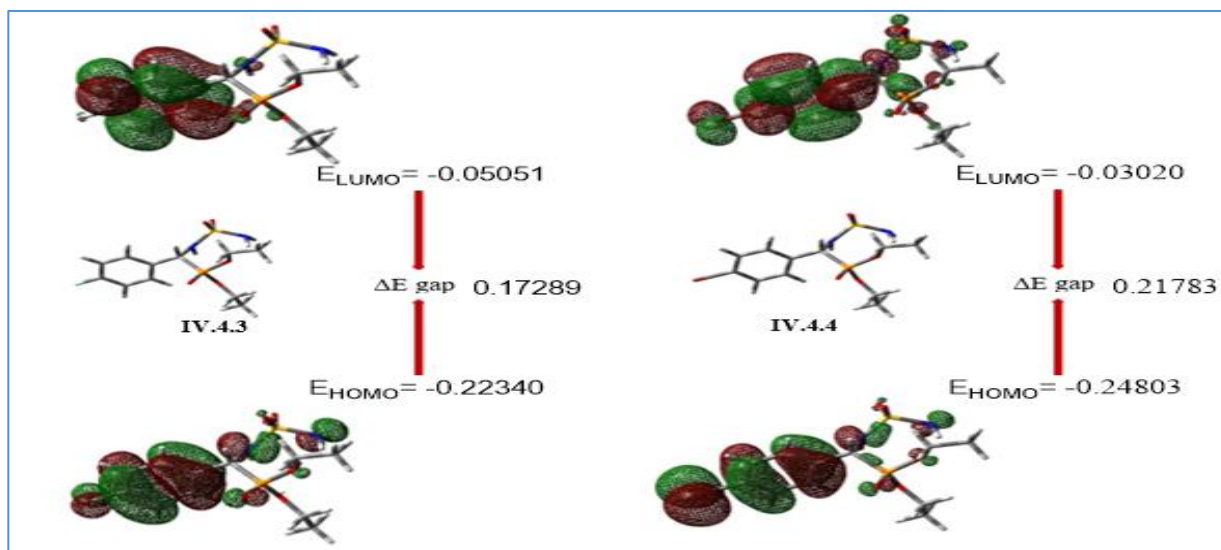
IV.5.1 Détails informatiques

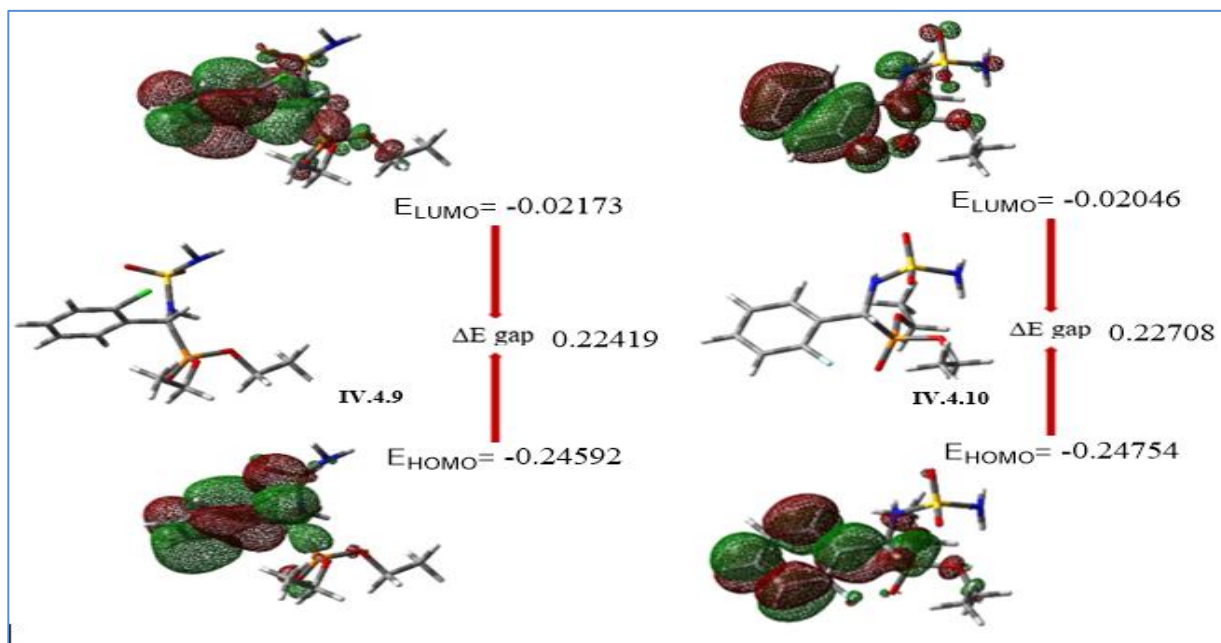
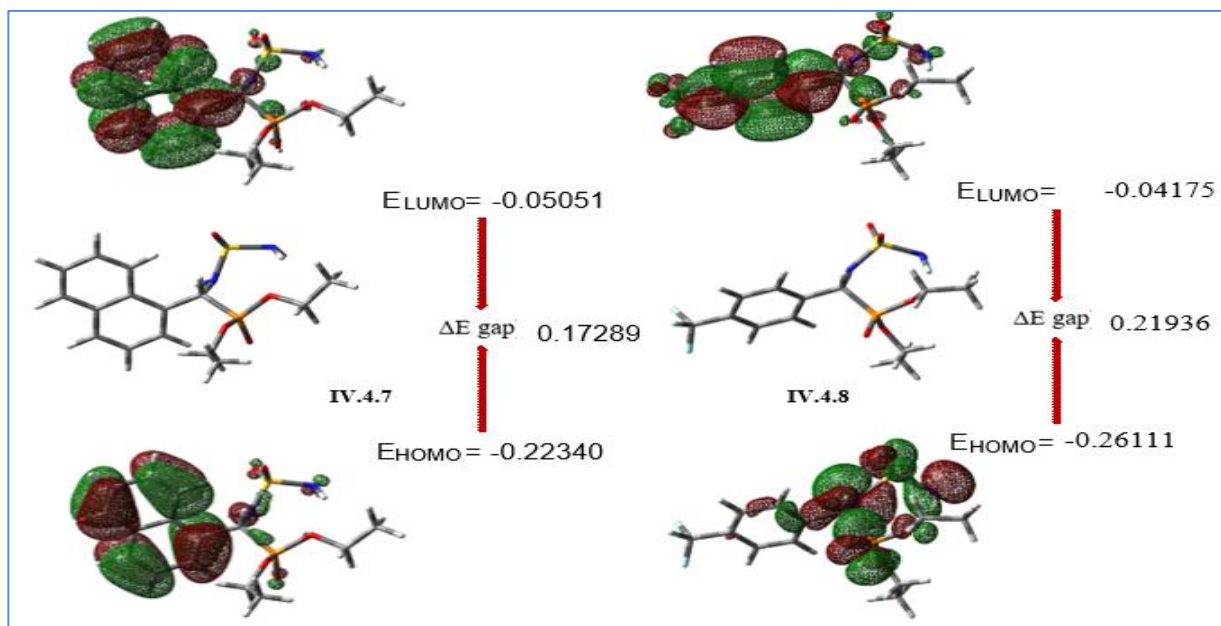
L'objectif de cette étude était d'améliorer la compréhension des propriétés des composés identifiés et d'évaluer leur potentiel en tant que candidats viables pour des applications pharmaceutiques. Pour ce faire, toute une gamme de méthodes informatiques, y compris le docking moléculaire, la simulation dynamique moléculaire et l'analyse ADMET, a été utilisée. Cela a permis d'établir une corrélation entre la réactivité, la sélectivité et leur évaluation biologique des composés choisis, et d'anticiper les interactions entre les médicaments et leurs récepteurs cibles, englobant la liaison d'un ligand et d'une protéine dans un état lié. De plus, cette étude évalue la probabilité que nos extraits progressent avec succès à travers les essais cliniques.

IV.5.2 Relation structure-activité

L'identification de divers descripteurs de la réactivité moléculaire, des propriétés électroniques et des transitions moléculaires à l'aide de l'analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO) est l'une des méthodes les plus fiables. De plus, une analyse des FMO a été réalisée pour inspecter l'effet des paramètres structuraux sur l'évaluation biologique. L'orbite moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'orbite moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) jouent un rôle crucial pour démontrer l'énergie d'ionisation ($I = -E_{\text{HOMO}}$) et l'énergie d'affinité ($A = -E_{\text{LUMO}}$), ainsi que leur relation avec la capacité et l'acceptabilité de don d'électrons. La distribution de la charge des niveaux (HOMO) et (LUMO) des dérivés de sulfamidophosphonates titrés a été régénérée après optimisation à l'aide de la méthode DFT à B3LYP en conjonction avec une base 6-31G (d,p) en phase gazeuse. Le niveau HOMO visualisé était principalement localisé sur le groupe phosphonate. Cette partie pourrait bien agir comme un centre nucléophile avec la cible biologique. Le niveau LUMO était largement délocalisé sur les oxygènes du groupement sulfone, cette partie peut être considérée comme un centre électrophilique. Ces résultats sont présentés dans la (Figure IV.9).







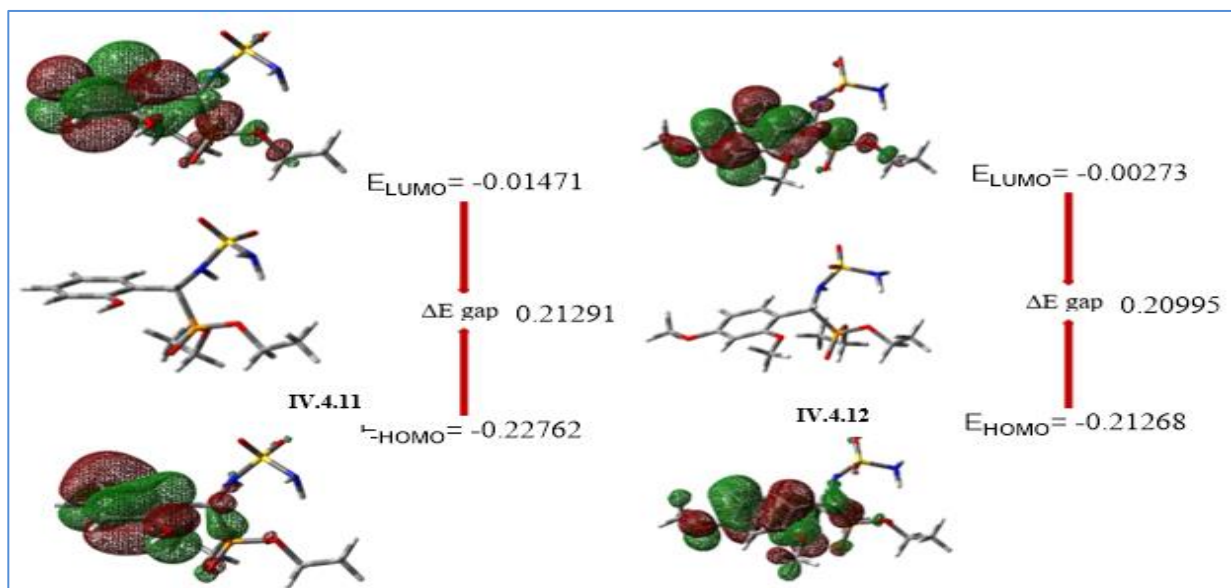


Figure IV. 9 Structure optimisée par la méthode DFT/B3LYP/6-31G (d,p), niveau d'énergie de EHOMO, ELUMO, et ΔE -gap pour tous les composés synthétisés.

L'un des indices les plus importants mentionnés dans la littérature est l'énergie de bande interdite (Gap). Elle est exprimée comme la différence entre l'énergie d'EHOMO et ELUMO et influence significativement le transfert de charge intermoléculaire de l'HOMO au LUMO, établissant finalement l'affinité des molécules avec la cible biologique. C'est un descripteur de réactivité, une valeur élevée de l'énergie de bande interdite indique que le ligand est moins polarisable, plus stable et moins réactif. Le **Tableau IV.10** résume tous les résultats de l'énergie de bande interdite, de l'énergie totale, du moment dipolaire total (μ_{total}), ainsi que de la polarisabilité linéaire (α_{TOT}).

Tableau IV. 1 Paramètres calculés pour tous les composés synthétisés

Molécules Descripteurs						
	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{gap} (eV)	E (u.a)	μ (D)	α_{TOT} (Bhor ³)
IV.4.1	-0.23779	-0.00571	0.2320	-1655.801	4.8180	174.5987
IV.4.2	-0.23892	-0.01550	0.2233	-2115.3944	5.9380	188.8695
IV.4.3	-0.2512	-0.0221	0.2290	-1755.0336	5.2059	177.2271
IV.4.4	-0.24803	-0.03020	0.2178	-4226.9047	5.4080	198.4747
IV.4.5	-0.23178	-0.00485	0.2270	-1695.1218	5.0190	187.2976
IV.4.6	-0.20969	-0.0028	0.2068	-1770.3244	2.7446	194.6478

IV.4.7	-0.22340	-0.05051	0.1728	-1809.4475	5.0864	221.3203
IV.4.8	-0.2611	-0.0417	0.2193	-1992.8372	5.8973	189.8389
IV.4.9	-0.24592	-0.02173	0.2241	-2115.3913	4.7778	184.9881
IV.4.10	-0.2475	-0.0204	0.2270	1755.0342	5.5676	175.6925
IV.4.11	-0.2276	-0.0147	0.2129	-1731.0192	6.3875	179.9801
IV.4.12	-0.2126	-0.0027	0.2099	-1884.8517	6.5030	212.2416

Comme le montre le (Tableau IV.10), le composé IV.4.1 est plus stable et moins polarisable. En conséquence, ce composé a été considéré comme moins réactif en raison de sa valeur d'énergie de bande interdite plus élevée ($\Delta E_{\text{gap}}=0,2320$ eV) et de sa plus petite polarisabilité linéaire ($\alpha_{\text{TOT}}=174,598780$ Bhor³). La polarité des molécules est décrite par les descripteurs du moment dipolaire (μ). En général, les molécules polaires se dissocient davantage que les molécules non polaires. La valeur de (μ) confirme que le composé IV.4.12 se dissocie fortement parmi tous les dérivés de sulfamidophosphonates en raison de son moment dipolaire (μ) le plus élevé (6,5030 D). Ainsi, les valeurs de l'énergie d'ionisation et de l'énergie d'affinité sont également utilisées dans le cadre de la Théorie Fonctionnelle de la Densité Conceptuelle (C-DFT) pour décrire les principaux indices de réactivité tels que : la dureté chimique $\eta = (I-A)/2$, la souplesse chimique $\sigma = 1/\eta$, le potentiel chimique $\mu = -(I+A)/2$, l'électronégativité $\chi = (I+A)/2$, l'électrophilicité $\omega = \mu^2/2\eta$, la nucléophilicité $\xi = 1/\omega$, et la charge électronique maximale $\Delta N_{\text{max}} = (I-A)/(I+A)$.

Tableau IV. 2 Valeurs calculées des descripteurs globaux de réactivité pour tous les composés synthétisés

Descripteurs Globale							
	η (eV)	σ (eV ⁻¹)	μ (eV)	χ (eV)	ω	ξ	(ΔN_{max})
IV.4.1	0.11604	8.6177	-0.11604	0.1217	0.0638	15.6566	0.4765
IV.4.2	0.1117	8.9517	-0.1117	0.1272	0.0558	17.9035	0.4390
IV.4.3	0.11452	8.73209	-0.11452	0.1367	0.0572	17.4641	0.4188
IV.4.4	0.1089	9.1814	-0.1089	0.1391	0.0544	18.3637	0.3914
IV.4.5	0.1135	8.8094	-0.1135	0.1182	0.0557	17.9341	0.7499
IV.4.6	0.1034	9.6693	-0.1034	0.1062	0.0517	19.3386	0.4865

IV.4.7	0.0864	11.5680	-0.0864	0.1369	0.0432	23.1374	0.50000
IV.4.8	0.1096	9.1174	-0.1096	0.1514	0.0548	18.23486	0.36214
IV.4.9	0.11209	8.92100	-0.11209	0.1338	0.0560	17.8428	0.4188
IV.4.10	0.1135	8.8074	-0.1135	0.1340	0.0567	17.6149	0.4236
IV.4.11	0.1064	9.3936	-0.1064	0.1211	0.0532	18.7881	0.4392
IV.4.12	0.1049	9.5260	-0.1049	0.1077	0.0524	19.0530	0.4873

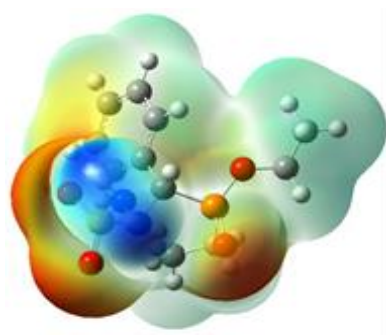
D'autre part, la dureté chimique (η) et la souplesse (σ) peuvent également être une manière de mesurer la réactivité chimique des molécules. Les composés présentant de grandes valeurs de ΔE_{gap} sont considérés comme durs, tandis que ceux ayant des valeurs de ΔE_{gap} plus faibles sont considérés comme des molécules souples. Une valeur de ΔE_{gap} plus faible signifie automatiquement de faibles énergies d'excitation vers le manège des états excités.

Ainsi, les molécules dures, avec une grande bande interdite, seront moins polarisables que les molécules souples. L'énergie ΔE_{gap} relativement plus élevée décrit que le composé **IV.4.11** est une molécule chimiquement dure.

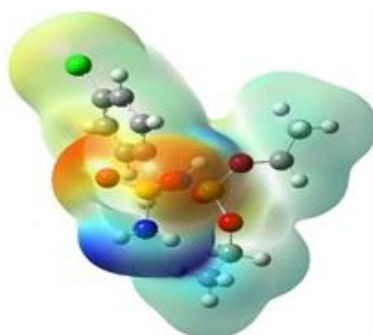
La valeur de l'électronegativité (χ) peut indiquer si la molécule est un acide de Lewis ou une base. De petites valeurs de χ caractérisent les bases, tandis que de grandes valeurs de χ sont associées aux acides. Comme le montre le **Tableau IV.11**, le composé **IV.4.7** en question peut être considéré comme un acide de Lewis [0.15143].

Selon la classification rapportée par Domingo et al., le caractère électrophile de tout composé est déterminé par l'indice d'électrophilicité comme suit : fort ($\omega > 1,50$ eV), modéré ($1,50 > \omega > 0,80$ eV) et marginal ($\omega < 0,80$ eV). De plus, le caractère nucléophile est classé comme fort ($\xi > 3,00$ eV), modéré ($3,00 > \xi > 2,00$ eV) et marginal ($\xi < 2,00$ eV). Selon cette classification, le composé **4g** est un nucléophile fort et un électrophile marginal ($\xi = 23,1374$ eV, $\omega = 0,0432$ eV). La quantité maximale de charge électronique ΔN_{max} acquise de l'environnement (donneur) par un inhibiteur (accepteur) est un nouvel indice de réactivité mesurant la stabilisation dans l'énergie du complexe. Comme le montre le **Tableau IV.11**, le composé **IV.4.6** présente le plus grand ΔN_{max} (0,5000) parmi tous les composés, ce qui indique que ce composé favorise le transfert de charge et l'échange de densité électronique pour augmenter la réactivité.

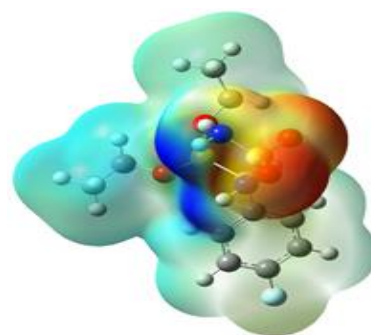
La distribution de charge et la polarisation, ainsi que la capacité de liaison hydrogène et la réactivité du système moléculaire, ont été explorées par le potentiel électrostatique moléculaire. Il éclaire également toutes les informations sur les attaques électrophiles et nucléophiles du composé en question sur la cible biologique. Les différentes couleurs sur le graphique du potentiel électrostatique moléculaire correspondent aux différentes valeurs du potentiel électrostatique. La couleur rouge signifie la région nucléophile, tandis que la bleue indique la région électrophile. Il est clair que, dans tous les composés rapportés, la région électrophile se situe principalement sur les groupes carbonyle. Pendant ce temps, les sites de la région nucléophile sont principalement localisés sur les groupes amine. Ces sites électrophiles et nucléophiles ont formé des interactions non liantes (en particulier des liaisons hydrogène) dans les complexes ligand-protéine tout au long de la simulation de docking moléculaire.



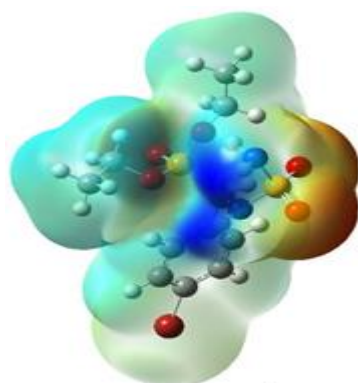
IV.4.1



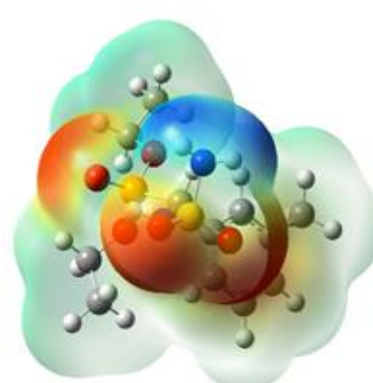
IV.4.2



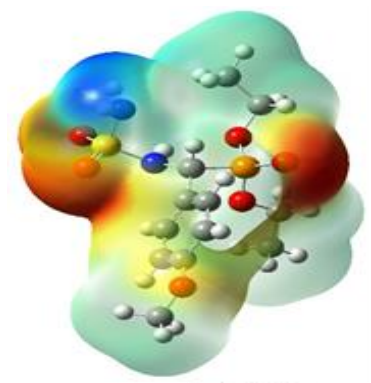
IV.4.3



IV.4.4



IV.4.5



IV.4.6

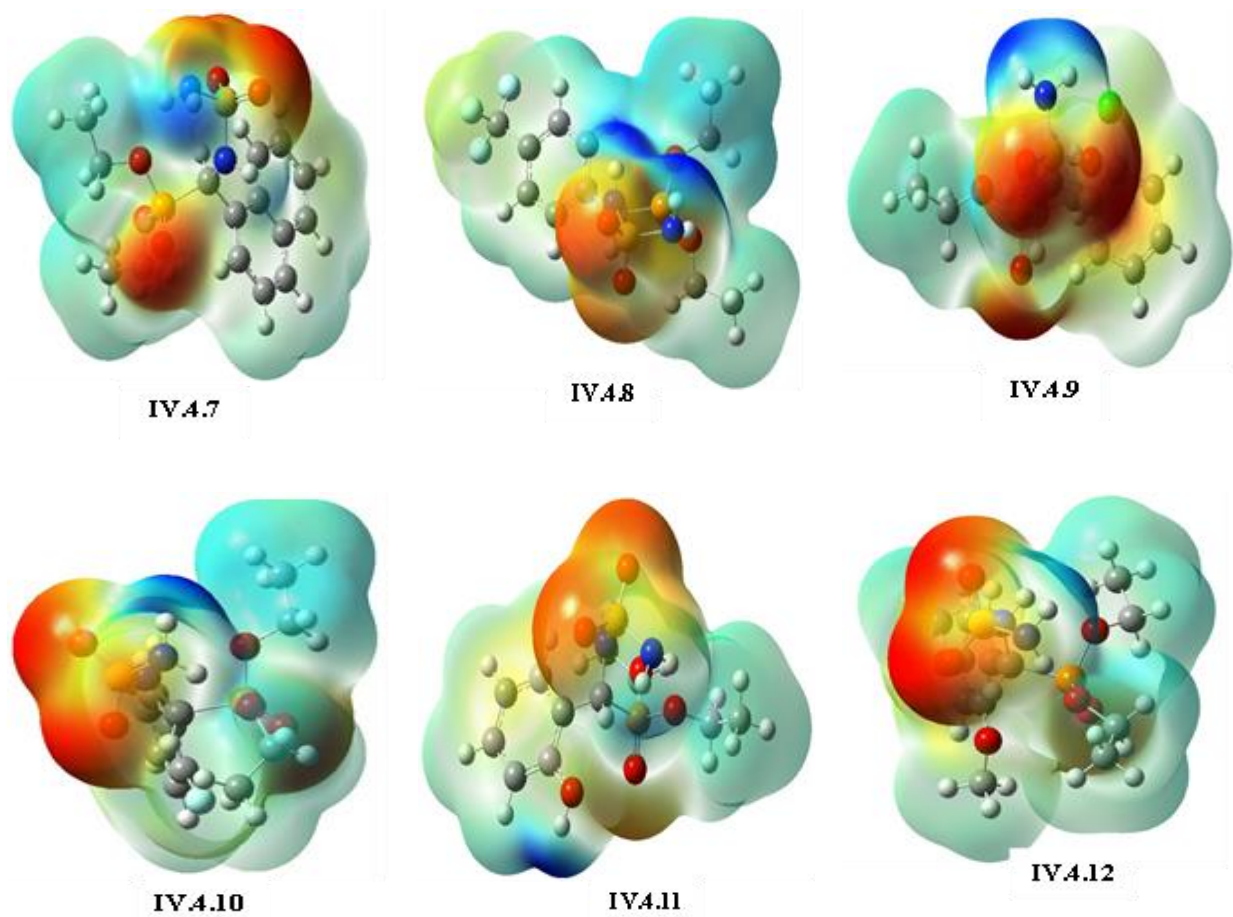


Figure IV. 3 Densité totale sur le potentiel électrostatique en phase gazeuse pour tous les composés synthétisés **IV.4.1- IV.4.12**

Dans le domaine thermo-chimique, conformément à la deuxième loi de la thermodynamique, la réactivité chimique peut être estimée par des statistiques thermodynamiques à travers l'association entre les caractéristiques énergétiques et la structure. Par conséquent, les paramètres thermodynamiques des sulfamidophosphonates ont été optimisés à la base B3LYP/6-31 + G (d,p) en phase gazeuse. Les valeurs de l'énergie totale (E_{tot}), de l'enthalpie, de l'énergie libre de Gibbs, de la chaleur spécifique et de l'entropie sont rapportées dans le **Tableau IV.12**.

Tableau IV. 3 Paramètres thermodynamiques [E_{tot} (u.a), S et C_v ($\text{Cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$), H et G (Kcal.mol^{-1})], pour les α -sulfamidophosphonates synthétisés calculés par DFT au niveau B3LYP/6-31G (d, p)

Paramètres Thermodynamiques					
	E_{tot} Kcal. Mol^{-1}	H (Kcal.mol^{-1})	S $\text{Cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$	C_v $\text{Cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$	G (Kcal.mol^{-1})
IV.4.1	209.844	0.335352	163.557	80.832	0.257641
IV.4.2	204.454	0.326762	175.493	85.210	0.243379
IV.4.3	205.174	0.327909	168.651	84.269	0.247778
IV.4.4	204.402	0.326680	174.318	85.476	0.243856
IV.4.5	228.194	0.364594	173.331	86.896	0.282239
IV.4.6	231.772	0.370297	179.458	90.393	0.285031
IV.4.7	241.022	0.385037	176.993	92.905	0.300942
IV.4.8	215.080	0.343696	185.652	93.922	0.255486
IV.4.9	204.487	0.326815	173.131	85.115	0.244555
IV.4.10	205.373	0.328227	164.904	83.783	0.249875
IV.4.11	213.133	0.340593	168.098	86.016	0.260724
IV.4.12	254.038	0.405779	191.678	99.496	0.314706

D'après les paramètres thermodynamiques, les composés de Sulfamidophosphonates synthétisés sont stables, confirmant ainsi les résultats expérimentaux obtenus dans cette étude.

IV.5.3 Analyse de docking moléculaire

Le docking moléculaire est un processus théorique largement utilisé pour authentifier la liaison de l'orientation appropriée du ligand avec la protéine réceptrice. Avant l'étude de docking, le protocole de docking a été validé en superposant le ligand co-cristallisé sur le site de liaison cible. Le RMSD a été trouvé à 0,45 Å, ce qui se situe dans une bonne plage, inférieure à 1,00 Å.

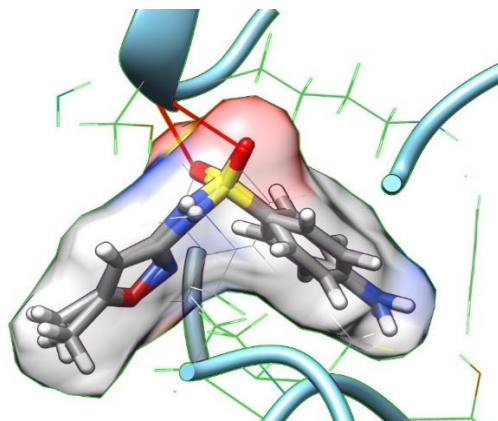


Figure IV. 4 Auto-dockage du ligand co-cristallisé (ID : 08D) de la dihydroptéroate synthase de *Yersinia pestis* (ID : 3TZF)

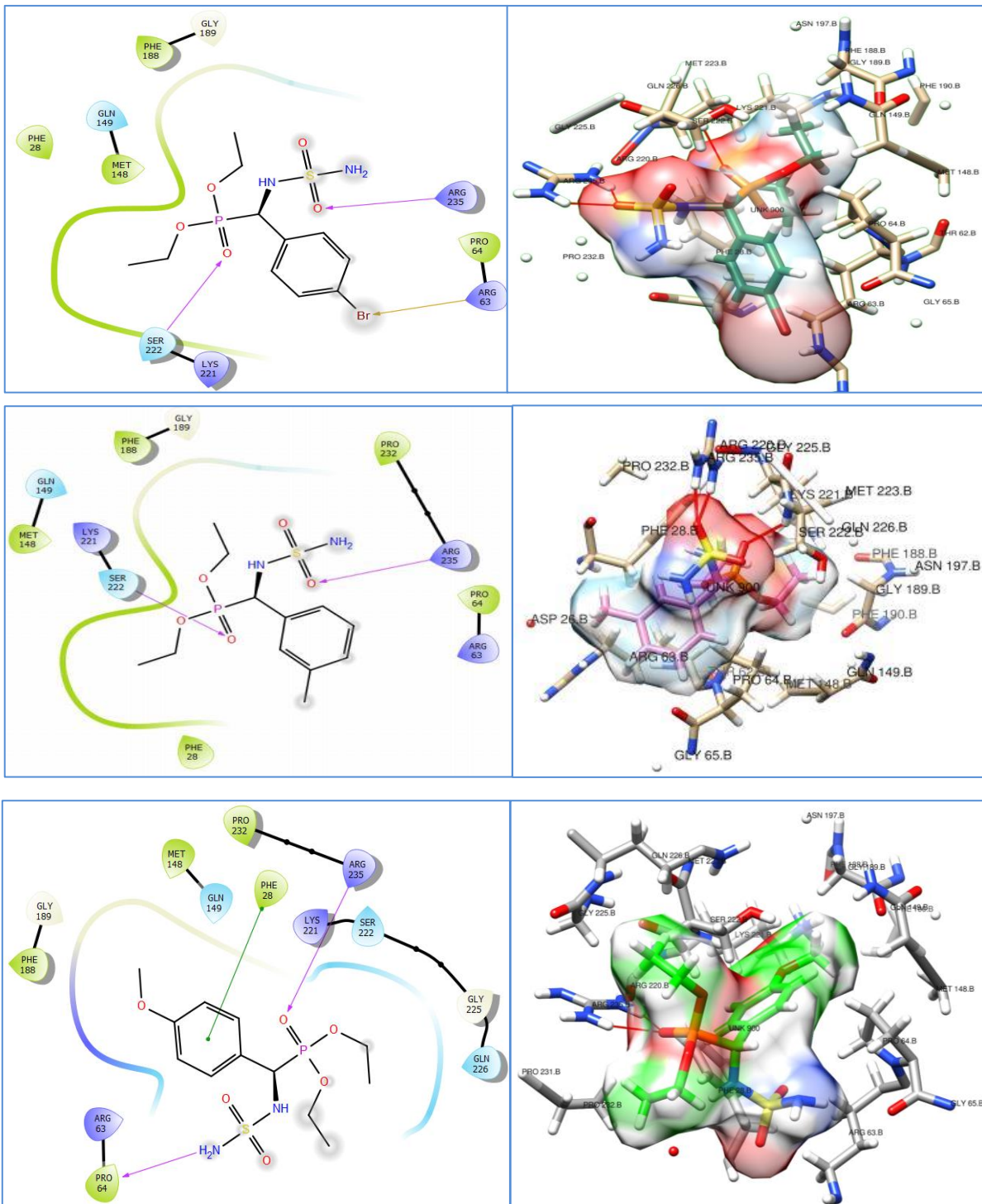
Les résultats de cette étude, y compris le score de docking de la position dockée, sont résumés dans le (**Tableau IV.13**). Il est clair que les composés **IV.4.2** ont une énergie Gibbs nettement plus élevée par rapport au ligand co-cristallisé -6.572, respectivement -6.054.

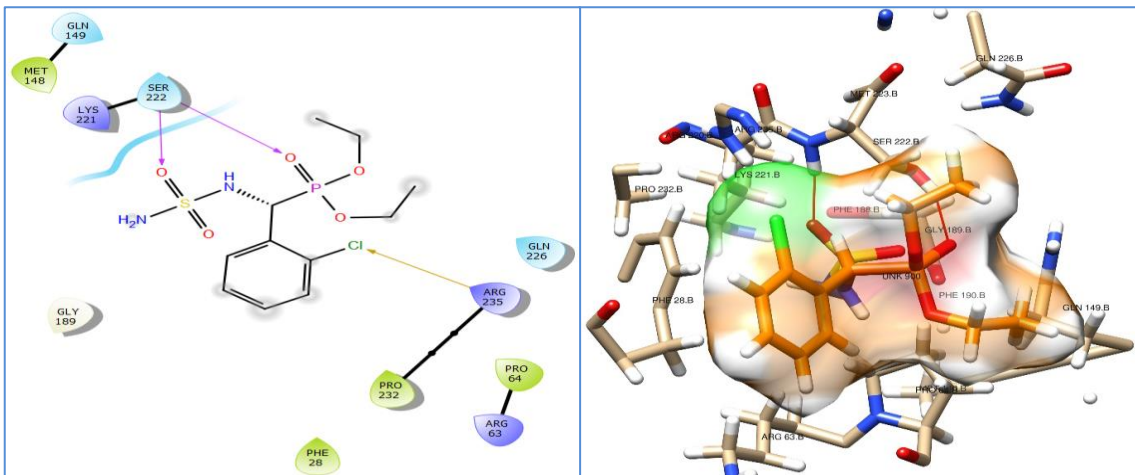
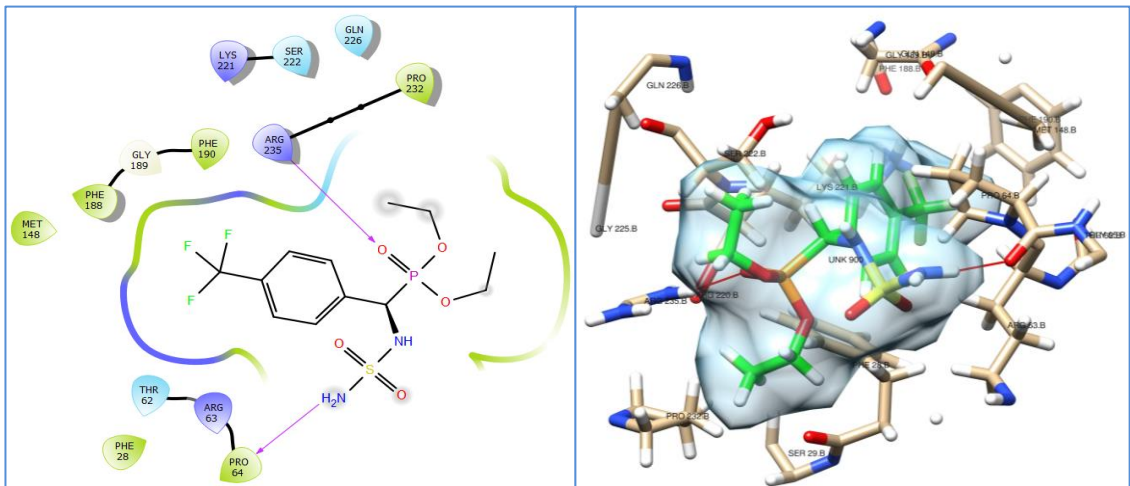
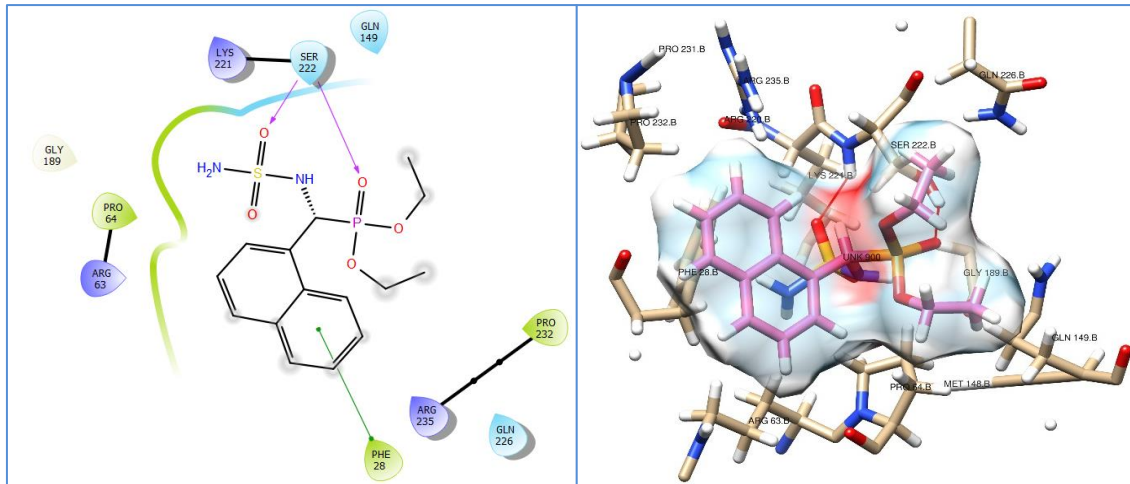
Le composé **IV.4.2** est le plus stable parmi les autres composés avec la plus faible valeur de score, et formé 04 interactions de liaison hydrogène en tant qu'accepteur/donneur à travers les groupes d'oxygènes avec les résidus Ser61, Glu60, Arg235, Lys221. De plus, les composés **IV.4.1** ont développé une stabilité importante avec un score de docking -6.243 plus élevé que le ligand co-cristallisé. Il a formé 05 interactions de liaison hydrogène avec Arg255, Ser61 ; Lys221, Phe28, Thr62, en tant qu'accepteur/donneur. De plus, les composés **IV.4.3** présentent une bonne stabilité dans le site actif de *Yersinia pestis* Dihydropteroate avec une énergie libre de Gibbs -6.129, développant 06 Bonde d'interaction à travers le groupe d'oxygène avec les résidus Asn22, Glu60, Ser61, Arg255, Lys221. Le composé **IV.4.7** a un score de docking similaire au ligand co-cristallisé (-6.017). Tous les autres composés ont un score de docking plus bas par rapport au ligand co-cristallisé, mais tous les sulfamidophosphonates (**IV.4.3**, **IV.4.4**, **IV.4.5**, **IV.4.6**, **IV.4.7**, **IV.4.8**, **IV.4.9**, **IV.4.10**) ont formé plus d'interactions.

Tableau IV. 4 Interactions des résidus de la dihydroptéroate synthase de *Yersinia pestis* et énergie des dérivés d' α -sulfamidophosphonates

Référence	Docking Score	Residue interactions				
		bonde- H	π - π stacking	Cation- π	Bonde Halogène	Interaction Hydrophobique
ligand Co-crystallisé (PDB ID : 3TZF)	-6.054	/	Phe 28	Lys221	/	Met 148, Met 223, Phe28, Phe 190, Pro 64
IV.4.1	-6.243	Arg255, Ser 61, Lys 221, Phe 28, Thr 62	Phe28, Phe190	Lys221	/	Ile117, Ile20, Phe190, Phe28, Met148, Met218, Pro64
IV.4.2	-6.572	Ser61, Glu60, Arg235, Lys221	Phe190, Pro64, Phe28	Lys221	/	Met139, Ile117, Ile20, Phe190, Phe 28, Met148, Pro64
IV.4.3	-6.129	Asn22, Glu60, Ser61, Arg255, Arg255, Lys221	Phe28	Lus221	/	Phe190, Phe 28, Met148, Met218, Pro64, Ile117, Ile20
IV.4.4	-4.040	Arg235, Ser228	/	/	Arg63	Pro64, Met148, Phe28, Phe188
IV.4.5	-4.228	Arg235, Lys222	/	/	/	Pro64, Pro232, Phe28, Phe188, Met148
IV.4.6	-4.195	Arg235, Pro64	Phe28	/	/	Pro64, Pro232, Met148, Phe28, Phe188
IV.4.7	-3.631	Ser222, Ser222	Phe28	/	/	Pro232, Phe28, Pro64
IV.4.8	-6.017	Arg235, Pro64	/	/	/	Phe190, Phe188, Phe28, Met148, Pro64, Pro232
IV.4.9	-3.760	Ser222, Ser222	/	/	Arg235	Pro64, Pro232, Phe28, Met148
IV.4.10	-4.566	Arg235, Ser222	/	/	/	Pro 232, Pro 64, Met148, Phe28
IV.4.11	-3.619	Ser222	/	/	/	Pro64, Met148, Pro232, Phe188, Met223, Phe28
IV.4.12	-5.717	Arg235, Pro64	Phe28	/	/	Pro64, Phe28, Phe188, Phe190, Met148, Pro232.

Ainsi, l'étude moléculaire a révélé que tous les sulfamidophosphonates présentent une stabilité intéressante dans le site actif de *Yersinia pestis* Dihydroptéroate. Nous constatons que tous les composés ayant un substituant électron-donneur en position para du cycle phényl augmentent la stabilité en créant une interaction électrostatique dans le site actif.





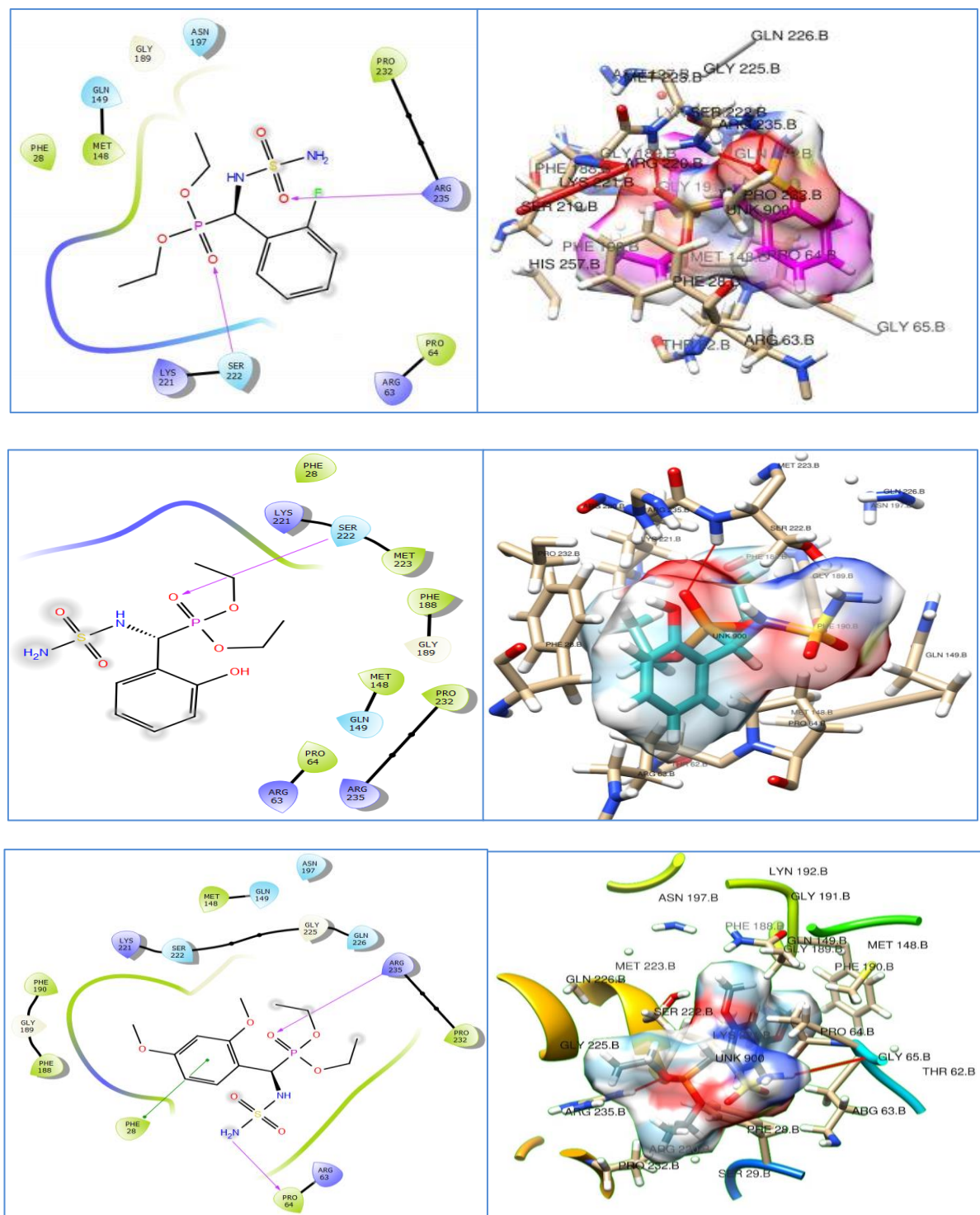


Figure IV. 5 Analyse du Docking moléculaire des dérivés de sulfamidophosphonates et leurs poses

IV.5.4 Drug-Likeness basée sur le ligand, ADME/Toxicité

Le comportement des molécules chez les humains est influencé par les caractéristiques structurales d'un pharmacophore, comprenant la biodisponibilité, les propriétés de transport, l'affinité, la réactivité, la toxicité et la stabilité métabolique. Le caractère médicamenteux des composés synthétisés est prédit en analysant leurs propriétés ADME à l'aide du serveur SwissADME basé sur la cinq règle de Lipinski. Ces paramètres essentiels permettent non seulement de déterminer la similarité de la substance avec un médicament, mais aussi son efficacité dans l'organisme.

Tableau IV. 5 Propriétés physico-chimiques des petites molécules

	Formula	MW	NHBD	NHBA	Number of Rotatable bonds	TPSA	MR
IV.4.1	C ₁₁ H ₁₉ N ₂ O ₅ PS	322.32	2	7	8	125.91	75.94
IV.4.2	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₂ O ₅ PS	356.76	2	7	8	129.035	80.95
IV.4.3	C ₁₁ H ₁₈ FN ₂ O ₅ PS	340.31	2	8	8	122.898	75.90
IV.4.4	C ₁₁ H ₁₈ BrN ₂ O ₅ PS	401.21	2	7	8	132.600	83.64
IV.4.5	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₅ PS	336.34	2	7	8	125.097	80.91
IV.4.6	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS	352.34	2	8	9	130.211	82.43
IV.4.7	C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₅ PS	372.38	2	7	8	141.414	93.45
IV.4.8	C ₁₂ H ₁₈ F ₃ N ₂ O ₅ PS	390.31	2	10	9	137.594	80.94
IV.4.9	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₂ O ₅ PS	356.76	2	7	8	129.035	80.95
IV.4.10	C ₁₁ H ₁₈ FN ₂ O ₅ PS	340.31	2	8	8	122.898	75.90
IV.4.11	C ₁₁ H ₁₉ N ₂ O ₆ PS	338.31	3	8	8	146.14	77.97
IV.4.12	C ₁₃ H ₂₃ N ₂ O ₇ PS	382.37	2	9	10	144.37	88.93

Comme le montre le **Tableau IV.14**, tous les composés de sulfamidophosphonates ont un poids moléculaire ≤ 500 g/mol, respectant ainsi la première règle de Lipinski. Ces molécules présentent des valeurs acceptables de TPSA (20-130 Å²) et donnent toujours de bons résultats. Après la vérification des valeurs de NHBA et NHBD, nous avons constaté que tous les dérivés présentent des résultats très bons (≤ 10 pour NHBD et ≤ 5 pour NHBA). Pour le MR, la plage de qualification se situe entre 70 et 95, et tous les sulfamidophosphonates respectent cette règle (**Tableau IV.14**).

Tableau IV. 6 Résultats des tests ADME/T des ligands (diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques)

Classe	Properties	IV.4.1	IV.4.2	IV.4.3	IV.4.4	IV.4.5	IV.4.6	IV.4.7	IV.4.8	IV.4.9	IV.4.10	IV.4.11	IV.4.12
Absorption	Caco-2 permeability	0.174	0.705	0.705	0.706	0.708	0.175	0.937	0.719	0.705	0.881	0.155	0.226
	Pgp-inhibitor	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non
	Pgp-substrate	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
	Skin permeability	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Humain intestinal Absorption (HIA)	68.68	69.862	69.862	69.598	69.148	73.134	75.652	70.996	69.856	73.804	67.181	74.191
Distribution	BBB (blood-Brain Barrier)	-1.014	-1.201	-0.707	-1.209	-1.009	-0.753	-0.997	-1.48	-1.246	-1.204	-1.566	-0.897
	VDss	-0.138	-0.254	-0.341	-0.244	-0.042	-0.286	0.546	-0.346	-0.373	-0.453	-0.104	-0.376
Métabolisme	CYP450 2D6 Substrate	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
	CYP450 3A4 Substrate	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Yes
	CYP450 1A2 inhibitor	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	CYP450 2C9 inhibitor	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
	CYP450 2D6 inhibitor	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	CYP450 3A4 inhibitor	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
	CYP450 2C19 inhibitor	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Toxicité	hERG (hERG Blockers)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	AMES Toxicity	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Acute oral toxicity	3.072	3.235	3.235	3.236	3.063	3.049	2.805	3.494	3.235	3.032	2.478	3.006

Diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont présentées dans le **Tableau IV.15** ; ces résultats ont été obtenus grâce à des tests ADME. Dans la partie absorption, les tests Caco-2 et HIA ont confirmé que tous les produits sont facilement absorbés dans l'intestin. Le transport de nombreux médicaments à l'intérieur de la cellule est facilité par l'inhibition de la glycoprotéine Pgp. En comparaison avec nos résultats sur la glycoprotéine Pgp, nous avons observé que les composés de sulfamidophosphonates sont facilement absorbés par la cellule. Dans la partie distribution, l'une des paramètres pharmacologiques très importants est la liaison aux protéines plasmatiques, nécessaire pour traverser la barrière hémato-encéphalique. Sur la base de ce paramètre, nous avons constaté que tous les composés de sulfamidophosphonates présentent une capacité plus élevée et un test positif.

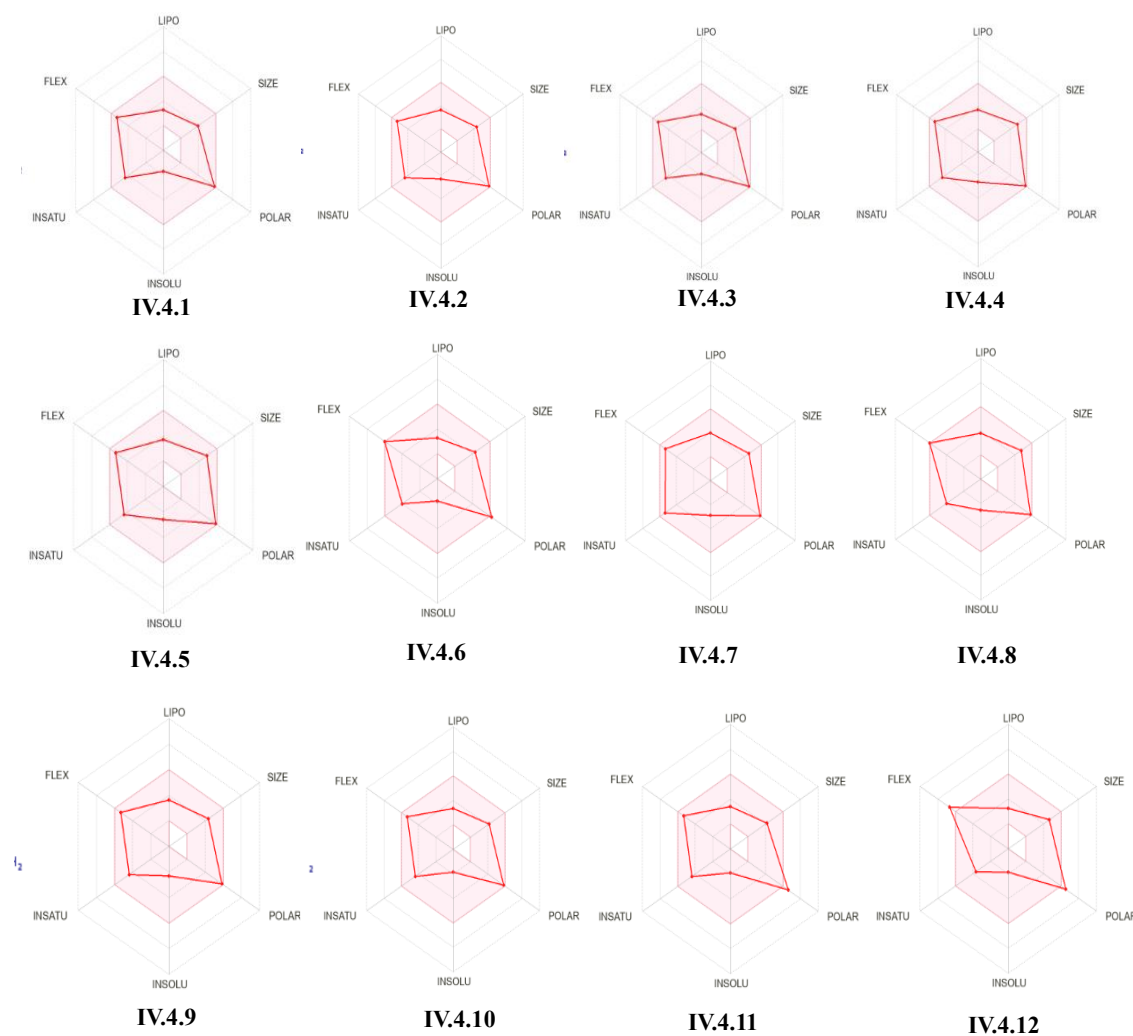


Figure IV. 6 Le radar de biodisponibilité des petites molécules évalué à l'aide de l'outil web swissADME

Les paramètres d'un médicament biodisponible des composés mentionnés se situent dans des propriétés de similarité avec les médicaments élevées. (**Figure IV.13**).

Partie II : Synthèse d'acétamidoalkyle-8-quinolinols via la réaction de Betti :

En raison de l'importance des dérivés de bases de Betti dans plusieurs domaines, notamment le domaine thérapeutique, la combinaison de diverses unités pharmacophores au sein d'une structure unique représente une approche prometteuse pour la découverte de molécules bioactives. Notre principal objectif dans la 2^{ème} partie de ce chapitre est la conception de nouveaux dérivés de base de Betti associés au noyau hétérocyclique « quinoléine » pour la première fois. Nous présenterons leurs voies de synthèse, leurs caractérisations structurales et leurs études théoriques. (Figure IV.14)

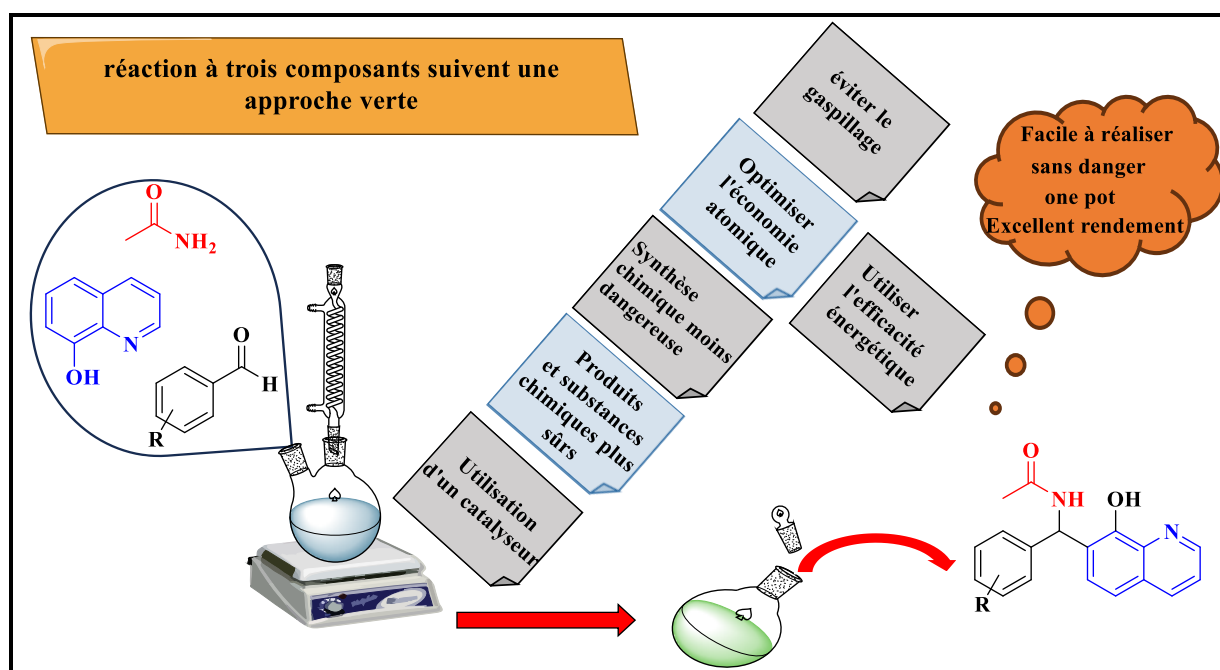


Figure IV. 7 Présentation du travail "Acétamidoalkyl-8-quinolinols

IV.6 Synthèse d'acétamidoalkyl-8-quinolinols via la réaction de Betti :

Les dérivés d'acétamidoalkyl-8-quinolinols ont été synthétisés dans des conditions de réaction optimales déterminées par une optimisation des paramètres réactionnels. Dans le cadre de notre étude sur la conception de nouvelles réactions à trois composants «one pot », nous avons réalisé une réaction entre le 3-méthylbenzaldéhyde, l'acétamide et le 8-hydroxyquinoléine. Ce mélange a été chauffé à reflux dans un mélange de solvants éthanol/ eau pendant 12h heures, ce qui a conduit à la formation du composé souhaité mais avec de temps longs et de faible rendement 15%. La

première étape consiste à trouver un milieu de réaction approprié pour la synthèse des composés cibles, la réaction modèle a été réalisée dans différents milieux, notamment l'H₂O l'EtOH, mélange d'EtOH/H₂O, DCM, Acétone, THF, ainsi que dans des conditions sans solvant. Comme la montre clairement (**Tableau IV.8**), la réaction est réalisée sans solvant a été le milieu de réaction le plus efficace pour obtenir les meilleurs résultats.

Tableau IV. 7 Synthèse des acétamidoalkyl-8-quinoleinols a : Effet de solvant

Entrée	Solvants	Températures (°C)	Temps (h)	Rendements ^b (%)
1	-	80	12	45
2	Ethanol	Reflux	12	Trace
3	Eau	Reflux	12	Trace
4	Ethanol/eau	Reflux	12	15
5	Dichloromethane	Reflux	12	-
6	Acétone	Reflux	12	Trace
7	Tetrahydrofurane	Reflux	12	-
8	Acétonitrile	Reflux	12	10

^aRéaction conduite avec 8-hydroxyquinoléine (1eq); 3-méthylebenzaldehyde (1.2eq); acétamide (1.2eq), sans solvant.

^b Rendements en produits purs

Dans une deuxième étape d'optimisation, dans les mêmes conditions, nous avons étudié l'effet de différents catalyseurs (10 mol %) tels que K₂CO₃, TBAB, DMAP, TEA, PhB(OH)₂ et TFA dans un milieu sans solvant. Selon les résultats regroupés dans le (**Tableau IV.9**), le meilleur résultat a été obtenu avec l'utilisation d'acide phénylborolique avec un rendement de 79 %, ce qui confirme son l'efficacité.

Tableau IV. 9 Synthèse des acétamidoalkyl-8-quinolinols a : l'effet du catalyseur

Entrée	Catalyseurs (10 mol%)	Temps (h)	Rendements ^b (%)
1	-	12	30
2	Carbonate de potassium	3	-
3	Tétrabutylammonium bromide	3	50
4	4-diméthylaminopyridine	3	Trace
5	Triéthylamine	3	10

6	Acide phénylboronique	3	79
7	Acide trifluoroacétique	3	Trace

^a Réaction conduite avec 8-hydroxyquinoléine (1eq); 3-méthylebenzaldehyde (1.2eq); acétamide (1.2eq), sans solvant, 10mol% de catalyseur.

^b Rendements en produits purs

Dans le but d'obtenir des résultats plus performants, dans des conditions identiques, nous avons étudié l'effet de la température (80-120 °C) et de la quantité du catalyseur PhB(OH)₂ de 10 à 30%. Nous avons observé que l'utilisation de 15% de l'acide phénylboronique dans un milieu anhydre à 120 °C améliore le rendement de l'acétamidoalkyl-8-quinolinols (**Tableau IV.10**).

Tableau IV. 10 Synthèse des acétamidoalkyl-8-quinolinols a : Effet de température et quantités catalytiques

Entrée	Catalyseurs (mol%)	Températures (°C)	Temps (h)	Rendements ^b (%)
1	0	80	12	30
2	5	80	3	60
3	10	100	3	68
4	10	110	3	72
5	10	120	3	80
6	15	120	3	94
7	20	120	3	86
8	30	120	3	89

^a Réaction conduite avec 8-hydroxyquinoléine (1eq) ; 3-méthylebenzaldehyde (1.2eq) ; acétamide (1.2eq), sans solvant 120°C, xmol% d'acide phénylboronique.

^b Rendements en produits purs.

Les conditions optimales pour obtenir un rendement maximal de la synthèse des acétamidoalkyl-8-quinolinols **IV.10** par une réaction à trois composants sont : 15 mol% d'acide phénylboronique, sans solvant à 120 °C (**Schéma IV.7**).

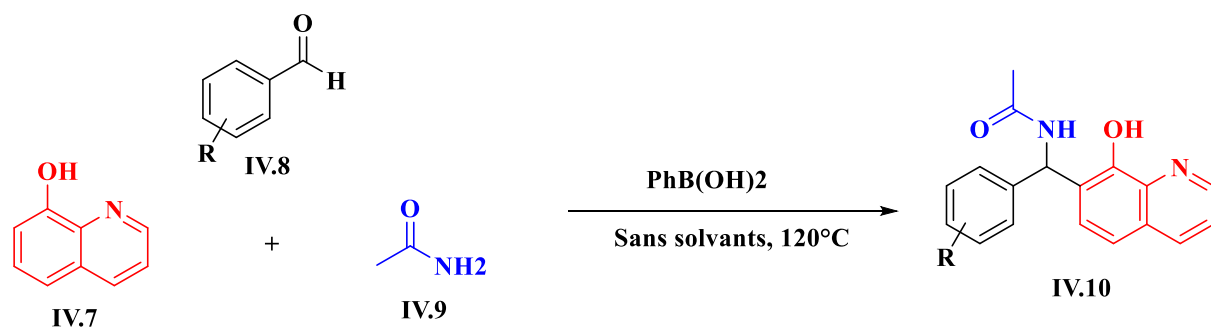
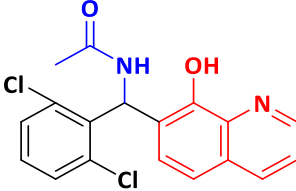
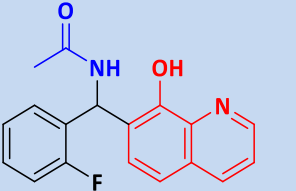
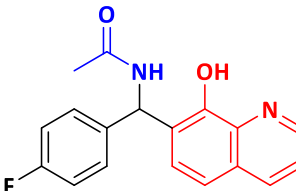
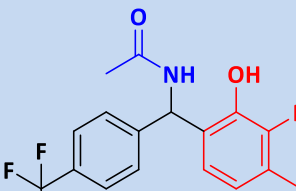
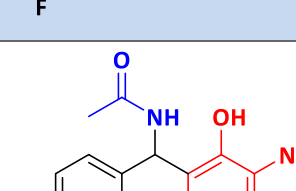
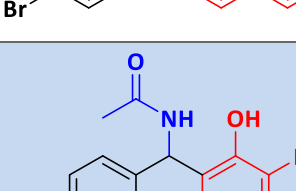
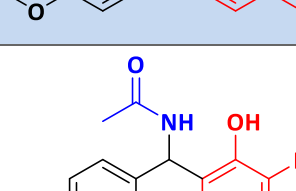
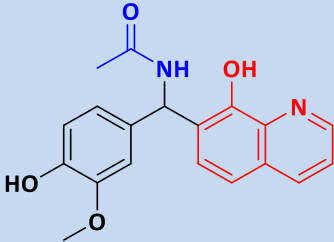
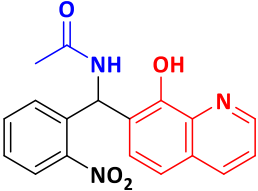
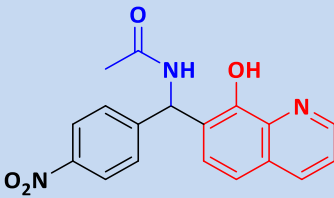
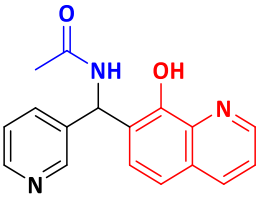
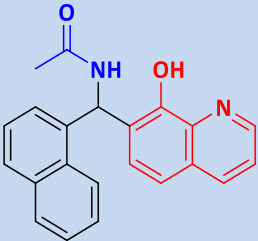
Schéma IV. 7 Synthèse des dérivés d'acétamidoalkyl-8-quinolinols catalysé par PhB(OH)_2

Tableau IV. 11 Synthèse des dérivés d'acétamidoalkyl-8-quinolinols catalysée par l'acide phénylboronique

Entrée	Structures	Composés	Rendements ^b (%)	T _{fus} mesurée
1		IV.10.1	90	202-204
2		IV.10.2	92	254-256
3		IV.10.3	94	166-168
4		IV.10.4	96	208-210
5		IV.10.5	94	220-222

6		IV.10.6	89	+260
7		IV.10.7	90	196-198
8		IV.10.8	92	210-2012
9		IV.10.9	92	218-220
10		IV.10.10	89	218-220
11		IV.10.11	88	204-206
12		IV.10.12	86	178-180

13		IV.10.13	87	192-194
14		IV.10.14	83	204-206
15		IV.10.15	87	210-212
16		IV.10.16	94	182-184
17		IV.10.17	88	224-226

IV.6.1 Mécanisme réactionnel :

Un mécanisme de réaction possible est proposé pour expliquer cette réaction à trois composants entre des aldéhydes aromatiques, de l'acétamide et du 8-quinolinol en présence de $\text{PhB}(\text{OH})_2$ en milieu anhydre. Ce mécanisme est illustré au (Schéma IV.8).

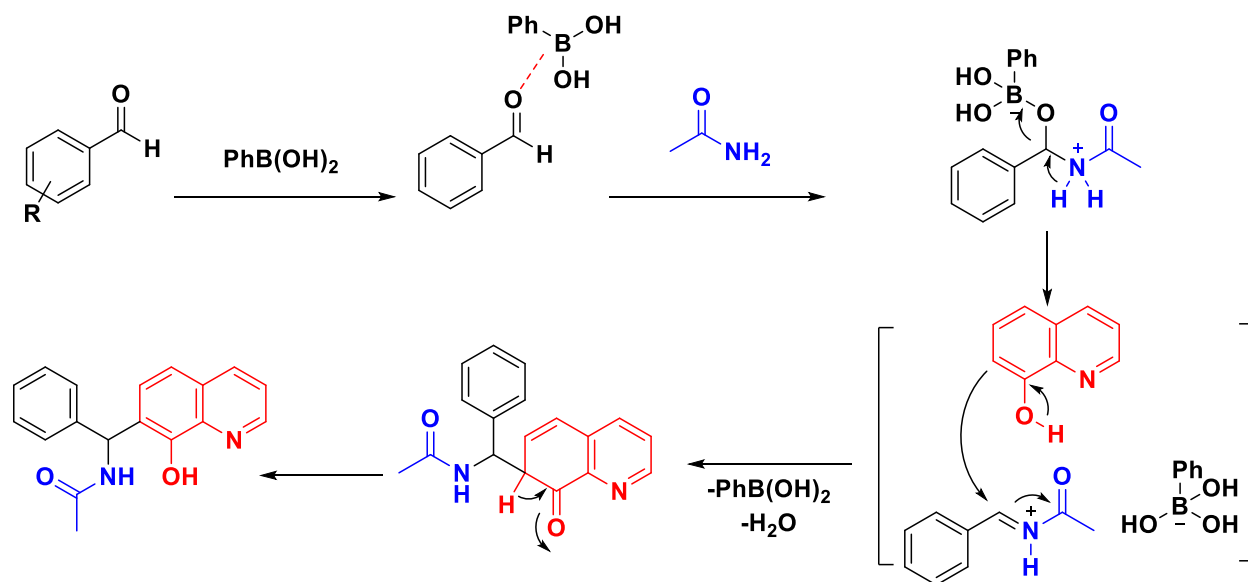


Schéma IV. 8 Mécanisme proposé d'acétamidoalkyl-8-quinolinols

IV.6.2 Elucidation structurale du composé IV.10.3 pris comme exemple représentatif :

Une analyse structurale du *N*-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(*m*-tolyl)méthyl)acetamide, pris comme exemple, a été menée. La structure du composé IV.10.3 est identifiée dans ce qui suit par plusieurs techniques spectroscopiques usuelles dont IR, RMN (¹H, ¹³C) et HRMS.

IV.6.2.1 Spectroscopie Infrarouge :

Le spectre IR présente une bande d'absorption à 3271.21 cm⁻¹ pour la vibration l'élongation de la liaison OH (libre) et une bande à 3059.47 cm⁻¹ pour l'élongation symétrique de la liaison NH de la fonction amide. Une bande d'absorption à 1643.27 cm⁻¹ correspondant à l'élongation de la liaison C=O de la fonction amide et 1504.80 cm⁻¹ qui correspondent à l'élongation de la liaison C=N

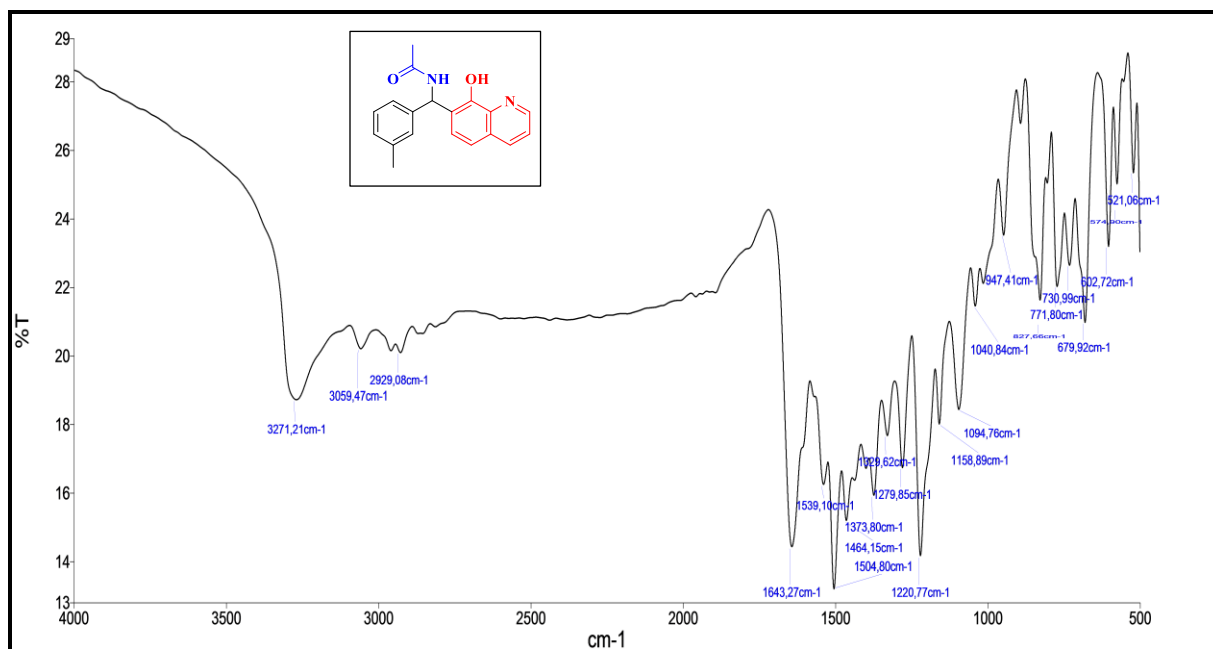


Figure IV. 15 Spectre IR du composé IV.10.3

IV.6.2.2 Résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN de proton a été enregistré dans le CDCl_3 . Le spectre RMN ^1H présente deux signaux sous la forme d'un singulier à 2.11 et 2.32 ppm, correspondent aux protons CH_3 de la fonction amide et CH_3 de l'aldéhyde. La présence d'un doublet confirme le proton de carbone asymétrique à 6.56 ppm avec une constante de couplage de 4 Hz. Des signaux supplémentaires qui apparaissent comme multiplets dans la gamme 7.51–8.56, avec une intégration de 8 H, correspondent aux hydrogènes aromatiques. De plus, le proton de groupe $\text{N}=\text{CH}$ (cycle quinoléine) présente un dd à 8.17 ppm avec deux constantes de couplage $J_1 (\text{H}_2\text{-H}_3) = 3.2$, $J_2 (\text{H}_2\text{-H}_4) = 6$ Hz. Un autre signal dd à 8,77 ppm ($J_1 = 1.4$ Hz) et ($J_2 = 4.6$ Hz) attribués au groupe NH.

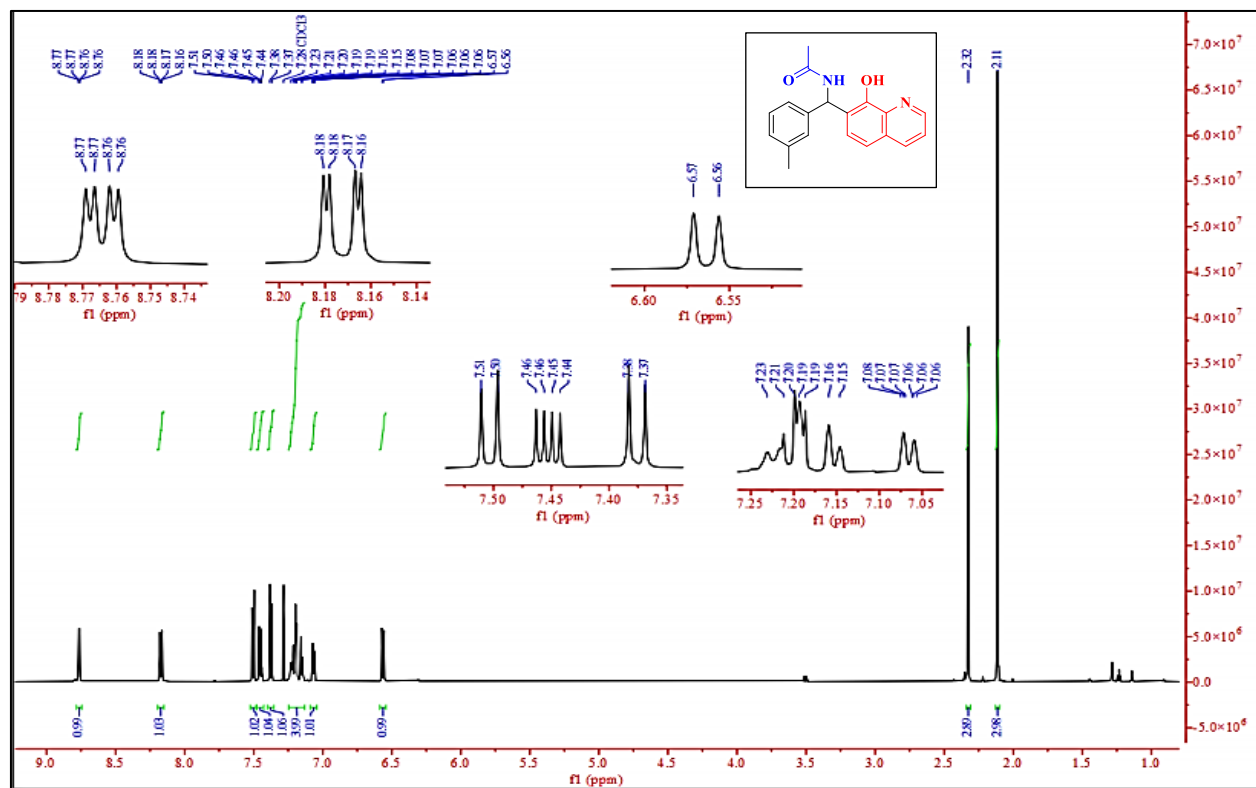


Figure IV.16 Spectre RMN ^1H du composé IV.10.3

IV.6.2.3 Résonance magnétique nucléaire du carbone :

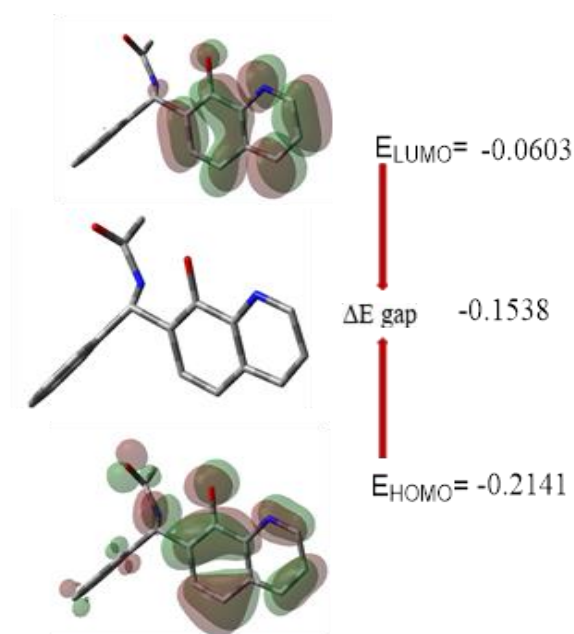
En RMN ^{13}C , on observe deux signaux sous forme d'un pic singulet résonnant à 21.5 et 23.5 ppm attribué au seul carbone (CH_3). La structure est confirmée par l'apparition d'un autre signal singulet à 54.7 ppm qui attribuée aux carbone asymétrique (CH). Dans la région aromatique un ensemble de pics caractéristiques résonnants entre 118.0-138,3 ppm. Un signal supplémentaire résonnant dans la région aval à 141,3 ppm appartient au carbone de cycle quinoleine C-OH. Un autre signal résonnant à 148.1 ppm appartient au carbone $\text{C}=\text{N}$. L'apparition d'un pic vers 169.2 ppm qui correspond au carbone de la fonction $\text{C}=\text{O}$ (amide).

IV.7 Études théoriques

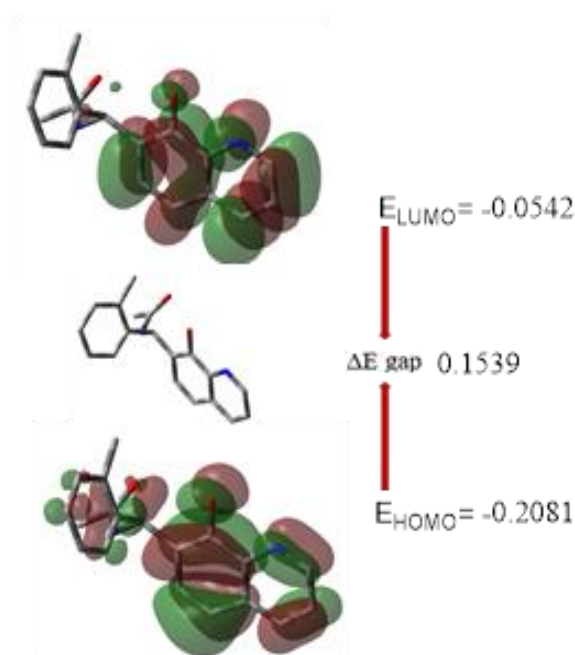
IV.7.1 Relation structure-activité

La relation structure-activité (SAR) des dérivés d'acétamidoalkyl-8-quinoleinols synthétisés a été réalisée pour étudier l'effet de la structure moléculaire sur l'activité biologique. Cette étude a été réalisée en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) qui a été défini comme une méthode de chimie quantique caractérisant la réactivité, la forme et les propriétés de liaison des acétamidoalkyl-8-quinoleinols précédemment synthétisés.

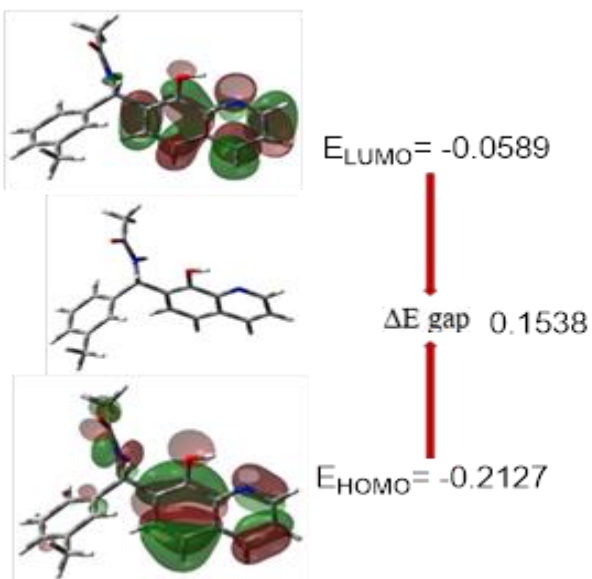
L'optimisation de la géométrie moléculaire de différentes structures a été réalisée par Gaussian 09 au niveau B3LYP/6-31G (d,p). L'optimisation de la géométrie et la représentation 3D des orbitales moléculaires frontières LUMO et HOMO en phase gazeuse sont présentées à la (**Figure IV.19**).



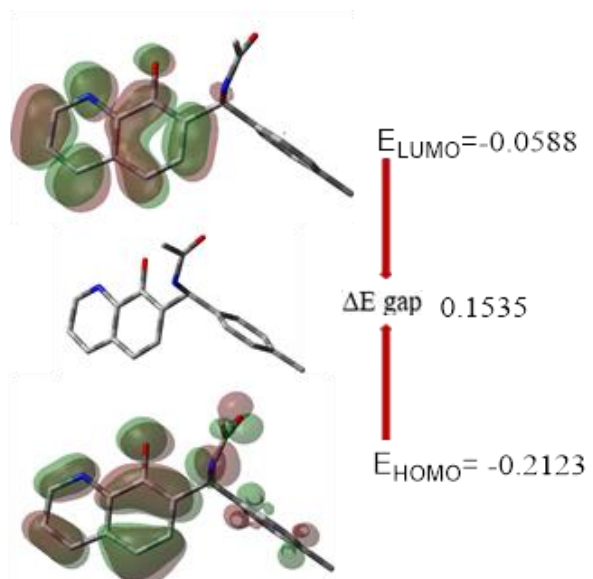
IV.10.1



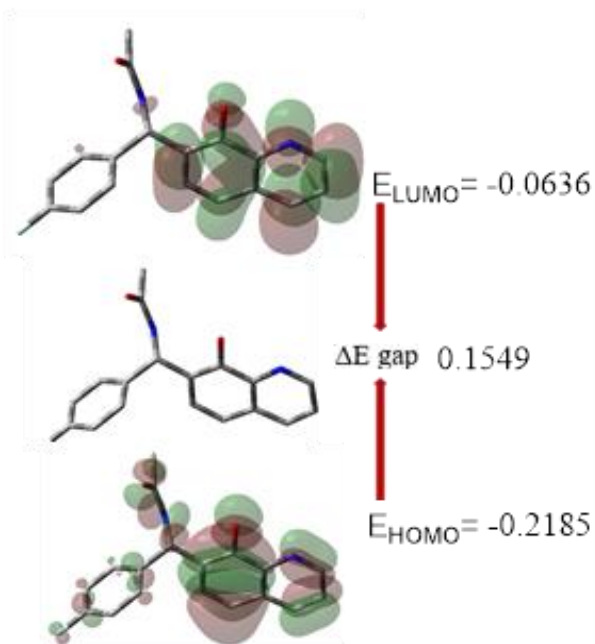
IV.10.2



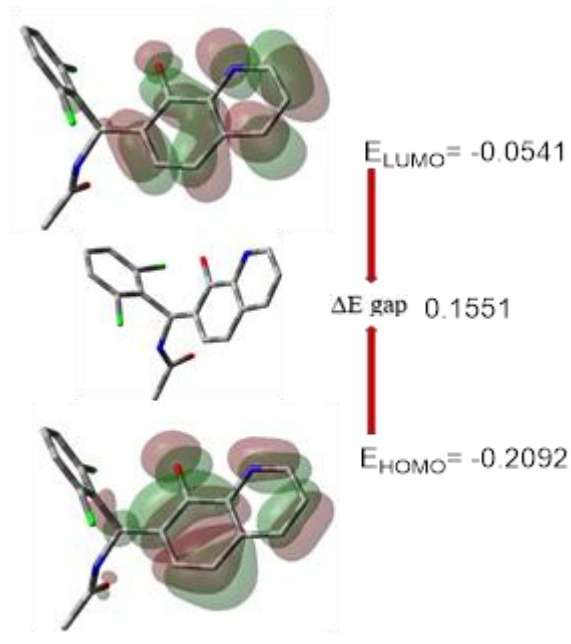
IV.10.3



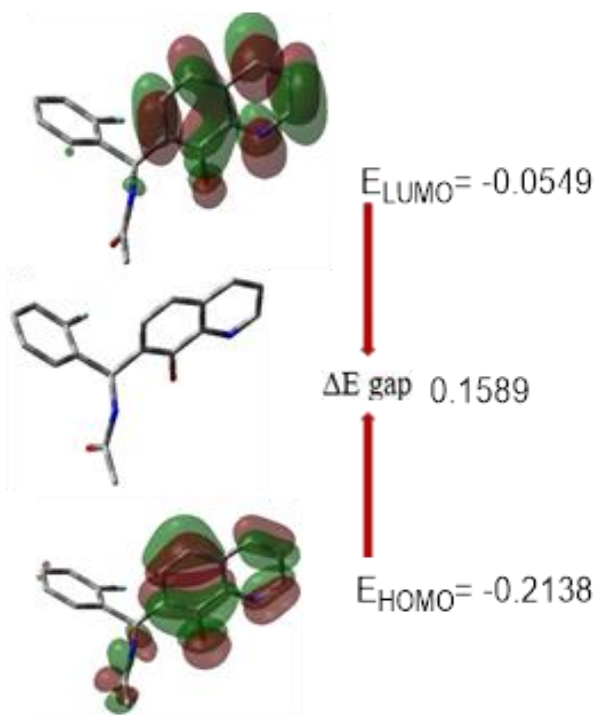
IV.10.4



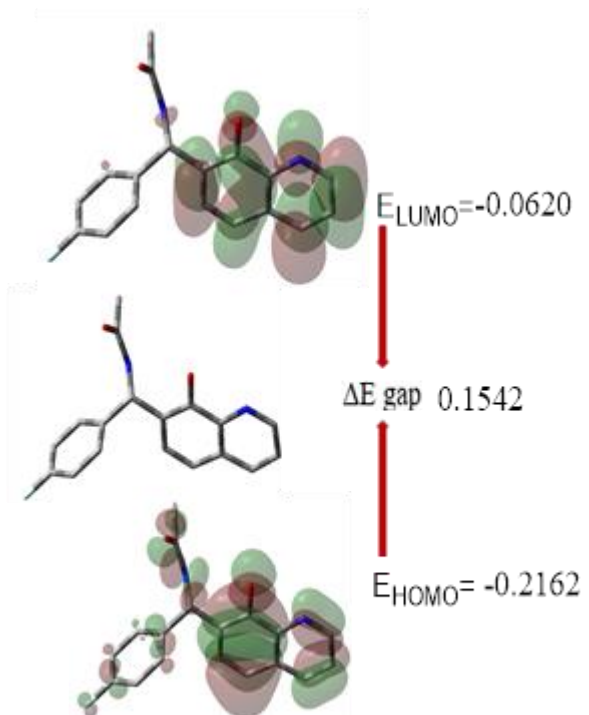
IV.10.5



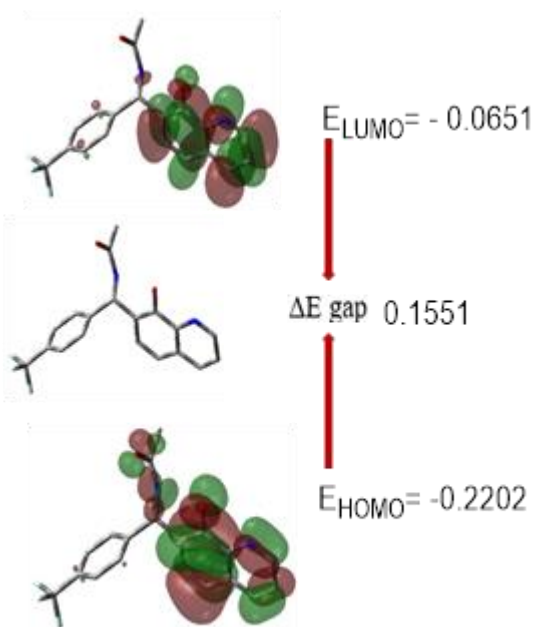
IV.10.6



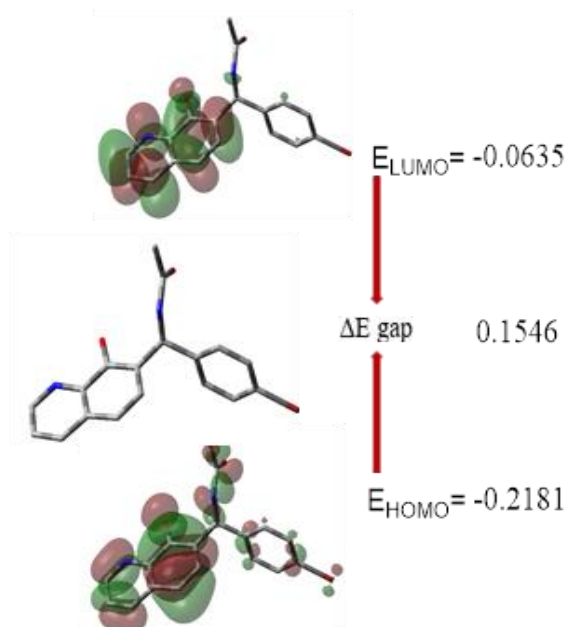
IV.10.7



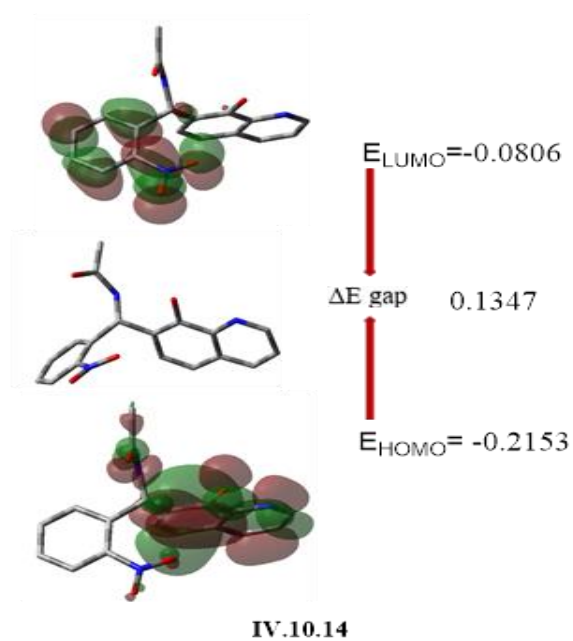
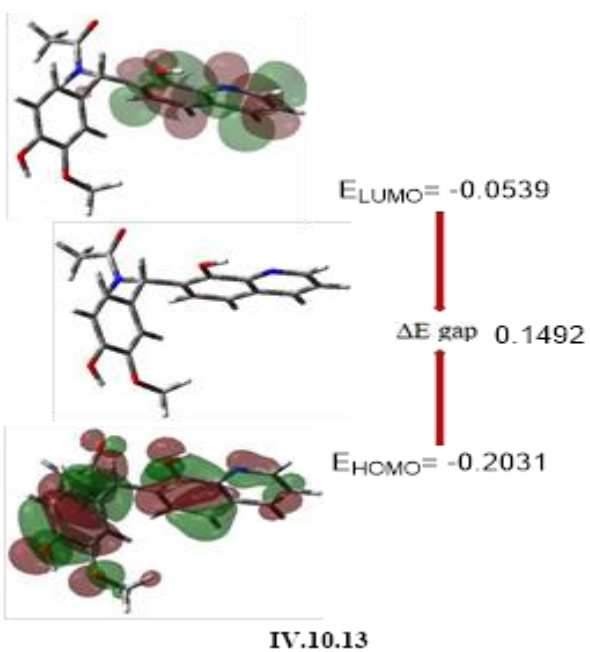
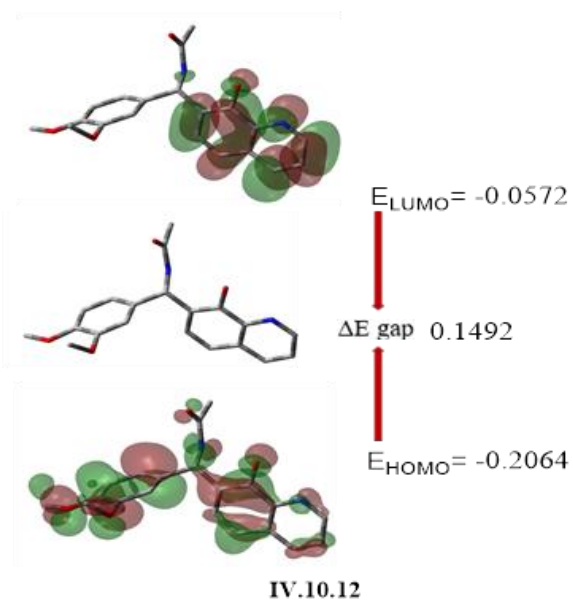
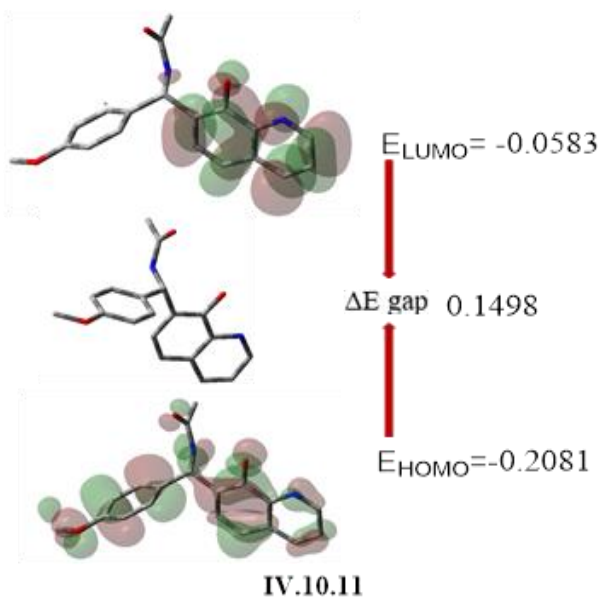
IV.10.8



IV.10.9



IV.10.10



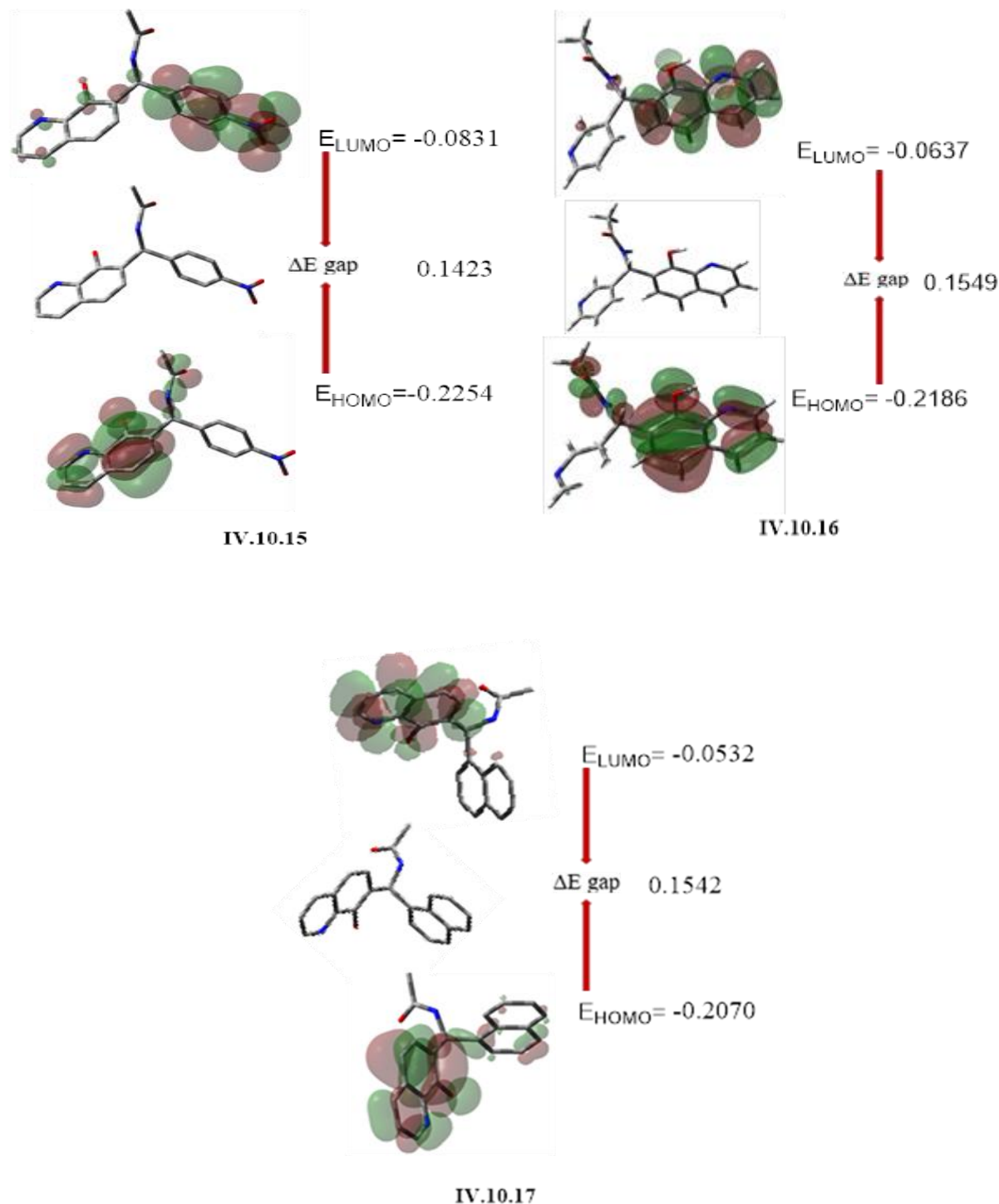


Figure IV. 19 Structure optimisée par la méthode DFT/B3LYP/6-31G (d,p) des composés synthétisé

L'aspect conceptuel de la méthode fonctionnelle de densité a été largement utilisé pour comprendre la réactivité chimique des composés chimiques. Les valeurs énergétiques du potentiel d'ionisation ($I = -E_{\text{HOMO}}$) et de l'affinité électronique ($A = -E_{\text{LUMO}}$) sont associées à l'énergie de l'orbitale

moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse, en raison de leur relation avec le pouvoir donneur d'électrons. Si les valeurs du potentiel d'ionisation et de l'énergie d'affinité électronique d'une molécule sont connues, les descripteurs de réactivité globale de la molécule peuvent être trouvés. L'un des indices de stabilité les plus cités dans la littérature est l'énergie de gap. C'est la différence entre l'énergie orbitale moléculaire LUMO et HOMO. Un faible écart énergétique rend une molécule plus polarisable, moins stable et plus réactive, tandis qu'un grand écart énergétique rend une molécule moins polarisable, moins réactive et hautement stable. Dans le (Tableau IV.12), nous avons rapporté les valeurs de HOMO, LUMO, de l'énergie d'espace, de l'énergie totale et de la polarisabilité linéaire (α_{ToT}) ainsi que du moment dipolaire (μ total).

Tableau IV. 12 Paramètres calculés pour tous les composés synthétisés

	Molécules Descripteurs					
	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{gap} (eV)	E (u.a)	MD (D)	α_{ToT} (Bhor ³)
IV.10.1	-0.2141	-0.0603	0.1538	-955.560	5.834	222,562
IV.10.2	-0.2081	-0.0542	0.1539	-994.880	3.959	219.408
IV.10.3	-0.2127	-0.0589	0.1538	-994.8810	5.570	222.0551
IV.10.4	-0.2123	-0.0588	0.1535	-994.8810	5.571	223.6334
IV.10.5	-0.2185	-0.0636	0.1549	-1415.155	6.716	222.939
IV.10.6	-0.2092	-0.0541	0.1551	-1874.739	4.380	228.304
IV.10.7	-0.2138	-0.0549	0.1589	-1054.792	5.879	209.110
IV.10.8	-0.2162	-0.0620	0.1542	-1054.792	6.247	209.741
IV.10.9	-0.2202	-0.0651	0.1551	-1292.597	7.099	222.580
IV.10.10	-0.2181	-0.0635	0.1546	-3526.664	6.603	231.183
IV.10.11	-0.2081	-0.0583	0.1498	-1070.085	5.831	229.437
IV.10.12	-0.2064	-0.0572	0.1492	-1184.603	4.936	246.183
IV.10.13	-0.2031	-0.0539	0.1492	-1145.307	6.069	229.470
IV.10.14	-0.2153	-0.0806	0.1347	-1160.053	7.452	225.819
IV.10.15	-0.2254	-0.0831	0.1423	-1160.061	9.057	229.696
IV.10.16	-0.2186	-0.0637	0.1549	-971.594	6.277	204.097
IV.10.17	-0.2070	-0.0532	0.1542	-1109.202	3.861	251.814

D'après les résultats observés dans le (Tableau IV. 12), il est clair que **IV.10.14** est un composé moins stable et plus lipophile et réactifs en raison de leur faible valeur énergétique de gap 0.1347 eV. La valeur plus élevée de l'énergie d'ionisation I et la valeur plus faible de l'énergie d'affinité ont également fortement révélé que le **IV.10.14** est un composé plus réactif. La polarité des molécules est décrite par le moment dipolaire (MD). Les composés polaires se dissocient

généralement plus que les composés non polaires. Le composé le plus polarisable parmi tous les composés est le composé **IV.10.15** en raison de son moment dipolaire (MD) le plus élevé (9.0578D).

Dans le cadre de la théorie fonctionnelle de la densité conceptuelle C-DFT, l'énergie d'ionisation et l'énergie d'affinité sont utilisées pour décrire de nombreux descripteurs de réactivité tels que : la douceur chimique $\sigma = 1/\eta$, la dureté chimique $\eta = (I-A)/2$, le potentiel chimique $\mu = -(I+A)/2$, électrophilie $\omega = \mu^2/2\eta$, électronégativité $\chi = (I+A)/2$, nucléophilie $\xi = 1/\omega$ et quantité maximale de charges électroniques $(\Delta N_{\max}) = (I-A)/(I+A)$, [43]. Ces descripteurs ont été considérés comme les plus efficaces et semblent toujours les plus prometteurs pour fournir un cadre théorique précis caractérisant la réactivité chimique.

Tableau IV. 13 Valeurs calculées des descripteurs globaux de réactivité pour tous les composés synthétisés

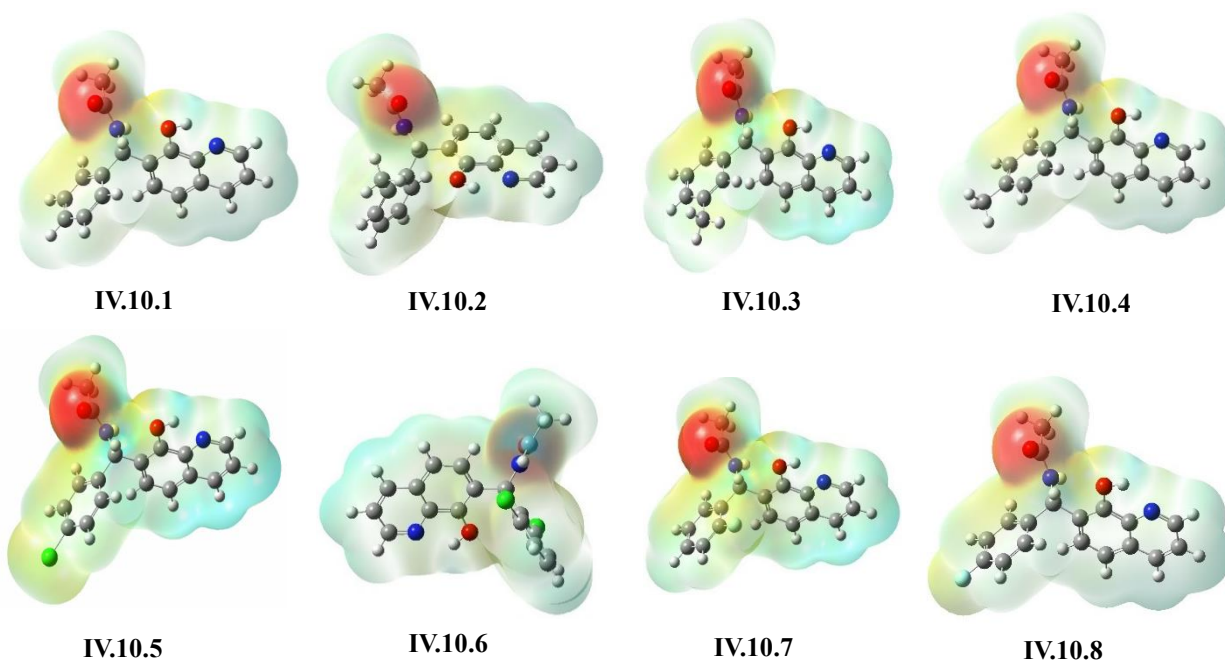
	Descripteurs Globale						
	η (eV)	χ (eV)	μ (eV)	σ (eV ⁻¹)	ω	ξ	(ΔN_{\max})
IV.10.1	-0.0769	0.1372	0.0769	13.0039	-0.0384	26.0416	0.2802
IV.10.2	-0.0769	0.1311	0.0769	13.0039	-0.0384	26.0454	0.2933
IV.10.3	-0.0769	0.1358	0.0769	13.0039	-0.0384	26.0416	0.2802
IV.10.4	-0.0767	0.1355	0.0767	13.0378	-0.0383	26.1096	0.2831
IV.10.5	-0.0774	0.1410	0.0774	12.9198	-0.0387	25.8397	0.2745
IV.10.6	-0.0775	0.1316	0.0775	12.9032	-0.0397	25.1404	0.2946
IV.10.7	-0.0794	0.1343	0.0794	12.5944	-0.0397	25.1889	0.2956
IV.10.8	-0.0771	0.1391	0.0771	12.9701	-0.0385	25.9740	0.2771
IV.10.9	-0.0755	0.1426	0.0755	13.2450	-0.0387	25.8397	0.2718
IV.10.10	-0.0773	0.1408	0.0773	12.9366	-0.0386	25.8467	0.2745
IV.10.11	-0.0749	0.1332	0.0749	13.4228	-0.0370	27.0270	0.2811
IV.10.12	-0.0746	0.1317	0.0746	13.4048	-0.0359	27.8551	0.2830
IV.10.13	-0.0746	0.1285	0.0746	13.4048	-0.0373	26.8096	0.2902
IV.10.14	-0.0673	0.1479	0.0673	14.8588	-0.0336	29.7619	0.2276
IV.10.15	-0.0711	0.1542	0.0711	14.0646	-0.0388	28.1690	0.2306
IV.10.16	-0.0774	0.1411	0.0774	12.9198	-0.0387	25.8397	0.2745
IV.10.17	-0.0771	0.1372	0.0771	13.0039	-0.0384	26.0416	0.2802

Comme le montre le (Tableau IV.13), c'est la molécule **IV.10.14** qui possède l'indice d'électrophilie le plus bas. De plus, augmente la capacité de donner d'électrons à la protéine cible en raison de leurs valeurs d'énergie Homo les plus basses. La classification rapportée par Domingo et Coll a

confirmé que tous les composés rapportés dans cette partie de thèse sont électrophiles marginaux et fortement nucléophiles.

Un indice de réactivité récent mesurant la stabilisation du complexe acquis de l'environnement (donneur) par un inhibiteur (accepteur) est la quantité maximale de charge électronique (ΔN_{\max}). Comme le montre le **Tableau IV.21**, les composés **IV.10.14** a un ΔN_{\max} plus bas parmi toutes les molécules, ce qui indique que ce composé permette le transfert de charge et l'échange de densité électronique pour augmenter la réactivité.

De plus, pour expliquer la liaison hydrogène, la réactivité et l'activité structurale des comportements moléculaires, le tracé 3D du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a été signalé comme un indice crucial permettant d'identifier la taille, la forme et les régions riches et pauvres en termes. De densité électronique. Dans les diagrammes MEP, le potentiel électrostatique sur la molécule est modifié par l'échelle de couleurs, un potentiel positif ($V > 0$) est représenté par la couleur bleue. la couleur rouge caractérise le potentiel électrostatique négatif ($V < 0$). Le groupe carbonyle (C=O) représente les régions les plus électronégatives (couleurs rouges) de tous les composés synthétisés **IV.10.1- IV.10.17** est peut-être établi comme un site distinct d'attaque par électronégativité. Les atomes d'hydroxyle (-OH) et d'amine (-NH₂) de tous les composés ont une charge positive (région bleu), qui peut agir comme centres nucléophiles. (**Figure IV.20**)



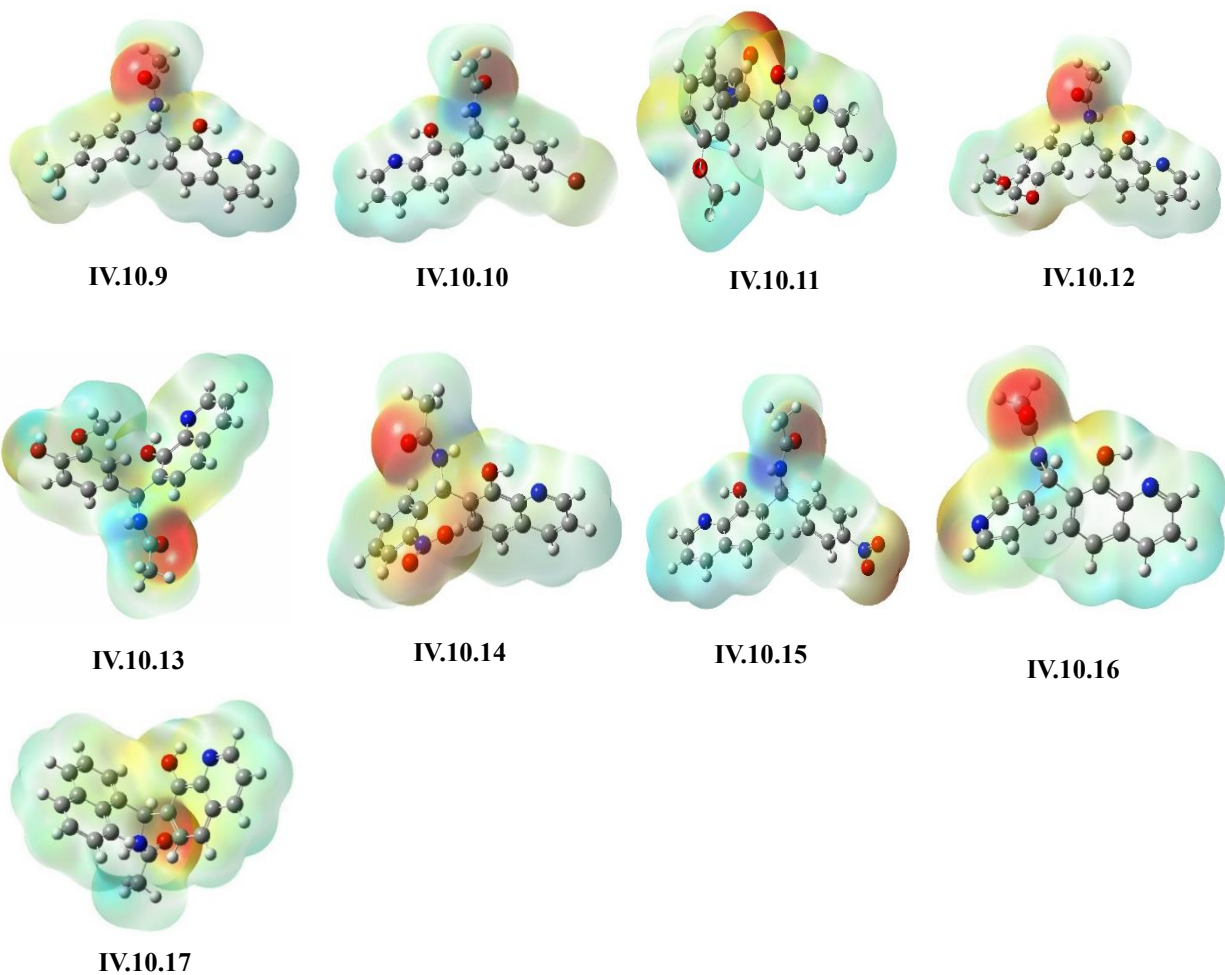


Figure IV.8 Densité totale sur le potentiel électrostatique en phase gazeuse pour tous les composés synthétisés **IV.10.1- IV.10.17**

IV.7.2 Analyse de docking moléculaire

Le docking moléculaire est un processus théorique largement utilisé pour authentifier la liaison de l'orientation appropriée du ligand avec la protéine réceptrice. Avant l'étude de docking, le protocole de docking a été validé en superposant le ligand co-cristallisé sur le site de liaison cible. Le RMSD a été trouvé à 0,45 Å, ce qui se situe dans une bonne plage, inférieure à 1,00 Å.

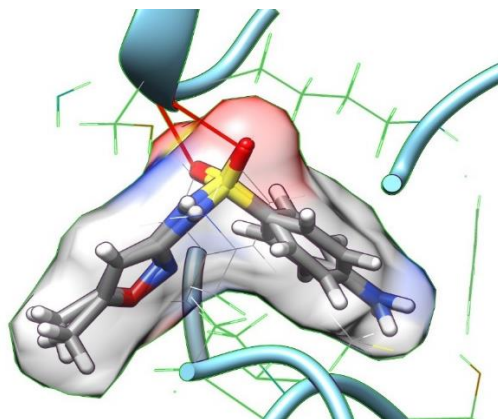


Figure IV. 9 Auto-dockage du ligand co-cristallisé (ID : 08D) de la dihydroptéroate synthase de *Yersinia pestis* (ID : 3TZF)

Selon le (**Tableau IV. 22**) le ligand Co-cristallisé est re-docké dans la poche du site actif de YpDHPS, les résultats prouvent qu'il s'étend aux sites d'attachement de la protéine par la formation d'interactions π - π stacking et π -Cation. Cette co-ligand forme une interaction π - π stacking avec le résidu avec Phe 28 et une interaction π -Cation avec le résidu Lys221.

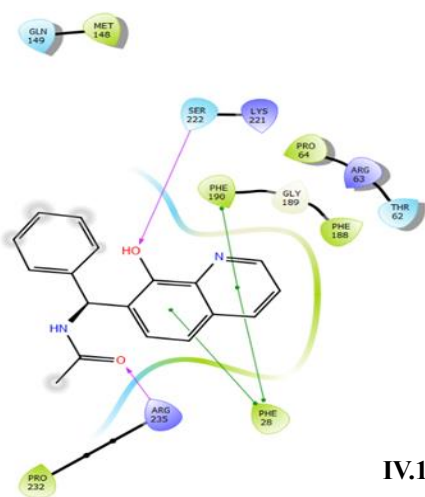
Zhao Y et al., décrit que l'inhibition de l'enzyme YpDHPS se fait par la formation des liaisons significative avec Asp 185, Lys 221, Asp 96, Asn 115 et Arg 255 résidus, tandis que Ser 222, lys 221, Phe 190 sont essentiels pour les interactions avec le paquet pABA. Dans cette étude, toutes les molécules néo- synthétisés présente un score similaire au score du co-ligand -6.054 Kcal/mol et deux liaisons d'hydrogènes avec Arg 235, Ser 222, en plus toutes les molécules ont donner les mêmes liaisons de type d'interactions π - π stacking avec les residu Phe28, et Phe 190. Les Composés (**IV.10.17**), (**IV.10.2**) ont donné le meilleur score d'énergie (-6.237 , -6.061 Kcal/mol) par rapport au ligand co-crystallisé. Selon ces résultats, nous pouvons classer les composés (**IV.10.17**), (**IV.10.2**) comme de bons inhibiteurs du YpDHPS. Les résultats de liaison de tous les composés sont indiqués dans le (**Tableau IV.22**). Le complexe de ligands YpDHPS et le mode de liaison observé pour la poche du récepteur avec tous les ligands sont montrés à la (**Figure IV.22**).

Tableau IV. 8 Interactions des résidus de la dihydroptéroate synthase de *Yersinia pestis* et énergie des dérivés d'acétamidoalkyle-8-quinolinols

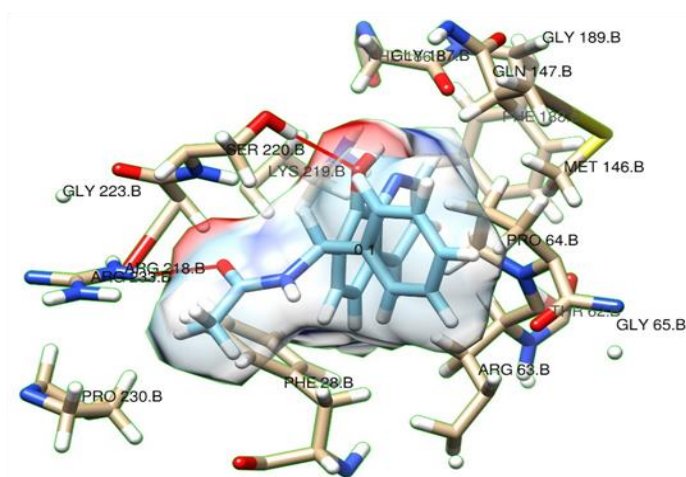
Référence	Docking Score	Résidu interactions			
		H-bond	π - π stacking	π -Cation	Interaction Hydrophobic
ligand Co-crystallized	-6.054	/	Phe 28	Lys221	Met 148, Met 223, Phe28, Phe 190, Pro 64

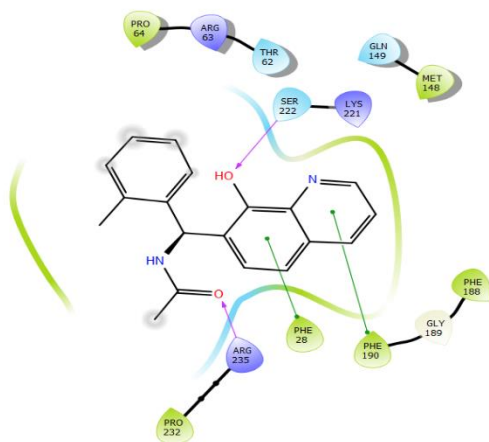
(PDB ID : 3TZF)

IV.10.1	-5.881	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.2	-6.061	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.3	-5.963	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.4	-5.928	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.5	-5.840	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.6	-5.884	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.7	-5.865	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.8	-5.850	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.9	-5.962	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.10	-5.679	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.11	-5.958	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.12	-5.916	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.13	-5.951	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.14	-5.655	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.15	-5.813	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.16	-5.664	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232
IV.10.17	-6.237	Ser222, Arg235	Phe190, Phe28, Phe28	/	Met148, Phe188, Phe190, Pro64, Phe28, Pro232

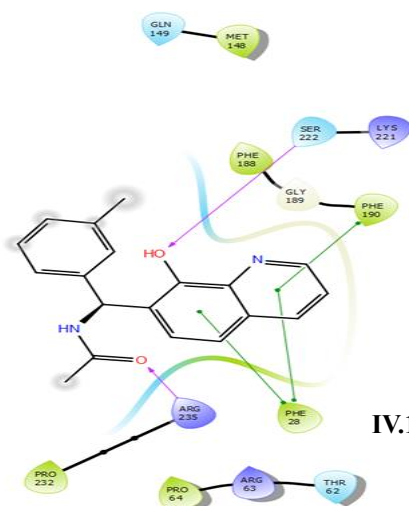
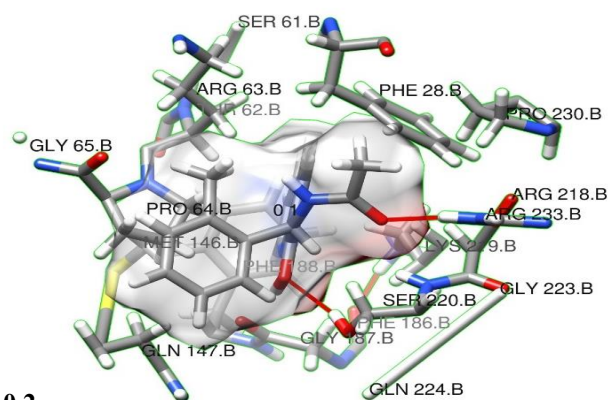


IV.10.1

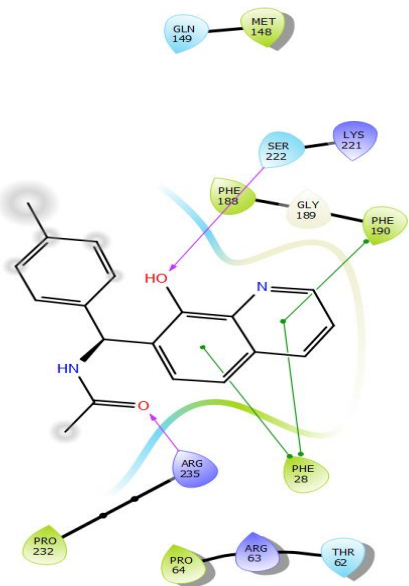
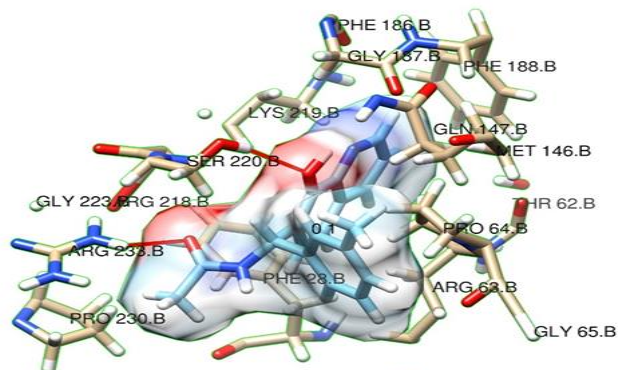




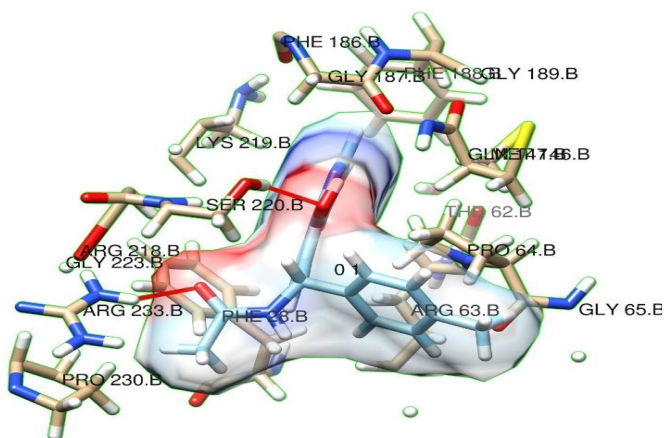
IV.10.2

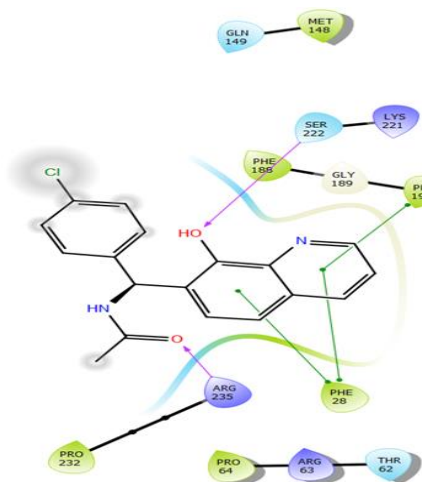


IV.10.3

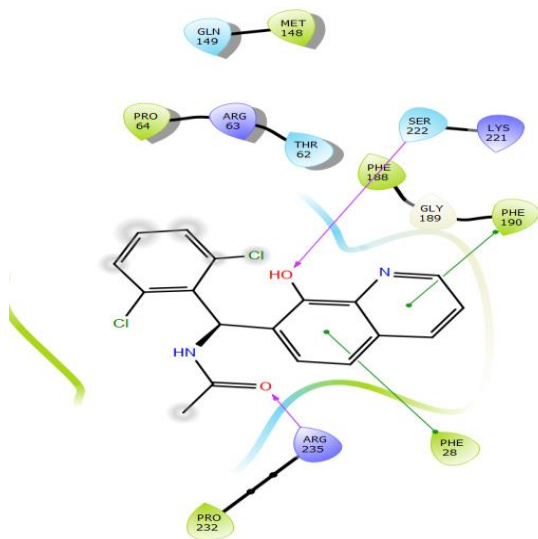
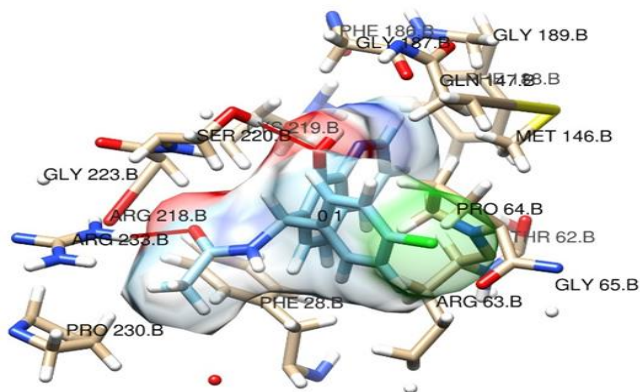


IV.10.4

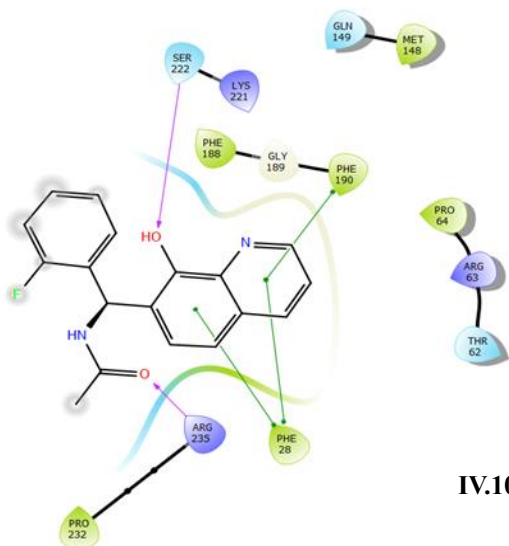
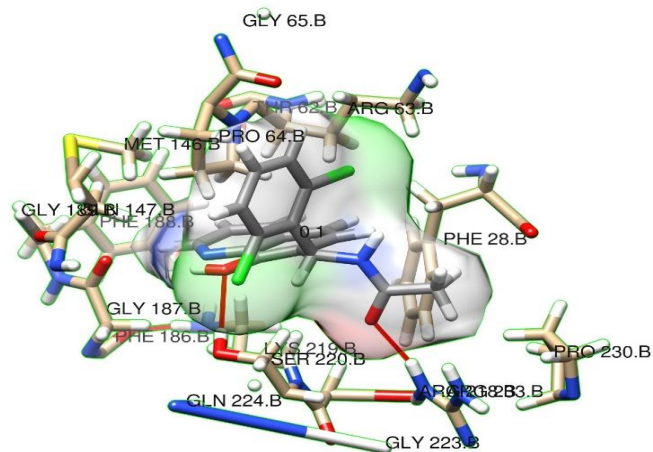




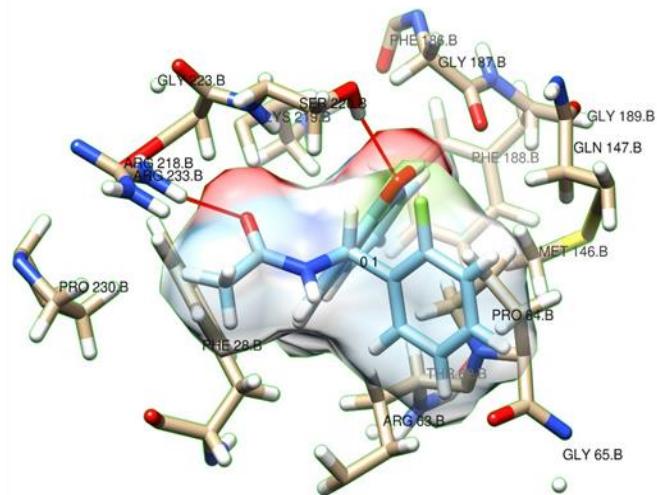
IV.10.5

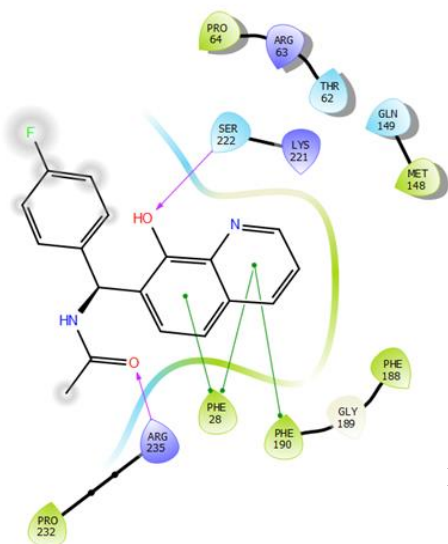


IV.10.6

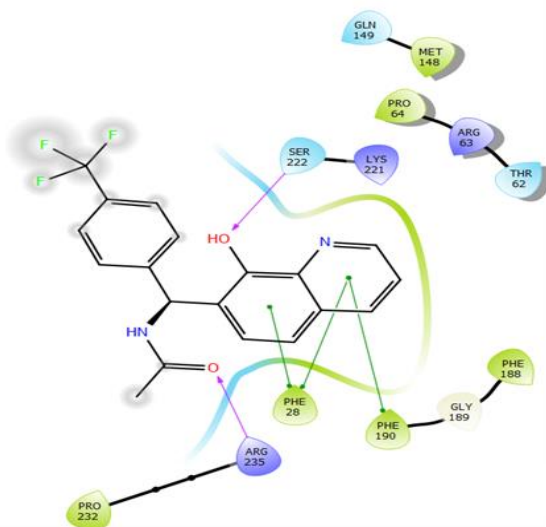
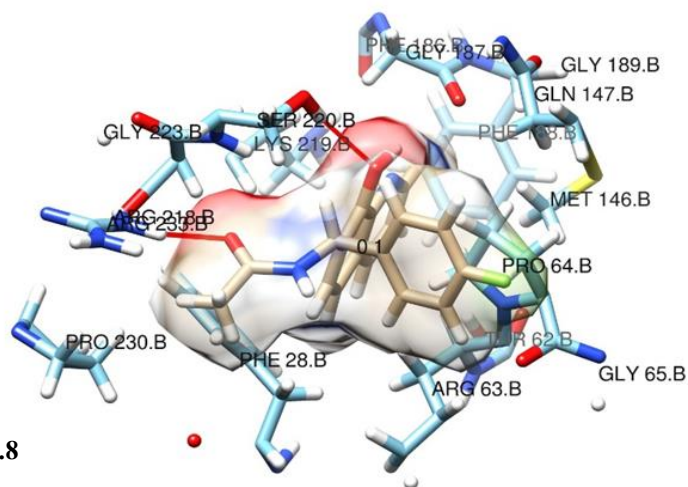


IV.10.7

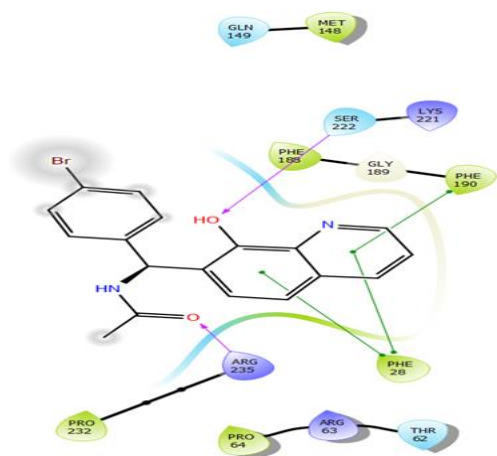
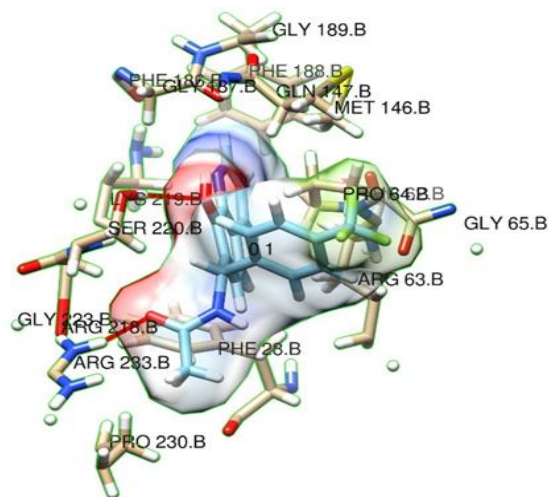




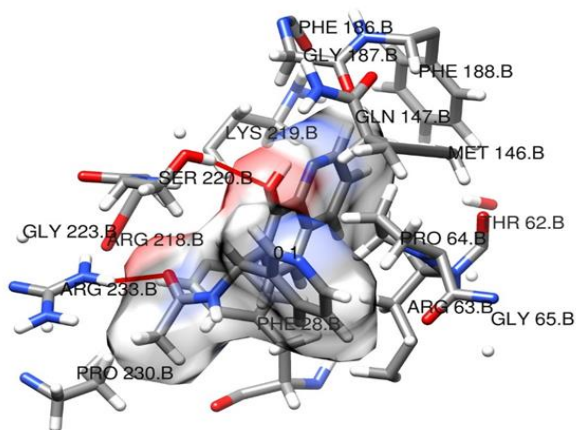
IV.10.8

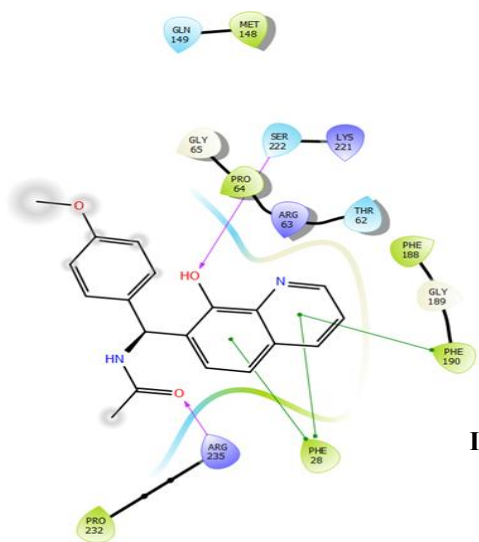


IV.10.9

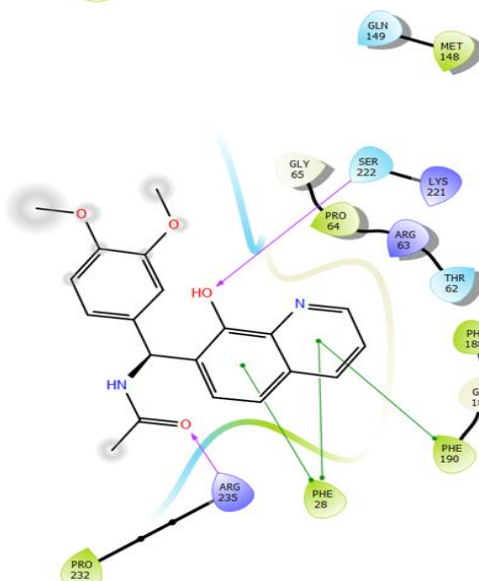
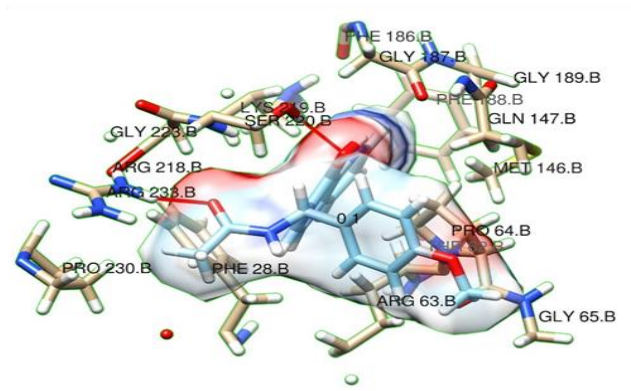


IV.10.10

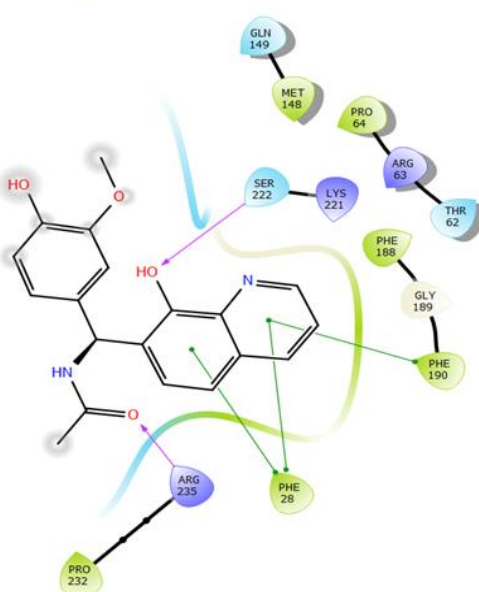
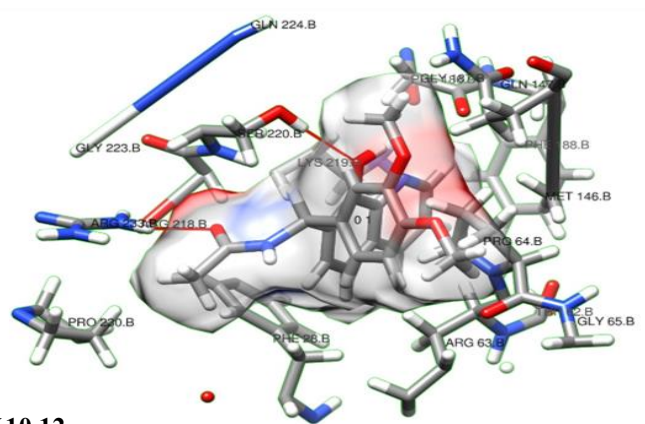




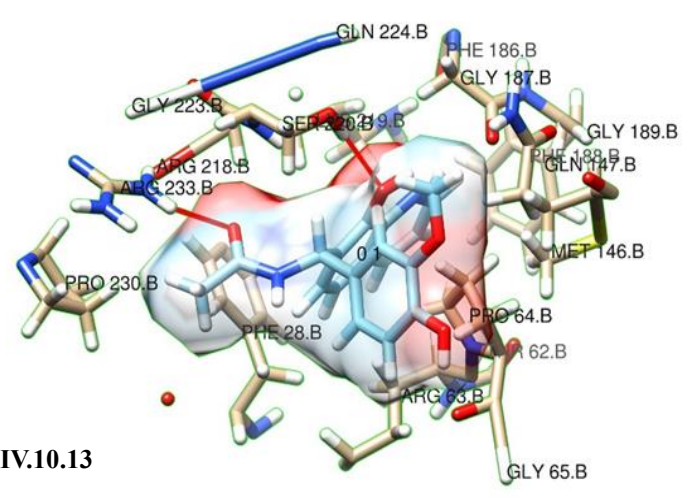
IV.10.11

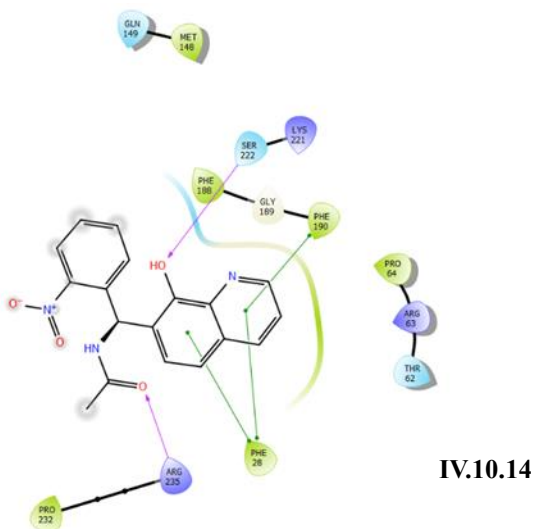


IV.10.12

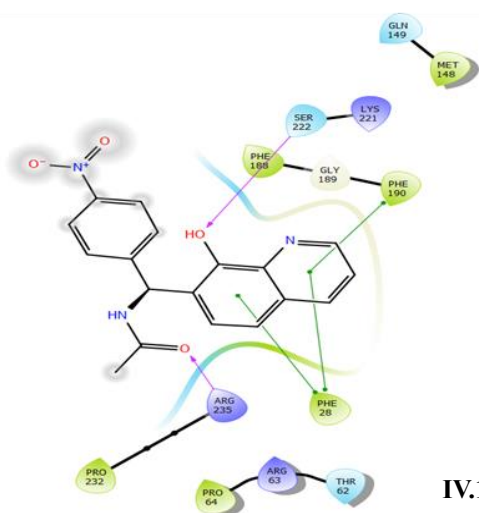
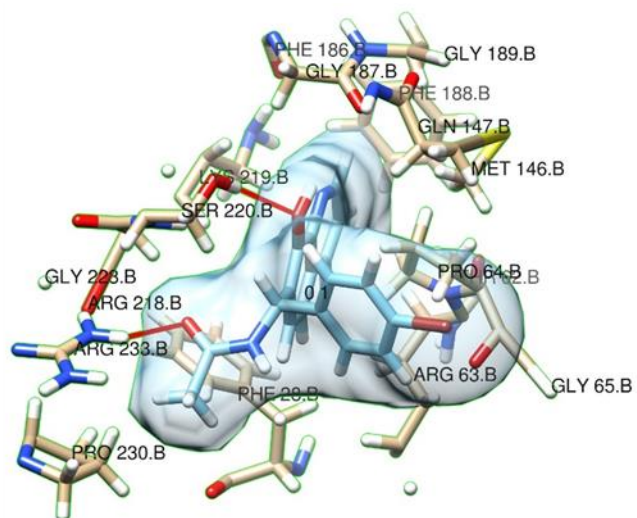


IV.10.13

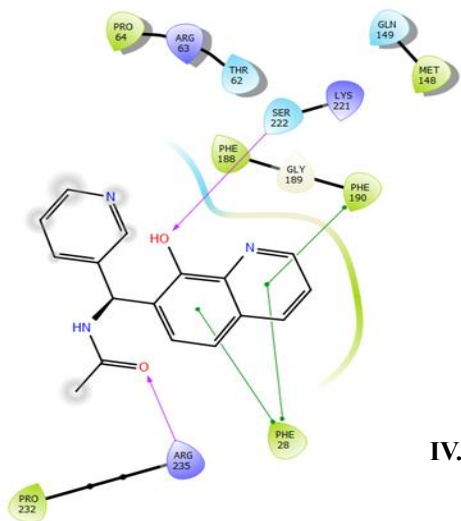
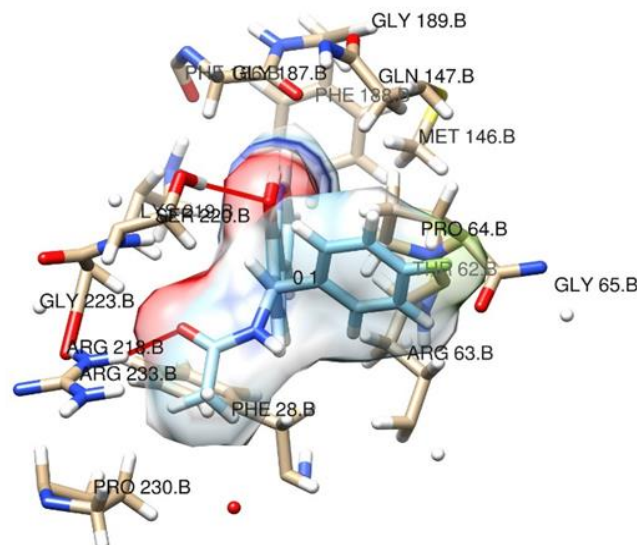




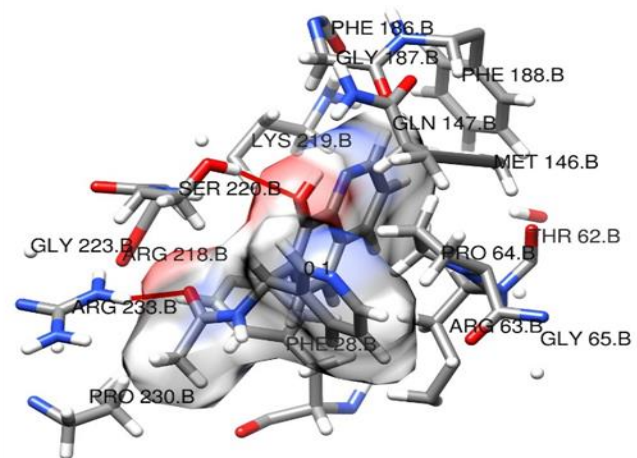
IV.10.14



IV.10.15



IV.10.16



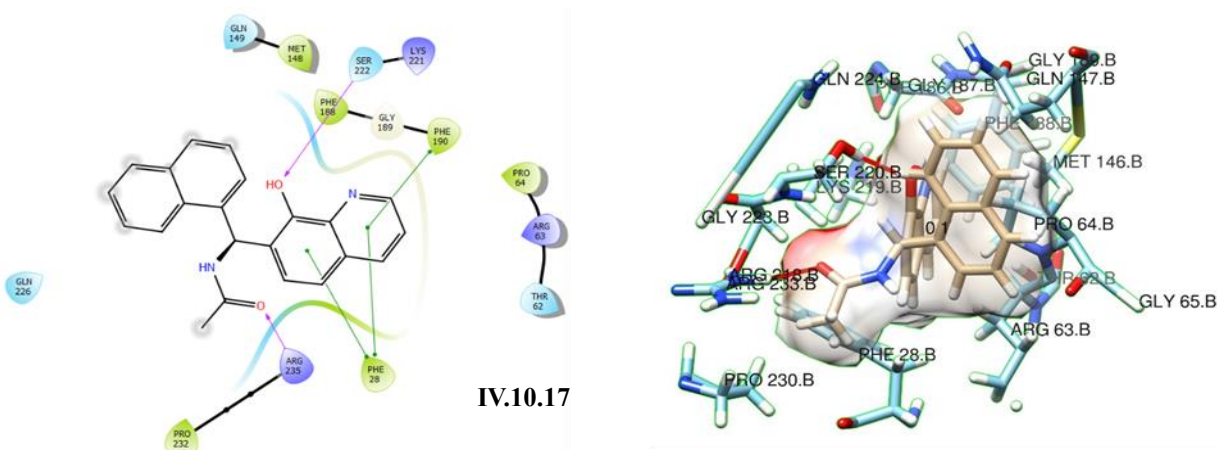


Figure IV.10 Analyse du Docking moléculaire des dérivés d'acétamidoalkyle-8-quinolinols et leurs poses

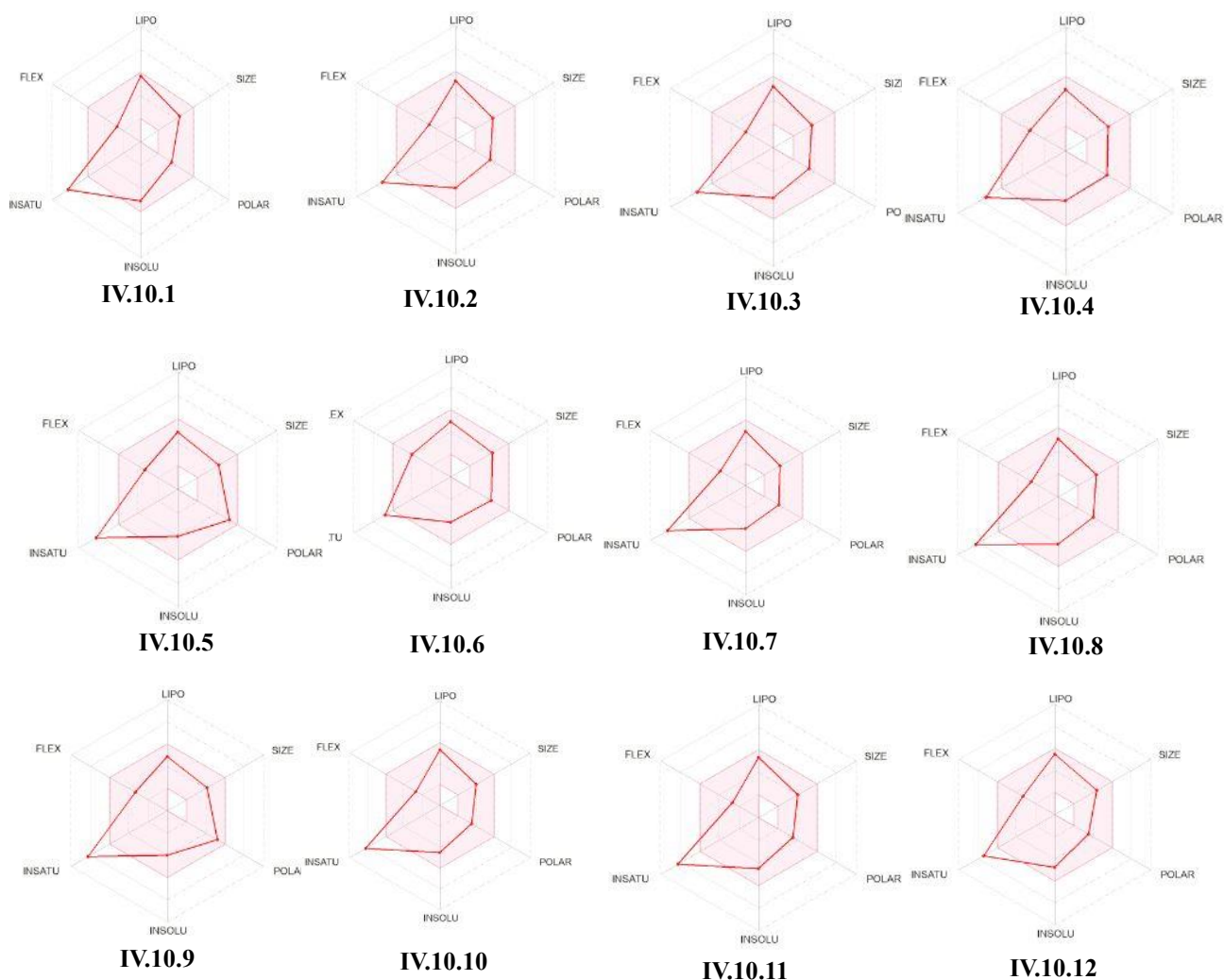
IV.7.3 Drug-Likeness basée sur le ligand, ADME/Toxicité

Tableau IV.23 1Propriétés physico-chimiques des molécules synthétisés

	M (g/mol)	Liaison rotative	Donneur de liaison hydrogène	Accepteur de liaison hydrogène	TPSA Å ²	Violation	Log Po/W ILog p	Log S (ESOL)	CaCo-2	GI	BBB	Log Kp cm/s
IV.10.1	292.33	4	2	3	62.22	0	2.28	-3.94	0.96	Haut	Oui	-5.82
IV.10.2	306.36	4	2	3	62.22	0	2.52	-4.23	1.09	Haut	Oui	-5.64
IV.10.3	306.36	4	2	3	62.22	0	2.48	-4.23	1.08	Haut	Oui	-5.64
IV.10.4	306.36	4	2	3	62.22	0	2.51	-4.23	1.07	Haut	Oui	-5.64
IV.10.5	326.78	4	2	3	62.22	0	2.61	-4.52	1.05	Haut	Oui	-5.58
IV.10.6	361.22	4	2	3	62.22	0	2.71	-5.11	0.69	Haut	Oui	-5.34
IV.10.7	310.32	4	2	4	62.22	0	2.34	-4.09	1.22	Haut	Oui	-5.86
IV.10.8	310.32	4	2	4	62.22	0	2.43	-4.09	1.045	Haut	Oui	-5.86
IV.10.9	360.33	5	2	6	62.22	0	2.54	-4.77	0.72	Haut	Oui	-5.60
IV.10.10	326.78	4	2	3	62.22	0	2.61	-4.52	1.05	Haut	Oui	-5.58
IV.10.11	322.36	5	2	4	71.45	0	2.51	-4.00	1.06	Haut	Oui	-6.02
IV.10.12	352.38	6	2	5	80.68	0	2.73	-4.06	1.21	Haut	Non	-6.22
IV.10.13	338.36	5	3	5	91.68	0	2.45	-3.85	0.55	Haut	Non	-6.37
IV.10.14	337.33	5	2	5	108.04	0	1.74	-4.95	0.25	Haut	Non	-6.21
IV.10.15	337.33	5	2	5	108.04	0	1.92	-3.98	0.18	Haut	Non	-6.21
IV.10.16	293.32	4	2	4	75.11	0	2.07	-3.27	1.13	Haut	Oui	-6.58
IV.10.17	342.39	4	2	3	62.22	0	2.79	-5.07	0.64	Haut	Oui	-5.24

Les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés sur la base de la règle de Lipinski, dite "règle des cinq", selon laquelle les molécules cibles répondent aux critères de ressemblance avec les médicaments si : les molécules cibles ne peuvent pas être considérées comme des médicaments. Les molécules cibles répondent aux critères de ressemblance avec un médicament si :

D'après le Tableau (**Tableau IV.23**) tous les composés synthétisés d'acétamidoalkyl-8-quinolinols correspondent à l'exigence de la règle de cinq de la Lipinski : (1) le poids moléculaire est inférieur à 500, (2) le coefficient de partage octanol/ l'eau (LogP) < 5, (3) il y a moins de cinq donneurs de liaisons hydrogène (groupes NH et OH), et (4) il y a moins de dix accepteurs de liaisons hydrogène (notamment des atomes N et O).



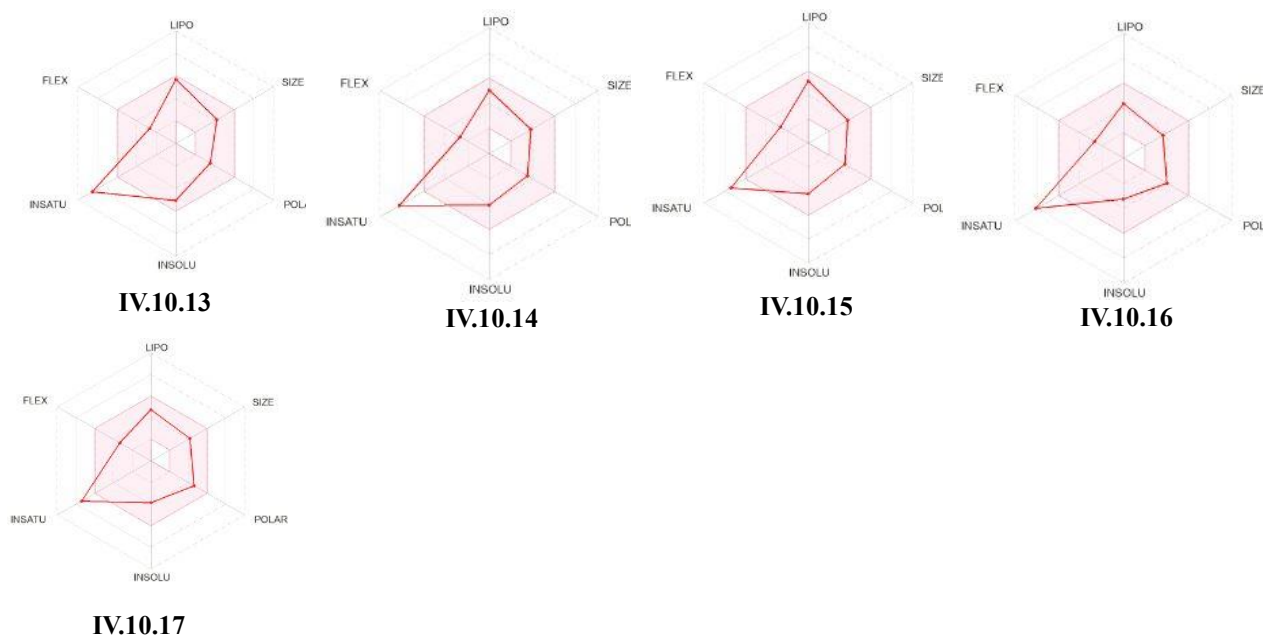


Figure IV.11 Le radar de biodisponibilité des petites molécules évalué à l'aide de l'outil web swissADME

Le radar de la biodisponibilité orale des composés étudiés est illustré dans la (**Figure IV.23**). Comme on le voit, les valeurs de tous les paramètres des composés se situent dans la bonne biodisponibilité souhaitée, à l'exception du paramètre d'insaturation, ce qui prouve que les molécules étudiées peuvent assurer les exigences pharmacocinétiques nécessaires au comportement des composés de type médicamenteux.

Conclusion :

Au cours du présent chapitre, nous avons réussi à synthétiser deux nouvelles séries ; des α -sulfamidophosphonates et acétoamidoalkyle-8-quinolinols.

Nous avons développé une méthode simple et efficace respectueuse de l'environnement de la réaction de condensation one pot à 3 composants de Kabachnik entre un aldéhyde, sulfamide et diéthylphosphite. En effet, cette synthèse utilisant des substrats commercialement disponibles dans un solvant non toxique, a permis à la synthèse d'une grande variété de classe de composés potentiellement actifs dérivés de α -sulfamidophosphonates avec de très bons rendements après des temps de réactions courts. La suite de ce travail a été consacrée à des essais d'activités biologiques en collaboration avec laboratoire d'écologie microbienne à l'université de Bejaia.

Nous avons également réalisé pour la première fois une nouvelle série d'acétoamidoalkyle-8-quinolinols *via* une réaction de Betti à trois composants à partir d'acétamide, 8-quinolinol et des

dérivés aldéhydique aromatiques dans des conditions sans solvant à 120°C, avec de l'acide phényle borolique comme catalyseur. Les dérivés synthétisés ont été obtenus avec de bons rendements.

Ces deux méthodes offrent des avantages significatifs telles les conditions de réaction simples, des temps de réactions courts et l'absence des solvants toxiques ou de produits secondaires. Tous les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN, MS) et sont conformes aux structures proposées.

CHAPITRE V

Partie expérimentale

Partie expérimentale**Généralités expérimentales****➤ Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):**

Les spectres RMN du proton sont enregistrés à températures ambiante à l'aide d'un spectromètre Bruker à 400 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au (TMS) comme référence, Les spectres sont enregistrés dans le DMSO-d₆ ou CDCl₃, les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hz.

La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : **s** : singulet, **sl** : singulet large, **d** : doublet, **dd** : doublet dédoublé, **t** : triplet, **td** : triplet dédoublé, **q** : quadruplet, **m** multiplet, etc.

Les spectres RMN du carbone sont enregistrés à températures ambiante à l'aide d'un spectromètre Bruker à 100 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au (TMS) comme référence.

Les spectres RMN du phosphore sont enregistrés à températures ambiante à l'aide d'un spectromètre Bruker à 120 MHz.

Les spectres RMN du fluor sont enregistrés à températures ambiante à l'aide d'un spectromètre Bruker à 565 MHz.

➤ Spectrométrie de masse :

Les mesures en spectrométrie de masse ont été réalisées en mode positif, sur un instrument Shimadzu 8040 porté à un potentiel d'ionisation de 70 eV.

➤ Spectrométrie Infra-Rouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer FT-600. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en abromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm⁻¹.

➤ Diffraction des rayons X :

Les analyses cristallographiques par diffraction des rayons X ont été effectuées à température

ambiante l'aide d'un diffractomètre Olex2[261]. SuperNova, Dual, AtlasS2 équipée d'un détecteur CCD, par un faisceau monochromique La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$).

➤ **Point de fusion :**

Les points de fusion des produits solides ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.

➤ **Chromatographies :**

• **Sur couche mince CCM**

L'évolution des réactions et la pureté des produits sont surveillées par chromatographie analytique sur couche mince (CCM) sur plaques de silice Merck 60 F354 (épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées par différentes méthodes : lampe UV réglée à 254 nm ou Ninhydrine dans l'éthanol.

• **Sur colonne**

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). (Art.9385)

Partie expérimentale

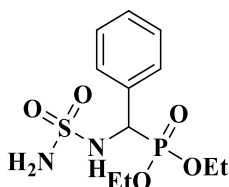
Partie I

Mode opératoire général pour la synthèse des α -sulfamidophosphonates (IV.4.1-IV.4.12) :

Dans un tube en verre, on introduit (1 mmol) de sulfamide, (1 mmol) de diéthylphosphite et (1 mmol) d'aldéhydes aromatiques dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est soumis à des irradiations ultrasoniques ou micro-ondes pendant le temps approprié jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM éluant EtOAc/petet 50: 50). Le résidu obtenu est ensuite purifié par cristallisation dans un mélange de diéthyléther / *n*-hexane (4:1) à 6 ° C pendant une nuit.

Mode opératoire général pour la synthèse des di-sulfamidophosphonates (IV.6.1-IV.6.2) :

Dans un ballon monocolé de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, on place (1 mmol) de sulfamide, (2 mmol) de diéthylphosphite et (2 mmol) d'aldéhyde aromatique dans l'éthanol. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 12h. Ensuite, on laisse le mélange réactionnel refroidir à la température ambiante, le précipité formé est filtré et ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : EtOAc-petet 50/50).

Diéthyl (S)-(phenyl(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.1)

M (C₁₁H₁₉N₂O₅PS) = 322.08g/mol

Aspect : poudre blanche

T.fusion= 124-126 °C

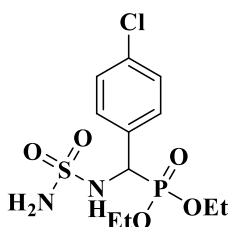
R_f=0.13 (EtOAc-Petet 1/1).

Rdt= 89%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{\max} 3277.22 et 3218.05 (NH₂), 3100.68 (NH), 1335.62 et 1163.55 (SO₂), 1209.17 (P=O), 1050.80 (P-O), **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** : δ = 1.07 (t, ³J_{H-H} 6.8 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), 1.20 (t, ³J_{H-H} 7.2 Hz, 3H, H₃C-CH₂-) 3.72-3.92 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 3.99-4.07 (m, 2H, -H₂C-

CH₃) 4.65 (dd, $J_{1(H-H)}$ 9.6, $J_{2(Hc-p)}$ 24 Hz, 1H, ***CH**), 6.50 (s, 2H, NH₂), 7.24-7.33 (m, 3H, **H**-Ar), 7.46-7.48 (m, 2H, **H**-Ar), 7.7 (d, J 12 Hz, 1H, **NH**). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** : δ =16.1 (d, $^3J_{C-p}$ 5.4Hz, **CH**₃), 16.3 (d, $^3J_{C-p}$ 5.5 Hz, -**CH**₃), 53,5 (d, $^1J_{C-P}$ 155 Hz, ***CH**), 62.4 (d, $^2J_{C-p}$ 6.6 Hz, -**CH**₂-), 62.8 (d, $^2J_{C-p}$ 6.9 Hz, -**CH**₂-), 127.4 (d, J_{C-p} 3 Hz, **CH**-Ar), 127.8 (d, J_{C-p} 2 Hz, 2**CH**-Ar), 128.52 (d, J_{C-p} 5 Hz, **CH**-Ar), 136.08 (**C**-Ar) ppm, **RMN ³¹P (DMSO-d₆, 120 MHz)** : δ =20.82. **MS (E⁺)** m/z=345.1 [M+Na]⁺.

Diéthyl ((4-chlorophenyl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.2)



M (C₁₁H₁₈ClN₂O₅PS) = 356.04g/mol

Aspect : Cristaux blanc

T.fusion= 153-155°C

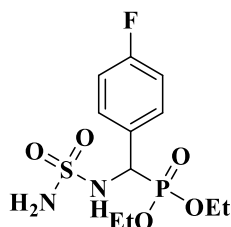
Rf=0.15 (EtOAc-Petet 1/1).

Rdt= 95%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{max} 3261.24, 3230.50 (NH₂), 3092.25 (NH), 1335.16, 1143.55 (SO₂), 1235.13 (P=O), 1015.71 (P-O) cm⁻¹, **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** : δ = 1.10 (t, $^3J_{H-H}$ 8 Hz, 3H, **H**₃C-CH₂-), 1.22 (t, $^3J_{H-H}$ 8 Hz, 3H, **H**₃C-CH₂-) 3.79-3.97 (m, 2H, -**H**₂C-CH₃), 4.01-4.08 (m, 2H, -**H**₂C-CH₃) 4.71 (dd, $^3J_{H-H}$ 12, $^2J_{H-P}$ 24 Hz, 1H, ***CH**), 6.56 (s, 2H, **NH**₂), 7.38-7.41 (m, 2H, **H**-Ar), 7.48-7.51 (m, 2H, **H**-Ar) 7.74 (dd, J 4 Hz, 1H, **NH**), **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** : δ = 16.0 (d, $^3J_{C-p}$ 5 Hz, H₃**C**-CH₂-), 16.2 (d, $^3J_{C-p}$ 6 Hz, H₃**C**-CH₂-), 52,8-54.3 (d, $^1J_{C-P}$ 155 Hz ***CH**), 62.3 (d, $^2J_{C-p}$ 7 Hz, H₃C-**CH**₂-), 62.8 (d, $^2J_{C-p}$ 7Hz, H₃C-**CH**₂-), 127.7 (d, J_{C-p} 2Hz, 2**CH**-Ar), 130.2 (d, J_{C-p} 5 Hz, 2**CH**-Ar), 132.0 (d, J_{C-p} 3 Hz, (Cl-**C**-Ar), 135.2 (**C**-Ar) ppm

RMN ³¹P (DMSO-d₆, 120 MHz): δ =20.22, **MS (E⁺)** m/z=379.0 [M+Na]⁺,

Diéthyl ((4-fluorophenyl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.3)



M (C₁₁H₁₈FN₂O₅PS) = 340.07g/mol

Aspect: Cristaux blanc

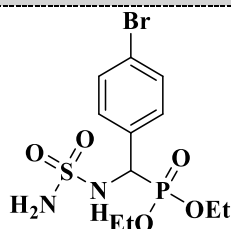
T.fusion= 162-164 °C

Rdt= 92%

Rf=0.19 (EtOAc-Petet 1/1).

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{\max} 3268.75, 3216.57 (NH₂), 3100.00(NH), 1334.19, 1144.86(SO₂), 1233.51(P=O), 1016.09 (P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.08 (t, ³J_{H-H} 4.6 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), δ =1.22 (t, ³J_{H-H} 7 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), 3.67-3.99 (m, 2H, H₃C-CH₂-), 4.01-4.10 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 4.70 (dd, J_{1(H-H)}} 6.6, J_{2(Hc-p)}} 16.2 Hz 1H, *CH), 6.58 (s, 2H, NH₂), 7.38-7.39 (d, 2H, J_{(H-H)}} 5.6 Hz, H-Ar), 7.48-7.50 (m, 2H, H-Ar), 7.77 (d, J 7.2 Hz, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) :** 16.5 (d, H₃C-CH₂-), 16.7 (d, H₃C-CH₂-), 53,5-54.5 (d, ¹J_{C-P} 103.3Hz *CH), 62.8(d, ²J_{C-p} 4.7Hz, H₃C-CH₂-), 63.3 (d, ²J_{C-p} 4.7Hz, H₃C-CH₂-), 128.2 (2CH-Ar), 130.7 (d, J_{C-p} 4 Hz, 2CH-Ar), 132.5 (d, J_{C-p} 2.5 Hz, C-Ar), 135.7 (F-C-Ar) ppm. **RMN ³¹P (DMSO d₆, 120 MHz):** δ =22.19. **RMN ¹⁹F (DMSO d₆, 565 MHz):** -117.39. **MS (E+) m/z**=363.1 [M+Na].

Diéthyl ((4-bromophenyl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.4)



M (C₁₁H₁₈BrN₂O₅PS) = 399.99g/mol

Aspect: poudre blanche

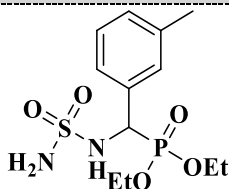
T.fusion= 218-220 °C

Rf=0.25 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 88%

IR (KBr) cm-1: ν_{\max} 3275.25, 3215.12 (NH₂), 3096.61 (NH), 1335.10, 1143.94 (SO₂), 1236.78(P=O), 1049.55(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.07 (t, ³J_{H-H} 7.2 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), δ =1.95 (t, ³J_{H-H} 7.2 Hz, 3H, H₃C-CH₂-) 3.727-3.793 (m, 1H, -H₂C-CH₃), 3.833-3.895 (m, 1H, -H₂C-CH₃) 4.95-4.018 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 4.60 (d, J_(Hc-p) 24Hz 1H, *CH), 7.16 (d, J 2 Hz, 2H, H-Ar), 7.35 (d, J 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 8.11 (sbr, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) :** δ =16.0 (d, ³J_{C-p} 5.5 Hz, H₃C-CH₂-), 16.2 (d, ³J_{C-p} 5.4 Hz, H₃C-CH₂-), 53.6 (d, ¹J_{C-p} 154.6Hz *CH), 62.4 (d, ²J_{C-p} 6.9 Hz, H₃C-CH₂-), 62.8 (d, ²J_{C-p} 7Hz, H₃C-CH₂-), 120.8 (d, J_{C-p} 7 Hz, Br-C-Ar), 130.2 (d, J_{C-p} 5 Hz, 2CH-Ar), 130.5 (d, J_{C-p} 5 Hz 2CH-Ar), 134.6 (C-Ar) ppm. **RMN ³¹P (DMSO d₆, 120 MHz) :** δ =19.82.

Diéthyl ((sulfamoylamino)(m-tolyl)méthyl)phosphonate (IV.4.5)



M (C₁₂H₂₁N₂O₅PS) = 336.09g/mol

Aspect: poudre blanche

T.fusion= 137-139 °C

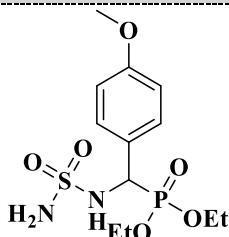
Rf=0.17 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 84%

IR (KBr) cm-1: ν_{\max} 3268.93, 3251.12 (NH₂), 3102.28(NH), 1334.75, 1145.00(SO₂), 1233.93(P=O), 1016.67(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.08 (t, ³J_{H-H} 7.2 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), δ =1.21 (t, ³J_{H-H} 7.2 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), 2.29 (s, 3H, -CH₃), 3.70-4.07 (m, 4H, -H₂C-CH₃), 4.64 (dd, J_{1(H-H)}} 7, J_{2(Hc-p)}} 20.6 Hz 1H,*CH), 6.51 (s, 2H, NH₂), 7.03-7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.20-7.28 (m, 2H, H-Ar), 7.60 (dd, J₁ 2.8 Hz, J₂ 10 Hz, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) :** 16.0 (d, ³J_{C-p} 5.5 Hz, H₃C-CH₂-), 16.2 (d, ³J_{C-p} 5.4 Hz, H₃C-CH₂-), 21.0 (s, CH₃), 54.2 (d, ¹J_{C-p} 154.2Hz *CH), 62.2 (d, ²J_{C-p} 13.4Hz, H₃C-CH₂-), 62.7 (d, ²J_{C-p} 6.9Hz, H₃C-CH₂-), 125.5

(d, J_{C-p} 5.5 Hz, $\underline{C}H$ -Ar), 127.6 (d, J_{C-p} 12.1 Hz, $\underline{C}H$ -Ar), 128.8 (d, J_{C-p} 5.4 Hz, $\underline{C}H$ -Ar), 129.0 (d, J_{C-p} 5.8 Hz, $\underline{C}H$ -Ar), 135.6 (d, J_{C-p} 54.3 Hz, \underline{C} -Ar), 136.6 (d, J_{C-p} 10.6 Hz, CH_3 - \underline{C} -Ar) ppm. MS (E+) m/z =359.1 [M+Na].

Diéthyl ((4-méthoxyphényl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.6)



M (C₁₂H₂₁N₂O₆PS) = 352.09g/mol

Aspect: poudre blanche

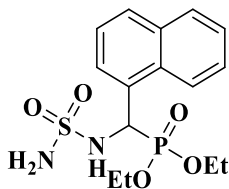
T.fusion= 133-135 °C

Rf=0.15 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 79%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{max} 3342.05, 3296.17(NH₂), 3160.71(NH), 1319.94, 1149.70 (SO₂), 1227.04(P=O), 1080.56(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 1.06 (t, $^3J_{H-H}$ 4.6 Hz 3H, \underline{H}_3C -CH₂-), δ =1.20 (t, $^3J_{H-H}$ 4.8 Hz 3H, \underline{H}_3C -CH₂-), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.74-3.88 (m, 1H, - \underline{H}_2C -CH₃), 3.89-3.91 (m, 1H, - \underline{H}_2C -CH₃), 4.00-4.06 (m, 2H, - \underline{H}_2C -CH₃), 4.68 (dd, $J_{I(H-H)}$ 4.8, $J_{2(HC-p)}$ 16 Hz 1H, *CH), 6.55 (s, 2H, NH₂), 7.31 (t, J_{H-H} 5.4 Hz 2H, \underline{H} -Ar), 4.46-4.48 (dd, 2H, \underline{H} -Ar), 6.69 (d, J 6.8 Hz, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** 16.0 (d, $^3J_{C-p}$ 3.6 Hz, H₃ \underline{C} -CH₂-), 16.2 (d, $^3J_{C-p}$ 3.6 Hz, H₃ \underline{C} -CH₂-), 54.2 (d, $^2J_{C-p}$ 102.9 Hz * $\underline{C}H$), 58.4 (OCH₃), 62.2 (H₃ \underline{C} - $\underline{C}H_2$ -), 62.7 (H₃ \underline{C} - $\underline{C}H_2$ -), 127.3 (d, J_{C-p} 2.1 Hz, 2 \underline{C}_{ar}) 127.7 (2 \underline{C}_{ar}) 128.4 (d, J_{C-p} 4 Hz, \underline{C}_{Ar}), 136.0 (C_q-OCH₃) ppm. MS (E+) m/z =375.1 [M+Na].

Diéthyl (naphthalen-1-yl(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.7)



M (C₁₅H₂₁N₂O₅PS) = 372.09g/mol

Aspect: poudre blanche

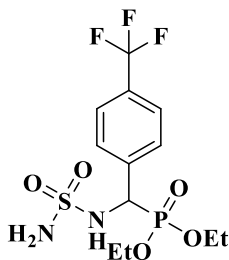
T.fusion= 172-174 °C

Rf=0.25 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 86%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{\max} 3294.12, 3243.10 (NH₂), 3122.34(NH), 1334.76, 1156.23(SO₂), 1231.37(P=O), 1021.43(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.22ppm (t, ³J_{H-H} 7 Hz, 3H, CH₃), δ =1.06 (t, ³J_{H-H} 5.2 Hz, 3H, CH₃), 3.76-3.98 (m, 2H, CH₂), 4.00-4.10 (m, 2H, H₂C-CH₃), 4.88 (dd, *J*_{1(H-H)}} 8.4, *J*_{2(Hc-p)}} 24.2 Hz 1H, *CH), 6.55 (s, 2H, NH₂), 7.42-7.90 (m, 7H, H-Ar), 8.00 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) :** 15.5 (d, ³J_{C-p} 5.5 Hz, H₃C-CH₂-), 16.7 (d, ³J_{C-p} 5.5 Hz, H₃C-CH₂-), 54.9 (d, ²J_{C-p} 154.2Hz *CH), 62.8 (d, ²J_{C-p} 6.9Hz, H₃C-CH₂-), 63.3(d, ²J_{C-p} 6.9Hz, H₃C-CH₂-), 126.3-134.2 (CH-Ar) ppm. **RMN ³¹P (DMSO d₆, 120 MHz) :** δ =20. 63.

Diéthyl ((sulfamoylamino)(4(trifluorométhyl)phényl)méthyl)phosphonate (IV.4.8)



M (C₁₂H₁₈F₃N₂O₅PS) = 390.06g/mol

Aspect: poudre blanche

T.fusion= 154-156 °C

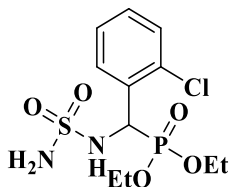
Rf=0.26 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 91%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{\max} 3288.57(NH₂), 3174.66(NH), 1344.13-1152.91(SO₂), 1289.76(P=O), 1152.91(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.09ppm (t, *J* 4.6 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (t, *J* 4.6 Hz, 3H, CH₃), 3.80-3.94 (m, 2H, CH₂), 4.01-4.06 (m, 2H, CH₂) 4.70 (dd, *J* 6.6 Hz, 1H,

$\underline{\text{CH}}$), 6.57 (s, 2H, $\underline{\text{NH}}_2$), 7.38 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -Ar), 7.48-7.50 (m, 2H, $\underline{\text{H}}$ -Ar), 7.77 ppm (d, J 7.2 Hz, 1H, $\underline{\text{NH}}$). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz):** 16.1 (d, $^3J_{\text{C-p}}$ 5.5 Hz, $\text{H}_3\underline{\text{C}}$ - CH_2 -), 16.3 (d, $^3J_{\text{C-p}}$ 5.1 Hz, $\text{H}_3\underline{\text{C}}$ - CH_2 -), 52.8 (d, $^2J_{\text{C-p}}$ 151.3 Hz * $\underline{\text{CH}}$), 62.5 (d, $^2J_{\text{C-p}}$ 9.6 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}$ H_2 -), 62.8 (d, $^2J_{\text{C-p}}$ 6.9 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}$ H_2 -), 127.0 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 128.1 (d, $J_{\text{C-p}}$ 2.5 Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 131.8 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 130.1 (d, $J_{\text{C-p}}$ 5.5 Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 135.5 ($\underline{\text{C}}$ -Ar) ppm. **RMN ^{19}F (DMSO d_6 , 565 MHz):** -62.78.

Diéthyl ((2-chlorophenyl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.9)



M ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$) = 356.04 g/mol

Aspect: poudre blanche

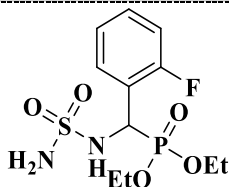
T.fusion= 160-162°C

Rf=0.20 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 90%

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{max} 3286.65 (NH_2), 3194.04 (NH), 1304.54 and 1148.98 (SO_2), 1282.64 (P=O), 1051.56 (P-O) cm^{-1} . **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) :** δ = 1.06 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ 7 Hz, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{CH}_2$ -), δ =1.17 (t, $^3J_{\text{H-H}}$ 7 Hz, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{CH}_2$ -), 3.72-3.94 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{CH}_2$ -), 4.00-4.09 (m, 2H, $-\underline{\text{H}}_2\text{C}-\text{CH}_3$), 4.70 (dd, $J_{1(\text{H-H})}$ 6.9, $J_{2(\text{Hc-p})}$ 24.4 Hz 1H, * $\underline{\text{CH}}$), 6.55 (s, 2H, $\underline{\text{NH}}_2$), 7.05-7.56 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -Ar), 7.67 (d, J 2 Hz). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) :** 16.0 (d, $^3J_{\text{C-p}}$ 5.1 Hz, $\text{H}_3\underline{\text{C}}$ - CH_2 -), 16.3 (d, $^3J_{\text{C-p}}$ 4.1 Hz, $\text{H}_3\underline{\text{C}}$ - CH_2 -), 52.8 (d, $^1J_{\text{C-p}}$ 153.1 Hz * $\underline{\text{CH}}$), 61.1 (d, $^2J_{\text{C-p}}$ 5.5 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}$ H_2 -), 62.3 (d, $^2J_{\text{C-p}}$ 13.4 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}$ H_2 -), 126.9 (d, $2\underline{\text{C}}$ -Ar), 129.4 (d, $J_{\text{C-p}}$ 5.8 Hz, $\underline{\text{C}}$ -Ar), 132.3 (s, $\underline{\text{C}}$ -Ar), 150.2 (d, $J_{\text{C-p}}$ 13.5 Hz, $\underline{\text{C}}$ q -Ar), 156.8 (d, $J_{\text{C-p}}$ 2.6 Hz, $\text{Cl}-\underline{\text{C}}$ -Ar) ppm

Diéthyl ((2-fluorophenyl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.10)



M ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS}$) = 340.07 g/mol

Aspect: poudre blanche

T.fusion= 165-167 °C

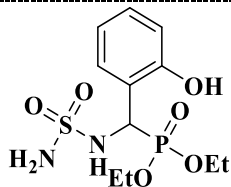
Rdt= 89%

Rf=0.20 (EtOAc-Petet 1/1).

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{\max} 3336.30 and 3270.40(NH₂), 3102.25(NH), 1315.53-1149.46(SO₂), 1208.35(P=O), 1027.13(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.05ppm (t, *J* 4.6 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (t, *J* 4.6 Hz, 3H, CH₃), 3.77-3.93 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 4.04-4.09 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 5.01 (dd, *J*_{1(H-H)} 6.6, *J*_{2(Hc-p)} 16.2 Hz 1H, *CH), 6.63 (s, 2H, NH₂), 7.13-7.20 (m, 2H, H-Ar), 7.30-7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.71 (t, *J*_{c-p} 5 Hz, 1H, H-Ar), 7.80 (d, *J*_{c-p} 6.4 Hz, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): 15.9 (d, ³*J*_{C-p} 3.6 Hz, H₃C-CH₂-), 16.2 (d, ³*J*_{C-p} 3.6 Hz, H₃C-CH₂-), 46.8 (d, ¹*J*_{C-p} 5.8Hz *CH), 62.4 (d, ²*J*_{C-p} 2.5Hz, H₃C-CH₂-), 62.9 (d, ²*J*_{C-p} 4.7Hz, H₃C-CH₂-), 114.7 (d, *J*_{C-p} 14.8 Hz, CH-Ar), 123.8 (d, *J*_{C-p} 9.8 Hz, CH-Ar), 129.7 (d, *J*_{C-p} 62.8Hz, CH-Ar), 158.5 (C-Ar), 160.2 (F-C-Ar) ppm. **RMN ¹⁹F (DMSO d₆, 565 MHz) :** -117. 15.

Diéthyl ((2-hydroxyphenyl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.11)



M (C₁₁H₁₉N₂O₆PS) = 338.07g/mol

Aspect: poudre blanche

T.fusion= 180-182 °C

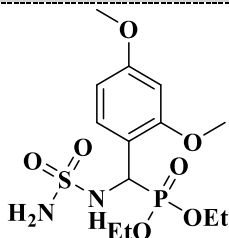
Rf=0.17 (EtOAc-Petet 1/1).

Rdt= 84%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{\max} 3343.79 (NH₂), 3097.92 (NH), 1323.66-1147.64 (SO₂), 1219.42 (P=O), 1016.02(P-O) cm⁻¹. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) :** δ = 1.08 (t, *J* 7.2 Hz, 3H, CH₃), δ =1.17ppm (t, *J* 7 Hz, 3H, CH₃), 3.75-3.99 (m, 2H, CH₂), 4.00-4.09 (m, 2H, CH₂) 5.21 (dd, *J*_{1(H-H)} 9.6, *J*_{2(Hc-p)} 24.8 Hz 1H, *CH), 6.86 (s, 2H, NH₂), 7.05-7.55 (m, 4H, H-Ar), 6.61 (d, *J*_{c-p} 1.6 Hz, 1H, NH). **RMN**

^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) : 16.1 (d, $^3J_{C-p}$ 5.5 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 16.3 (d, $^3J_{C-p}$ 5.1 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 52.7 (d, $^1J_{C-P}$ 152 Hz * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 62.5 (d, $^2J_{C-p}$ 6.9 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 62.7 (d, $^2J_{C-p}$ 6.6 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 115.1 (d, J_{C-p} 2.5 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$), 127.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$), 130.2-130.3 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$), 131.7 ($\text{C}-\text{Ar}$), 132.8 (OH- $\underline{\text{C}}-\text{Ar}$) ppm.

Diéthyl ((2,4-diméthoxyphényl)(sulfamoylamino)méthyl)phosphonate (IV.4.12)



M ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$) = 382.10 g/mol

Aspect: poudre blanche

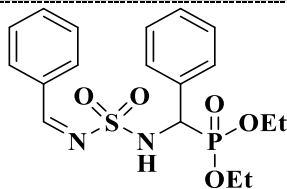
T.fusion= 150-152 °C

Rf=0.18 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 86%

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{max} 3335.00 and 3257.22(NH₂), 3167.08(NH), 1343.22-1162.93 (SO₂), 1271.23(P=O), 1037.28(P-O) cm⁻¹. **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) :** δ = 1.08 (t, J 4.8 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.13 (t, J 4.8 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.74 (s, 2 O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.85-3.98 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.01-4.06 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$) 4.59 (dd, $J_{1(\text{H}-\text{H})}$ 6.6, $J_{2(\text{Hc-p})}$ 15.4 Hz 1H, * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 6.56 (s, 2H, $\underline{\text{N}}\text{H}_2$), 6.86-7.03 (m, 3H, $\underline{\text{H}}-\text{Ar}$), 7.61 (d, J_{C-p} 1.6 Hz, 1H, $\underline{\text{N}}\text{H}$). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) :** 16.2 (d, $^3J_{C-p}$ 3.2 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 16.3 (d, $^3J_{C-p}$ 2.1 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 55.4 (d, $^1J_{C-P}$ 2.5 Hz, $^2J_{C-P}$ 4.9 Hz * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 61.7 (s, 2O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) 62.0 (d, $^2J_{C-p}$ 4.3 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 62.2 (d, $^2J_{C-p}$ 4.3 Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 111.2 (d, J_{C-p} 3.6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$), 112.3 (d, J_{C-p} 3.2 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$), 119.8 (d, J_{C-p} 4.3 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$), 121.0 (d, J_{C-p} 4.7 Hz, $\underline{\text{C}}-\text{Ar}$), 128.1 (MeO- $\underline{\text{C}}-\text{Ar}$), 130.6 (MeO- $\underline{\text{C}}-\text{Ar}$).

Diéthyl (E)-(((N-benzylidènesulfamoyl)amino)(phényl)méthyl)phosphonate (IV.6.1)



M ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$) = 410.11 g/mol

Aspect: poudre blanche

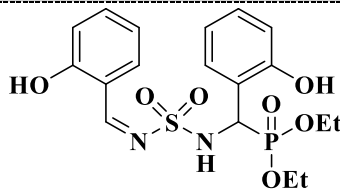
T.fusion= 158-160 °C

Rdt= 55%

Rf=0.26 (EtOAc-Petet 1/1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ= 1.03 (t, ³J_{H-H} 7.2Hz, 3H, H₃C-CH₂-), δ=1.34 (t, ³J_{H-H} 7 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), 3.60-3.70 (m, 1H, -H₂C-CH₃), 3.85-3.95 (m, 1H, -H₂C-CH₃), 4.19-4.56 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 4.84 (d, J_(H-H) 5.6 Hz, 1H, *CH), 6.28 (s, 1H, NH), 7.06-7.55 (m, 10H, H-Ar), 8.54 (s, 1H, HC=N). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) :** 16.1 (d, ³J_{C-p} 5.8 Hz, H₃C-CH₂-), 16.5 (d, ³J_{C-p} 5.8 Hz, H₃C-CH₂-), 55.8 (d, ¹J_{C-P} 154.2Hz *CH), 63.8 (d, ²J_{C-p} 6.9Hz, H₃C-CH₂-), 64.1 (d, ²J_{C-p} 7.3Hz, H₃C-CH₂-), 128.3-134.5 (C-Ar), 169.2 (HC=N).

Diéthyl (E)-(((N-benzylidenesulfamoyl)amino)(2,4 dihydroxyphenyl)méthyl) phosphonate (IV.6.2)



M (C₁₈H₂₃N₂O₇PS) = 442.10g/mol

Aspect: poudre blanche

T.fusion= 160-162 °C

Rf=0.24 (EtOAc-Petet 1/1)

Rdt= 60%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ= 1.01 (t, ³J_{H-H} 4.8Hz, 3H, H₃C-CH₂-), δ=1.23 (t, ³J_{H-H} 4.8 Hz, 3H, H₃C-CH₂-), 3.66-3.70 (m, 1H, -H₂C-CH₃), 3.71-3.87 (m, 1H, -H₂C-CH₃), 4.03-4.08 (m, 2H, -H₂C-CH₃), 5.25 (d, J_(H-H) 15.2 Hz, 1H, *CH), 6.61 (d, J_(H-H) 6.4Hz, 1H, H-Ar), 6.67 (t, J_(H-H) 4.4Hz 1H, H-Ar), 6.76 (t, J_(H-H) 5.2 Hz, 1H, H-Ar), 6.89 (d, J_(H-H) 5.2 Hz, 1H, H-Ar), 6.93 (t, J_(H-H) 5.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.20 (dd, J_(H-H) 1.2 Hz, J_(H-p) 5.2 Hz 1H, H-Ar), 7.40-7.42 (m, 1H, H-Ar), 7.45 (d, J_(H-H) 3.6 Hz, 1H, H-Ar), 8.59 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, HC=N), 9.65 (b, 1H, -OH), 10.59 (b, 1H, -OH). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) :** 15.9 (d, ³J_{C-p} 5.5 Hz, H₃C-CH₂-), 16.2 (d, ³J_{C-p} 3.6

Hz, H₃C-CH₂-), 55.4 (d, ¹J_{C-p} 102.5Hz *CH), 62.4 (d, ²J_{C-p} 4.4Hz, H₃C-CH₂-), 62.6 (d, ²J_{C-p} 4.7Hz, H₃C-CH₂-), 114.6 (C-Ar), 165.2 (HC=N).

Etude cristallographique :

Les données structurales des composés **IV.4.3** a été collectées sur un diffractomètre Olex2[261]. SuperNova, Dual, AtlasS2 équipée d'un détecteur CCD (radiation monochromatique CuKα= 0.71073 Å). Les données cristallographiques sont réunies dans le tableaux 1 La structure cristalline a été résolue par une méthodes directes avec SHELXT[262] une affinement anisotropique a été effectuée sur ces atomes non-H en utilisant SHELXS[263] et une minimisation des moindres carrés sur la procédure F2 en utilisant la matrice complète. Ces étapes d'affinement ont été réalisées à l'intérieur de la suite logicielle WinGX, qui est un outil couramment utilisé pour préparer les données cristallographiques en vue de leur publication. Les atomes d'hydrogène ont également été placés aux positions calculées et ont été contraints de suivre les positions de leurs atomes parents dans la structure. Cette approche rigoureuse permet d'obtenir une description précise de la structure cristalline étudiée. Les données cristallographiques complètes pour l'analyse structurale ont été déposées auprès du Centre de Données Cristallographiques de Cambridge (CCDC) ; numéro de référence CCDC 2145469 (**IV.4.3**).

Matériel biologique

Micro-organismes étudiés

Afin de tester l'efficacité de nos produits contre un large éventail d'infections bactériennes, nous avons utilisé deux souches de bactéries ATCC (American Type Culture Collection). Les autres souches sont des souches cliniques, les souches utilisées sont les suivantes :

Les bactéries pathogènes pour l'être humain

Escherichia coli : *Escherichia coli* est une bactérie à Gram négatif, faisant partie de la famille des entérobactéries, qui vit dans l'intestin des mammifères, notamment chez l'homme. Découverte en 1885 par Théodore Escherich dans les selles de nourrissons, elle est considérée comme une bactérie commensale ce qui signifie qu'elle coexiste normalement sans causer de maladie.

Staphylococcus aureus : *Staphylococcus aureus* est une bactérie à Gram positif qui vit sur la peau et dans les voies respiratoires de l'homme. Elle est généralement inoffensive, mais elle peut devenir pathogène et causer des infections graves, notamment des intoxications alimentaires, des infections cutanées, et des infections sanguines mortelles.

Enterococcus faecalis : *Enterococcus faecalis* est une bactérie qui vit dans l'intestin des humains et des animaux. En général, elle est inoffensive, mais elle peut devenir pathogène et causer des infections graves, notamment des infections des voies urinaires, des infections intra-abdominales, une endocardite et une septicémie.

Escherichia coli CTX-M-14 : *Escherichia coli CTX-M-14* est une souche d'*Escherichia coli* résistante à une classe d'antibiotiques appelée céphalosporines à spectre étendu (ESC) telles que la céfotaxime et la ceftriaxone. Ces antibiotiques sont parmi les ESC les plus puissantes disponibles, et leur résistance dans *E. coli CTX-M-14* peut poser des défis thérapeutiques. *Escherichia coli CTX-M-14* peut provoquer des infections graves, notamment des infections des voies urinaires, des infections intra-abdominales, des infections de la circulation sanguine, une pneumonie et une méningite. Ces infections peuvent être mortelles, en particulier chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.

Escherichia coli VIM : *Escherichia coli VIM* est une souche d'*E. coli* résistante aux antibiotiques, y compris les carbapénèmes, qui sont les plus puissants disponibles. Cela signifie qu'il est difficile de traiter les infections causées par cette souche. *Escherichia coli VIM* peut provoquer diverses infections qui peuvent être fatales, notamment des infections des voies urinaires, des infections intra-abdominales, des infections de la circulation sanguine, une pneumonie et une méningite.

Salmonella mbandaka : La *Salmonella Mbandaka* est une variante de *Salmonella* résistante à plusieurs antibiotiques tels que l'ampicilline, la tétracycline et le chloramphénicol, ce qui complique son traitement. Cette infection peut se propager aux humains via des aliments ou de l'eau contaminés, ou par le contact avec des animaux infectés. Les symptômes ressemblent à ceux d'autres infections à *Salmonella*, incluant diarrhée, fièvre, crampes abdominales, nausées, vomissements, maux de tête et douleurs musculaires.

La Klebsiella pneumoniae résistante aux carbapénèmes (KPC) : est une bactérie dangereuse qui est résistante à une classe d'antibiotiques appelée carbapénèmes. Les carbapénèmes sont considérés comme des antibiotiques de dernier recours, ce qui signifie qu'ils sont utilisés pour traiter les infections qui n'ont pas répondu à d'autres antibiotiques. La résistance de KPC aux carbapénèmes est due à la production d'une enzyme, la carbapénase, qui les rend inefficaces contre la bactérie en les décomposant. Les infections associées à KPC peuvent inclure des infections des voies urinaires, des pneumonies, des infections sanguines et des infections des plaies.

Acinetobacter baumannii OXA-23 : est une bactérie résistante aux carbapénèmes, une classe d'antibiotiques de dernier recours. Cela signifie que les antibiotiques traditionnels sont inefficaces contre elle. *Acinetobacter baumannii* OXA-23 peut provoquer une variété d'infections, notamment des infections pulmonaires, des infections urinaires, des infections sanguines et des infections des plaies. Ces infections peuvent être graves, voire mortelles.

NDM CF-21 : est une souche bactérienne produisant des carbapénémases, des enzymes capables de dégrader les carbapénèmes, une classe d'antibiotiques de dernier recours. Par conséquent, les antibiotiques classiques se révèlent inefficaces contre cette bactérie. NDM CF-21 est associée à divers types d'infections, comme les infections urinaires, les pneumonies, les infections sanguines et les infections des plaies.

Evaluation de l'activité antibactérienne des sulfamidophosphonates par la méthode de disques :

Contrôle de la pureté des souches :

Les souches bactériennes ont été ré-isolées et repiquées sur milieu nutritive en gélose à partir de tubes stériles contenant des milieux inclinés, puis préservées à une température de +4°C. Il est impératif de procéder à une vérification de la pureté des souches avant d'entreprendre les tests d'évaluation de l'activité antimicrobienne et des synergies.

La réalisation des tests de l'activité des sulfamidophosphonates :

Préparation de l'inoculum bactérien :

Les colonies bactériennes, sélectionnées avec précision depuis une culture pure à l'aide d'un écouvillon, ont été méticuleusement transférées dans 10 ml d'eau physiologique stérile (0.9%). Après une homogénéisation minutieuse des suspensions bactériennes, une standardisation à une concentration de 10⁸ unités formant colonies par millilitre (UFC/ml) a été effectuée, en ajustant la densité optique entre 0.08 à 0.10, mesurée à une longueur d'onde de 625 nm.

Détermination de types d'interaction entre les dérivés de sulfamidophosphonates et le méropénem

- Les boîtes de Pétri préalablement coulées par la gélose MH sontensemencées par la suspension bactérienne à l'aide d'un écouvillon.
- A l'aide d'une pince stérile on dépose :
 - Les disques sont imprégnés de 10 µl de chacune des sulfamidophosphonates (4a-4b) à l'aide d'une micropipette, comme témoin positif

- 1 disque d'antibiotique d'imépineme. Comme témoin positif
- Les disques d'antibiotique qu'on imprègne de 10 μ l de chacune des sulfamidophosphonates.
 - Les essais sont réalisés en trois fois pour chacune des dérivés de sulfamidophosphonates

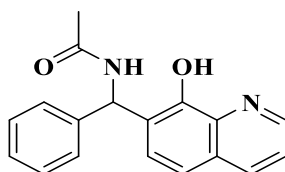
Les boîtes de Pétri sont ensuite fermées et laissées à équilibrer à une température de 4°C pendant 3 h avant d'être incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures. Après l'incubation, des mesures sont prises en déterminant le diamètre de la zone d'inhibition en mm formée autour de chaque disque à l'aide d'une règle.

Partie 2 :

Mode opératoire général pour la synthèse des acétamidoalkyl-8-quinolinols (IV.10.1-IV.10.17):

Dans un ballon monocol de 25ml muni d'un barreau magnétique en introduit 290.32mg (2 mmol) de 8-quinolonol, 141.76 mg (2.4 mmol) d'acétamide, (2.4 mmol) d'aldehydes aromatique. Une quantité minimale (0.30 mmol) d'acide phénylboronique a été ajoutée par la suite. Le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C dans un milieu anhydre jusqu'à ce que le produit de départ soit consommé. À la fin de la réaction, le mélange solide a été laissé à température ambiante, puis on a ajouté 5 ml d'éthanol à 96% et agités pendant quelques minutes. Le solide a été filtré ensuite purifié par lavage avec l'éthanol froid ou par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate/hexane 3 :1).

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(phenyl)méthyl)acétamide (IV.10.1)



M (C₁₈H₁₆N₂O₂) = 292.12g/mol

Aspect : solide blanc

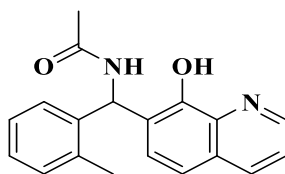
T.fusion= 202-204 °C

R_f=0.26 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 90%

IR (KBr) : ν_{\max} (cm⁻¹) : 3301.01 (OH), 3066.87 (NH), 1642.44 (C=O), 1543.77 (C=N), **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** : δ = 2.06 (s, 3H, -CH₃), 6.54 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, *CH), 7.22–7.49 (m, 9H, CH_{ar}), 8.15 (dd, *J*=1.6 Hz, 1H, -NH), 8.76 (dd, *J*=1.6 Hz, 1H, -CH_{ar}), **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** : δ (ppm)= 23.6 (-CH₃), 54.9 (*CH), 118.1, 122.0, 122.5, 127.0, 127.3, 127.8, 128.6, 128.6, 136.2, 138.4, 141.5 (C_{ar}), 148.3 (C=N), 149.3 (C-OH), 169.4 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 293.12, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(o-tolyl)méthyl)acetamide (IV.10.2)



M (C₁₉H₁₈N₂O₂) = 306,14g/mol

Aspect: solide jaune

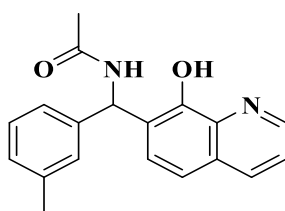
T.fusion= 254-256 °C

Rf=0.25 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 92%

IR (KBr) : ν_{\max} (cm⁻¹) : 3242.78 (OH), 3059.39 (NH), 1639.13 (C=O), 1546.11 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz)** : δ = 2.058 (s, 3H, -CH₃), 2.444 (s, 3H, -CH₃), 6.65 (d, 1H, *CH), 6.78–7.443 (m, 8H, H-Ar), 8.134 (dd, $J=1.51$, $J=8.29$ Hz, 1H, -NH), 8.770 (dd, $J=1.52$, $J=4.23$ Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz)** : δ (ppm)= 19.5 (-CH₃), 23.3 (-CH₃), 51.0 (*CH), 117.7, 121.8, 122.2, 125.9, 126.8, 127.3, 127.5, 127.6, 130.8, 135.9, 136.5, 138.2, 139.0 (C_{ar}), 148.1 (C=N), 149.3 (C-OH), 168.8 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 307.14, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(m-tolyl)méthyl)acetamide (IV.10.3)



M (C₁₉H₁₈N₂O₂) = 306,14g/mol

Aspect: solide blanc

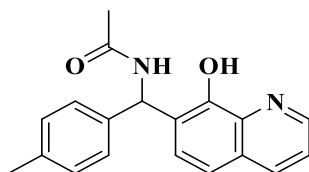
T.fusion= 166-168 °C

Rf=0.28 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 94%

IR (KBr) : $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3305.73 (OH), 3061.46 (NH), 1645.33 (C=O), 1542.24 (C=N). **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) :** δ = 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.32 (s, 3H, -CH₃), 6.56 (d, J =4 Hz, 1H, *CH), 7.51–8.56 (m, 9H), 8.17 (dd, J =3.2, J =6 Hz, 1H, -NH), 8.77 (dd, J =1.4, J =4.6 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) :** $\delta(\text{ppm})$ = 21.5 (-CH₃), 23.5 (-CH₃), 54.7 (*CH), 118.0, 121.8, 122.6, 123.8, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3, 128.5, 136.1, 138.1, 138.3, (C_{ar}), 141.3 (C=N), 148.1 (C-OH), 169.2 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 307.14, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(p-tolyl)méthyl)acetamide (**IV.10.4**)



M (C₁₉H₁₈N₂O₂) = 306,14g/mol

Aspect: solide blanc

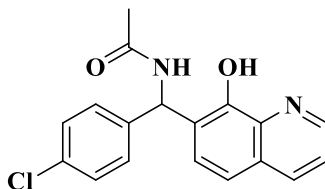
T.fusion= 208-210 °C

Rf=0.26 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 96%

IR (KBr) : $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3306.60 (OH), 3058.81 (NH), 1643.85 (C=O), 1539.66 (C=N). **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) :** δ = 2.083 (s, 3H, -CH₃), 2.298 (s, 3H, -CH₃), 6.532 (d, J =8.92 Hz, 1H, *CH), 7.091–7.488 (m, 8H), 8.156 (dd, J_1 =1.52 Hz, J_2 =8.3 Hz, 1H, -NH), 8.767 (dd, J_1 =1.53 Hz, J_2 =4.23 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) :** $\delta(\text{ppm})$ = 21.0 (-CH₃), 23.5 (-CH₃), 54.5 (*CH), 117.9, 121.8, 122.5, 126.7, 127.6, 128.5, 129.1, 136.0, 136.9, 138.3 (C_{ar}), 148.1 (C=N), 149.0 (C-OH), 169.1 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 307.14, [M +H]⁺)**

N-((4-chlorophenyl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (**IV.10.5**)



M (C₁₈H₁₅FN₂O₂) = 326,08g/mol

Aspect: solide blanc

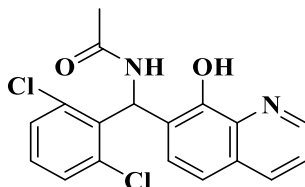
T.fusion= 220-222 °C

Rf=0.29 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 94%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3278.12 (OH), 3034.87 (NH), 1638.08 (C=O), 1536.61 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.095 (s, 3H, -CH₃), 6.518 (d, J =8.86 Hz, 1H, *CH), 7.226–7.476 (m, 8H), 8.170 (dd, J_1 =1.41, J_2 =8.31 Hz, 1H, -NH), 8.775 (dd, J =1.38, J =4.20 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.5 (-CH₃), 54.3 (*CH), 118.2, 121.8, 122.1, 127.7, 128.2, 128.4, 128.5, 133.0, 136.1, 138.2, 140.0 (C_{ar}), 148.3 (C=N), 149.1 (C-OH), 169.3 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 327.09, [M + H]⁺)**

N-((2,6-dichlorophenyl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (**IV.10.6**)



M (C₁₈H₁₅FN₂O₂) = 360,04g/mol

Aspect: solide jaune

T.fusion= +260 °C

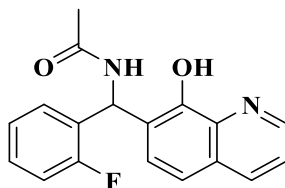
Rf=0.30 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 89%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3285.90 (OH), 3062.67 (NH), 1642.34 (C=O), 1511.50 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.12 (s, 3H, -CH₃), 7.10 (1H, *CH), 7.22–7.49 (m, 7H), 8.13 (dd, 1H, -NH), 8.76 (dd, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.2 (-CH₃), 50.6 (*CH),

116.9, 119.2, 121.7, 126.9, 127.5, 127.7, 129.1, 135.8, 136.3, 138.2 (C_{ar}), 147.9 (C=N), 149.3 (C-OH), 169.1 (C=O), **MS (ESI) 100% (m/z: 361.05, [M +H]⁺)**

N-((2-fluorophenyl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (**IV.10.7**)



M (C₁₈H₁₅FN₂O₂) = 310,11g/mol

Aspect: solide blanc

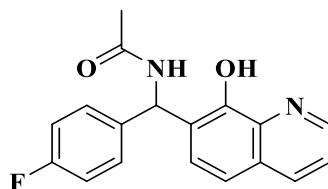
T.fusion= 196-198 °C

Rf=0.25 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 90%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3304.22 (OH), 3060.12 (NH), 1644.47 (C=O), 1535.45 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.089 (s, 3H, -CH₃), 6.777 (d, *J*=8.72 Hz, 1H, *CH), 6.981–7.555 (m, 7H), 8.124 (dd, *J*=1.475, *J*=8.305 Hz, 1H, -NH), 8.728 (dd, *J*=1.495, *J*=4.215 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.4 (-CH₃), 49.6 (*CH), 115.5, 115.7, 117.8, 121.6, 121.9, 123.9, 136.0, 138.2, 148.1, 149.1(C_{ar}), 159.3 (C=N), 161.2 (C-OH), 168.9 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 311.11, [M +H]⁺)**

N-((4-fluorophenyl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (**IV.10.8**)



M (C₁₈H₁₅FN₂O₂) = 310,11g/mol

Aspect: solide blanc

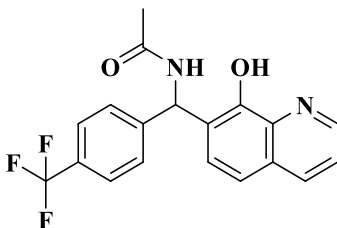
T.fusion= 210-212 °C

Rf=0.18 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 92%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3271.21 (OH), 3059.47 (NH), 1643.27 (C=O), 1504.80 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.115 (s, 3H, -CH₃), 6.589 (d, J =8.77 Hz, 1H, *CH), 7.284–7.551 (m, 8H), 8.176 (dd, J =1.21, J =8.305 Hz, 1H, -NH), 8.759 (dd, J =1.25, J =4.19 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.4 (-CH₃), 54.6 (*CH), 118.3, 120.8, 121.5, 122.2, 123.0, 125.1, 125.3, 127.1, 127.3, 127.9, 128.3, 136.1, 138.2, 145.4 (C_{ar}), 148.4 (C=N), 149.2 (C-OH), 169.4 (C=O). **RMN ¹⁹F (DMSO d₆, 565 MHz)** -116.064, **MS (ESI) 100% (m/z: 311.11, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(4-(trifluorométhyl)phényl)méthyl)acetamide (IV.10.9)



M (C₁₈H₁₅FN₂O₂) = 360,11g/mol

Aspect: solide blanc

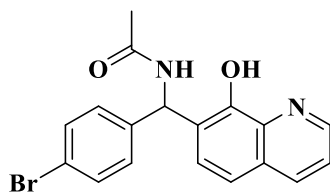
T.fusion= 218-220°C

Rf=0.29 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 92%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3284.46 (OH), 3060.86 (NH), 1648.78 (C=O), 1543.89 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.115 (s, 3H, -CH₃), 6.589 (d, J =8.77 Hz, 1H, *CH), 7.284–7.551 (m, 8H), 8.176 (dd, J =1.21, J =8.305 Hz, 1H, -NH), 8.759 (dd, J =1.25, J =4.19 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.6 (-CH₃), 54.9 (*CH), 118.3, 121.5, 120.8, 122.2, 123.0, 125.1, 125.3, 127.1, 127.3, 127.9, 128.3, 136.1, 138.2, 145.4 (C_{ar}), 148.4 (C=N), 149.2 (C-OH), 169.4 (C=O), **RMN ¹⁹F (DMSO d₆, 565 MHz)** -62.490, **MS (ESI) 100% (m/z: 361.11, [M +H]⁺)**

N-((4-bromophényl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (IV.10.10)



M (C₁₈H₁₅FN₂O₂) = 370,03g/mol

Aspect: solide blanc

T.fusion= 218-220 °C

Rf=0.31 (EtOAc-hexane 3/1).

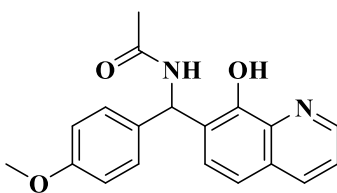
Rdt= 89%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3290.93 (OH), 3060.54 (NH), 1643.44 (C=O), 1542.43 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.093 (s, 3H, -CH₃), 6.500 (d, J =8.85 Hz, 1H, *CH), 7.211–7.474 (m, 8H), 8.168 (dd, J_1 =1.205, J_2 =8.285 Hz, 1H, -NH), 8.764 (dd, J_1 =1.265, J_2 =4.16 Hz, 1H, -CH_{ar}).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ (ppm)= 23.5 (-CH₃), 54.3 (*CH), 118.2, 121.1, 121.7, 122.1, 127.8, 128.4, 128.6, 131.5, 136.1, 138.2, 140.5 (C_{ar}), 148.3 (C=N), 149.1 (C-OH), 169.3 (C=O).

MS (ESI) 100% (m/z: 371.03, [M +H]⁺)

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(4-méthoxyphenyl)méthyl)acetamide (IV.10.11)



M (C₁₉H₁₈N₂O₃) = 322,13g/mol

Aspect: solide blanc

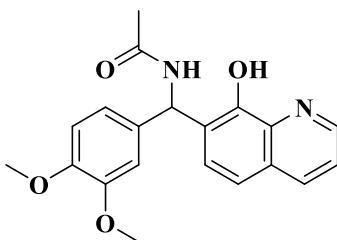
T.fusion= 204-206 °C

Rf=0.29 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 88%

IR (KBr): $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3302.95 (OH), 3062.26 (NH), 1642.98 (C=O), 1508.97 (C=N). **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz):** δ = 2.079 (s, 3H, -CH₃), 3.761 (s, 3H, -OCH₃), 6.515 (d, J =8.88 Hz, 1H, *CH), 6.80–7.47 (m, 8H), 8.158 (dd, J_1 =1.45, J_2 =8.3 Hz, 1H, -NH), 8.768 (dd, J_1 =1.46, J_2 =4.22 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz):** $\delta(\text{ppm})$ = 23.5 (-CH₃), 54.9 (J =0.925 Hz, *CH), 113.8, 118.0, 121.9, 122.5, 127.6, 128.1, 128.4, 133.6, 136.0, 138.3, 148.2 (C_{ar}), 149.0 (C=N), 158.7 (C-OH), 169.1 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 323.13, [M +H]⁺)**

N-((3,4-diméthoxyphényl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (IV.10.12)



M (C₂₀H₂₀N₂O₄) = 362,14g/mol

Aspect: solide blanc

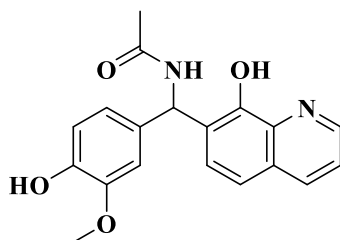
T.fusion= 178-180 °C

Rf=0.21 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 86%

IR (KBr): $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3332.91 (OH), 3011.36 (NH), 1650.83 (C=O), 1511.91 (C=N). **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz):** δ = 2.089 (s, 3H, -CH₃), 3.828 et 3.820 (s, 6H, 2OCH₃) 6.510 (d, J =8.83 Hz, 1H, *CH), 6.757–7.473 (m, 7H), 8.166 (dd, J_1 =1.515, J_2 =8.305 Hz, 1H, -NH), 8.787 (dd, J_1 =1.535, J_2 =5.225 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz):** $\delta(\text{ppm})$ = 23.5 (-CH₃), 54.6 (2OCH₃) 54.8 (J =2.5 Hz, *CH), 110.6, 110.8, 118.0, 118.9, 121.9, 122.3, 127.6, 128.4, 134.1, 136.0, 138.3 (C_{ar}), 148.2 (C=N), 149.0 (C-OH), 169.212 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 353.15, [M +H]⁺)**

N-((3-hydroxy-4-méthoxyphényl)(8-hydroxyquinolin-7-yl)méthyl)acetamide (IV.10.13)



M (C₁₉H₁₈N₂O₄) = 338,13g/mol

Aspect: solide blanc

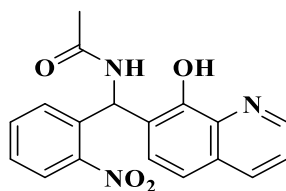
T.fusion= 192-194°C

Rf=0.27(EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 87%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3305.96 (OH), 3011.36 (NH), 1642.58 (C=O), 1506.85 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.082 (s, 3H, -CH₃), 3.836 (s, 3H, -OCH₃), 6.493 (d, J =8.81 Hz, 1H, *CH), 6.777–7.465 (m, 7H), 8.161 (dd, J =8.2 Hz, 1H, -NH), 8.784 (dd, J =3.93 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.5 (-CH₃), 55.3 (J =123 Hz, *CH), 109.9, 114.1, 118.0, 119.6, 121.9, 122.4, 127.6, 128.3, 133.4, 136.0, 138.3, 144.8, 146.5 (C_{ar}), 148.2 (C=N), 148.7 (C-OH), 169.1 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 384.01, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(2-nitrophenyl)méthyl)acetamide (IV.10.14)



M (C₁₈H₁₅N₃O₄) = 337,11g/mol

Aspect: solide vert

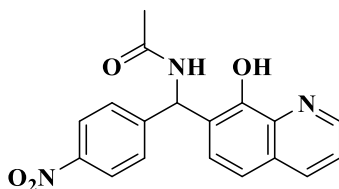
T.fusion= 204-206 °C

Rf=0.26 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 83%

IR (KBr) : $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3277.18 (OH), 3055.97 (NH), 1648.90 (C=O), 1529.54 (C=N) **RMN ^1H**
(DMSO-d₆, 400 MHz) : δ = 2.082 (s, 3H, -CH₃), 7.05 (d, J =7.98 Hz, 1H, *CH), 7.122–7.827 (m, 7H), 8.132 (dd, J_1 =1.255, J_2 =8.295 Hz, 1H, -NH), 8.750 (d, J =4.12 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ^{13}C**
(DMSO-d₆, 100 MHz) : $\delta(\text{ppm})$ = 23.2 (-CH₃), 51.1 (*CH), 117.8, 120.3, 122.2, 124.7, 127.3, 127.8, 127.9, 128.2, 129.9, 132.7, 135.9, 136.1, 138.1, 148.2, (C_{ar}), 148.9 (C=N), 149.3 (C-OH), 169.2 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 338.11, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(4-nitrophenyl)méthyl)acetamide (**IV.10.15**)



M (C₁₈H₁₅N₃O₄) = 337,11g/mol

Aspect: solide vert

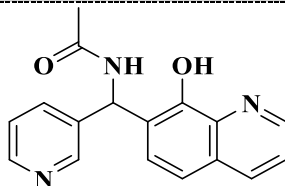
T.fusion= 210-212 °C

Rf=0.31 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 87%

IR (KBr) : $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3284.33 (OH), 3060.19 (NH), 1639.60 (C=O), 1509.37 (C=N). **RMN ^1H**
(DMSO-d₆, 400 MHz) : δ = 2.133 (s, 3H, -CH₃), 6.599 (d, J =8.66 Hz, 1H, *CH), 7.291–8.157 (m, 7H), 8.191 (dd, J =1.4, J =8.32 Hz, 1H, -NH), 8.799 (dd, J =1.425, J =4.215 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ^{13}C**
(DMSO-d₆, 100 MHz) : $\delta(\text{ppm})$ = 23.4 (-CH₃), 54.6 (*CH), 118.5, 120.8, 122.4, 123.6, 127.60, 127.8, 128.0, 128.2, 136.2, 138.2, 147.0 (C_{ar}), 148.8 (C=N), 149.2 (C-OH), 169.5 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 338.11, [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(pyridin-3-yl)méthyl)acetamide (**IV.10.16**)



M ($C_{22}H_{18}N_2O_2$) = 342,14g/mol

Aspect: solide vert

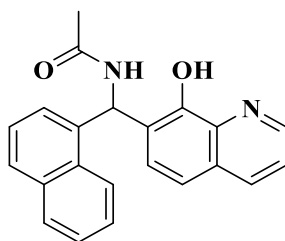
T.fusion= 182-184 °C

Rf=0.21 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 94%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3300.45 (OH), 3056.93 (NH), 1644.33 (C=O), 1529.54 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.11 (s, 3H, -CH₃), 6.57 (d, J =8.8 Hz, 1H, *CH), 7.20–8.18 (m, 7H), 8.47 (dd, J_1 =1.88, J_2 =4.76 Hz, 1H, -CH_{py}), 8.60 (dd, J =2.28 Hz, 1H, -NH), 8.78 (dd, J =1.5, J =4.44 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.4 (-CH₃), 53.0 (*CH), 118.4, 121.1, 122.2, 123.2, 127.9, 128.2, 134.4, 136.1, 137.0, 138.2 (C_{ar}), 148.4 (C=N), 149.2 (C-OH), 169.4 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 342.30 [M +H]⁺)**

N-((8-hydroxyquinolin-7-yl)(naphthalen-1-yl)méthyl)acetamide (**IV.10.17**)



M ($C_{22}H_{18}N_2O_2$) = 342,14g/mol

Aspect: solide blanc

T.fusion= 224-226°C

Rf=0.28 (EtOAc-hexane 3/1).

Rdt= 88%

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3304.72 (OH), 3055.97 (NH), 1642.39 (C=O), 1538.65 (C=N). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz):** δ = 2.132 (s, 3H, -CH₃), 6.739 (d, J =8.9 Hz, 1H, *CH), 7.298–7.791 (m, 11H), 8.168 (dd, J_1 =1.515, J_2 =8.315 Hz, 1H, -NH), 8.757 (dd, J =1.53, J =4.23 Hz, 1H, -CH_{ar}). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz):** δ (ppm)= 23.6 (-CH₃), 54.8 (*CH), 118.1, 121.9, 122.2, 125.2,

125.3, 125.8, 126.0, 127.5, 127.7, 128.0, 128.3, 128.6, 132.6, 133.2, 136.1, 138.3, 138.7, (C_{ar}), 148.2 (C=N), 149.2 (C-OH), 169.3 (C=O). **MS (ESI) 100% (m/z: 343.14, [M +H]⁺)**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] A. Schmoldt, H. F. Benthe, et G. Haberland, « Digitoxin metabolism by rat liver microsomes », *Biochem Pharmacol*, vol. 24, n° 17, p. 1639-1641, sept. 1975.
- [2] E. L. May et J. G. Murphy, « STRUCTURES RELATED TO MORPHINE. III. SYNTHESIS OF AN ANALOG OF N-METHYLMORPHINAN », *J. Org. Chem.*, vol. 20, n° 2, p. 257-263, févr. 1955, doi: 10.1021/jo01120a017.
- [3] B. A. Weaver, « How Taxol/paclitaxel kills cancer cells », *MBoC*, vol. 25, n° 18, p. 2677-2681, sept. 2014, doi: 10.1091/mbc.e14-04-0916.
- [4] B. Calvino, « La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur », *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, vol. 20, n° 2, p. 63-77, avr. 2019, doi: 10.1016/j.douleur.2019.02.005.
- [5] S. Upadhyay, « Strategy and Approaches of Extraction of Natural Bioactive Compounds and Secondary Metabolites from Plant Sources », in *Bioactive Components*, M. Thakur et T. Belwal, Éd., Singapore: Springer Nature Singapore, 2023, p. 423-438. doi: 10.1007/978-981-19-2366-1_24.
- [6] « Introduction to Green Chemistry », in *Greener Organic Transformations*, The Royal Society of Chemistry, 2022, p. 1-18. doi: 10.1039/9781837670895-00001.
- [7] P. T. Anastas et J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University PressOxford, 2000. doi: 10.1093/oso/9780198506980.001.0001.
- [8] J. A. Dos Santos, P. P. De Castro, K. T. De Oliveira, T. J. Brocksom, et G. W. Amarante, « Multicomponent Reactions Applied to Total Synthesis of Biologically Active Molecules: A Short Review », *CTMC*, vol. 23, n° 11, p. 990-1003, avr. 2023, doi: 10.2174/1568026623666230403102437.
- [9] S. E. John, S. Gulati, et N. Shankaraiah, « Recent advances in multi-component reactions and their mechanistic insights: a triennium review », *Org. Chem. Front.*, vol. 8, n° 15, p. 4237-4287, 2021, doi: 10.1039/D0QO01480J.
- [10] J. Aguirre, « Nitrogen Compounds », in *The Kjeldahl Method: 140 Years*, Cham: Springer Nature Switzerland, 2023, p. 35-52. doi: 10.1007/978-3-031-31458-2_3.
- [11] M. Dinodia, « N-heterocycles: Recent Advances in Biological Applications », *MROC*, vol. 20, n° 7, p. 735-747, nov. 2023, doi: 10.2174/1570193X19666211231101747.
- [12] J. A. Joule, K. Mills, et V. Lafond, *Chimie hétérocyclique*. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck, 2014.
- [13] V. Snehi, H. Verma, et S. Saha, « An Extensive Review on Biological Interest of Quinoline and Its Analogues », *Int J Sci Healthcare Res*, vol. 8, n° 1, p. 45-66, janv. 2023, doi: 10.52403/ijshr.20230105.
- [14] S. Sharma, K. Singh, et S. Singh, « Synthetic Strategies for Quinoline Based Derivatives as Potential Bioactive Heterocycles », *COS*, vol. 20, n° 6, p. 606-629, sept. 2023, doi: 10.2174/1570179420666221004143910.
- [15] A. Zablotskaya, I. Segal, A. Geronikaki, I. Shestakova, V. Nikolajeva, et G. Makarenkova, « N-Heterocyclic choline analogues based on 1,2,3,4-tetrahydro(iso)quinoline scaffold with anticancer and anti-infective dual action », *Pharmacological Reports*, vol. 69, n° 3, p. 575-581, juin 2017, doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.028.
- [16] M. P. Pinz *et al.*, « 7-Chloro-4-phenylsulfonyl quinoline, a new antinociceptive and anti-inflammatory molecule: Structural improvement of a quinoline derivative with

- pharmacological activity », *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 90, p. 72-77, nov. 2017, doi: 10.1016/j.yrtph.2017.08.014.
- [17] A. Nathubhai *et al.*, « Highly Potent and Isoform Selective Dual Site Binding Tankyrase/Wnt Signaling Inhibitors That Increase Cellular Glucose Uptake and Have Antiproliferative Activity », *J. Med. Chem.*, vol. 60, n° 2, p. 814-820, janv. 2017, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01574.
- [18] D. Ben Yaakov, Y. Shadkchan, N. Albert, D. P. Kontoyiannis, et N. Osherov, « The quinoline bromoquinol exhibits broad-spectrum antifungal activity and induces oxidative stress and apoptosis in *Aspergillus fumigatus* », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, n° 8, p. 2263-2272, août 2017, doi: 10.1093/jac/dkx117.
- [19] N. Sun *et al.*, « Antibacterial activity of N -methylbenzofuro[3,2- b]quinoline and N -methylbenzoindolo[3,2- b]-quinoline derivatives and study of their mode of action », *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 135, p. 1-11, juill. 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.04.018.
- [20] F. Zhong *et al.*, « Identification of benzenesulfonamide quinoline derivatives as potent HIV-1 replication inhibitors targeting Rev protein », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 13, n° 6, p. 1792-1799, 2015, doi: 10.1039/C4OB02247E.
- [21] Y.-Q. Hu *et al.*, « Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities », *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 139, p. 22-47, oct. 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.061.
- [22] N. Mahmoudi *et al.*, « In Vitro Activities of 25 Quinolones and Fluoroquinolones against Liver and Blood Stage *Plasmodium* spp », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 47, n° 8, p. 2636-2639, août 2003, doi: 10.1128/AAC.47.8.2636-2639.2003.
- [23] M. Gundluru, S. Sarva, M. K. R. Kandula, V. R. Netala, V. Tartte, et S. R. Cirandur, « Phosphosulfonic acid-catalyzed green synthesis and bioassay of α -aryl- α' -1,3,4-thiadiazolyl aminophosphonates », *Heteroatom Chemistry*, vol. 27, n° 5, p. 269-278, sept. 2016, doi: 10.1002/hc.21325.
- [24] A. Amira *et al.*, « Recent Advances in the Synthesis of α -Aminophosphonates: A Review », *ChemistrySelect*, vol. 6, n° 24, p. 6137-6149, juin 2021, doi: 10.1002/slct.202101360.
- [25] P. R. Varga et G. Keglevich, « Synthesis of α -Aminophosphonates and Related Derivatives; The Last Decade of the Kabachnik–Fields Reaction », *Molecules*, vol. 26, n° 9, p. 2511, avr. 2021, doi: 10.3390/molecules26092511.
- [26] J.-Y. Winum, A. Scozzafava, J.-L. Montero, et C. T. Supuran, « Therapeutic potential of sulfamides as enzyme inhibitors », *Med. Res. Rev.*, vol. 26, n° 6, p. 767-792, nov. 2006, doi: 10.1002/med.20068.
- [27] D.-K. Kim, J. Young Lee, H.-J. Park, et K. Minh Thai, « Synthesis and phosphodiesterase 5 inhibitory activity of new sildenafil analogues containing a phosphonate group in the 5' -sulfonamide moiety of phenyl ring », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 14, n° 9, p. 2099-2103, mai 2004, doi: 10.1016/j.bmcl.2004.02.040.
- [28] A. D. Chandler, *Shaping the industrial century: the remarkable story of the modern chemical and pharmaceutical industries*. in Harvard studies in business history, no. 46. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 2005.
- [29] M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco, et R. S. Varma, « Solvent-Free and Catalysts-Free Chemistry: A Benign Pathway to Sustainability », *ChemSusChem*, vol. 7, n° 1, p. 24-44, janv. 2014, doi: 10.1002/cssc.201300485.

- [30] S. Perreau, J.-C. Pauchard, et E. M. Hafiani, « Développement durable : définition, concept et construction historique », *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, vol. 25, n° 4, p. 175-180, sept. 2021, doi: 10.1016/j.pratan.2021.08.007.
- [31] « Green Chemistry: Principles, Applications, and Disadvantages », *Chem. Methodol.*, vol. 4, n° 4, p. 408-423, juin 2020, doi: 10.33945/SAMI/CHEMM.2020.4.4.
- [32] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, et T. C. Williamson, « Catalysis as a foundational pillar of green chemistry », *Applied Catalysis A: General*, vol. 221, n° 1-2, p. 3-13, nov. 2001, doi: 10.1016/S0926-860X(01)00793-1.
- [33] P. Anastas et N. Eghbali, « Green Chemistry: Principles and Practice », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, n° 1, p. 301-312, 2010, doi: 10.1039/B918763B.
- [34] S. Y. Tang, R. A. Bourne, R. L. Smith, et M. Poliakoff, « The 24 Principles of Green Engineering and Green Chemistry: “IMPROVEMENTS PRODUCTIVELY” », *Green Chem.*, vol. 10, n° 3, p. 268, 2008, doi: 10.1039/b719469m.
- [35] S. L. Y. Tang, R. L. Smith, et M. Poliakoff, « Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY », *Green Chem.*, vol. 7, n° 11, p. 761, 2005, doi: 10.1039/b513020b.
- [36] P. Anastas et N. Eghbali, « Green Chemistry: Principles and Practice », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, n° 1, p. 301-312, 2010, doi: 10.1039/B918763B.
- [37] K. S. Suslick et G. J. Price, « APPLICATIONS OF ULTRASOUND TO MATERIALS CHEMISTRY », *Annu. Rev. Mater. Sci.*, vol. 29, n° 1, p. 295-326, août 1999, doi: 10.1146/annurev.matsci.29.1.295.
- [38] P. Chowdhury et T. Viraraghavan, « Sonochemical degradation of chlorinated organic compounds, phenolic compounds and organic dyes – A review », *Science of The Total Environment*, vol. 407, n° 8, p. 2474-2492, avr. 2009, doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.12.031.
- [39] S. Ramarao *et al.*, « A rapid construction of 4(3H)-quinazolinone and related ring under ultrasound irradiation: In silico/in vitro studies of compounds synthesized », *Journal of Molecular Structure*, vol. 1273, p. 134280, févr. 2023, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134280.
- [40] R. N. Gedye, W. Rank, et K. C. Westaway, « The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens. II », *Can. J. Chem.*, vol. 69, n° 4, p. 706-711, avr. 1991, doi: 10.1139/v91-106.
- [41] R. B. N. Baig et R. S. Varma, « Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, n° 4, p. 1559-1584, 2012, doi: 10.1039/C1CS15204A.
- [42] J. C. Gallawa, *The complete microwave oven service handbook: operation, maintenance, troubleshooting, and repair*. Englewood Cliffs, N.J: Prentice Hall, 1989.
- [43] T. Damera, R. Pagadala, S. Rana, et S. B. Jonnalagadda, « A Concise Review of Multicomponent Reactions Using Novel Heterogeneous Catalysts under Microwave Irradiation », *Catalysts*, vol. 13, n° 7, p. 1034, juin 2023, doi: 10.3390/catal13071034.
- [44] B. Jiang, W.-J. Hao, X. Wang, F. Shi, et S.-J. Tu, « Diversity-Oriented Synthesis of Kröhnke Pyridines », *J. Comb. Chem.*, vol. 11, n° 5, p. 846-850, sept. 2009, doi: 10.1021/cc900052b.
- [45] P. Kumari, R. Yadav, R. Bharti, et T. Parvin, « Regioselective synthesis of pyrimidine-fused tetrahydropyridines and pyridines by microwave-assisted one-pot reaction », *Mol Divers*, vol. 24, n° 1, p. 107-117, févr. 2020, doi: 10.1007/s11030-019-09929-4.
- [46] J. Zhu et H. Bienaymé, Éd., *Multicomponent reactions*. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- [47] D. Enders et J. P. Shilvock, « Some recent applications of α -amino nitrile chemistry », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 29, n° 5, p. 359-373, 2000, doi: 10.1039/a908290e.
- [48] A. Hantzsch, « Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigäther und aldehydammoniak », *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 215, n° 1, p. 1-82, 1882.

- [49] P. Biginelli, « Synthesis of tetrahydropyrimidinones by the acid catalyzed condensation of an aldehyde, a β -ketoester and urea », *Gazz Chim Ital*, vol. 23, p. 360-416, 1893.
- [50] H. G. Alvim, E. N. da Silva Júnior, et B. A. Neto, « What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs », *Rsc Advances*, vol. 4, n° 97, p. 54282-54299, 2014.
- [51] C. Mannich et W. Krösche, « Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin », *Archiv der Pharmazie*, vol. 250, n° 1, p. 647-667, 1912.
- [52] R. Robinson, « LXIII.—A synthesis of tropinone », *Journal of the Chemical society, Transactions*, vol. 111, p. 762-768, 1917.
- [53] M. Passerini, « Isonitriles. II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids », *Gazz. chim. ital*, vol. 51, p. 181-189, 1921.
- [54] H. Bergs, « German patent 566,094 (May 26, 1929) », présenté à Chem Abstr, 1993, p. 1001.
- [55] H. T. Bucherer et V. A. Lieb, « Über die bildung substituierter hydantoine aus aldehyden und ketonen. Synthese von hydantoinen », *Journal für Praktische Chemie*, vol. 141, n° 1-2, p. 5-43, 1934.
- [56] I. Ugi et C. Steinbrückner, « Isonitrile, II. Reaktion von isonitrilen mit carbonylverbindungen, aminen und stickstoffwasserstoffsäure », *Chemische Berichte*, vol. 94, n° 3, p. 734-742, 1961.
- [57] I. Ugi et R. Meyr, « Isonitrile, V. Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini-Reaktion », *Chemische Berichte*, vol. 94, n° 8, p. 2229-2233, 1961.
- [58] N. A. Petasis et I. Akritopoulou, « The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines », *Tetrahedron Letters*, vol. 34, n° 4, p. 583-586, 1993.
- [59] W. S. Wadsworth et W. D. Emmons, « The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 83, n° 7, p. 1733-1738, avr. 1961, doi: 10.1021/ja01468a042.
- [60] O. I. Kolodiazhnyi, « Recent Advances in Asymmetric Synthesis of P-Stereogenic Phosphorus Compounds », in *Phosphorus Chemistry I*, vol. 360, J.-L. Montchamp, Éd., in Topics in Current Chemistry, vol. 360. , Cham: Springer International Publishing, 2014, p. 161-236. doi: 10.1007/128_2014_564.
- [61] F. H. Osman et F. A. El-Samahy, « Reactions of α -Diketones and *o*-Quinones with Phosphorus Compounds », *Chem. Rev.*, vol. 102, n° 3, p. 629-678, mars 2002, doi: 10.1021/cr0000325.
- [62] Z. N. Gafurov, A. A. Kagilev, A. O. Kantyukov, O. G. Sinyashin, et D. G. Yakhvarov, « The role of organonickel reagents in organophosphorus chemistry », *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 438, p. 213889, juill. 2021, doi: 10.1016/j.ccr.2021.213889.
- [63] Y.-Y. Sun et Y.-J. Wu, « Tri-ortho-cresyl phosphate induces axonal degeneration in chicken DRG neurons by the NAD⁺ pathway », *Toxicology Letters*, vol. 363, p. 77-84, juin 2022, doi: 10.1016/j.toxlet.2022.05.007.
- [64] X. Wang *et al.*, « Hydrolysis of organophosphorus by diatom purple acid phosphatase and sequential regulation of cell metabolism », *Journal of Experimental Botany*, vol. 72, n° 8, p. 2918-2932, avr. 2021, doi: 10.1093/jxb/erab026.
- [65] K. Issleib, « D. E. C. Corbridge. **Phosphorus**, an Outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology. Verlag Elsevier Scientific Publishing Company Amsterdam, Oxford, New York, 2nd ed. 1980 560 Seiten, Preis US \$ 95,00; Dfl. 195,00 », *Cryst Res and Technol*, vol. 16, n° 4, p. 456-456, janv. 1981, doi: 10.1002/crat.19810160411.

- [66] L. Tian *et al.*, « Phosphorus fractions and oxygen isotope composition of inorganic phosphate in typical agricultural soils », *Chemosphere*, vol. 239, p. 124622, janv. 2020, doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124622.
- [67] Q.-F. Bi *et al.*, « The microbial cycling of phosphorus on long-term fertilized soil: Insights from phosphate oxygen isotope ratios », *Chemical Geology*, vol. 483, p. 56-64, avr. 2018, doi: 10.1016/j.chemgeo.2018.02.013.
- [68] A. M. Puziy, O. I. Poddubnaya, A. Martínez-Alonso, F. Suárez-García, et J. M. D. Tascón, « Surface chemistry of phosphorus-containing carbons of lignocellulosic origin », *Carbon*, vol. 43, n° 14, p. 2857-2868, nov. 2005, doi: 10.1016/j.carbon.2005.06.014.
- [69] T. Shiraishi et T. Kuzuyama, « Biosynthetic pathways and enzymes involved in the production of phosphonic acid natural products », *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol. 85, n° 1, p. 42-52, janv. 2021, doi: 10.1093/bbb/zbaa052.
- [70] W. Ren, Q. Yang, et S.-D. Yang, « Applications of transition metal catalyzed P-radical for synthesis of organophosphorus compounds », *Pure and Applied Chemistry*, vol. 91, n° 1, p. 87-94, janv. 2019, doi: 10.1515/pac-2018-0919.
- [71] H. Huang et J. Kang, « New Strategies for Activation of Phosphonates/Phosphates to Forge Functional Phosphorus Compounds », *Synlett*, vol. 30, n° 06, p. 635-641, avr. 2019, doi: 10.1055/s-0037-1611699.
- [72] J. B. Rodriguez et C. Gallo-Rodriguez, « The Role of the Phosphorus Atom in Drug Design », *ChemMedChem*, p. cmdc.201800693, déc. 2018, doi: 10.1002/cmdc.201800693.
- [73] A. F. Nassar, « Role of Structural Modifications of Drug Candidates to Enhance Metabolic Stability », in *Drug Metabolism Handbook*, 1^{re} éd., A. F. Nassar, P. F. Hollenberg, J. Scatina, S. Kanti Manna, et S. Zeng, Éd., Wiley, 2022, p. 303-322. doi: 10.1002/9781119851042.ch9.
- [74] A. El-Gokha et G. Maas, « (2-Formyl-1-phenylcyclopropyl)phosphonates as building blocks for (2-aminomethyl-cyclopropyl)phosphonates », *Tetrahedron*, vol. 67, n° 16, p. 2849-2857, avr. 2011, doi: 10.1016/j.tet.2011.02.068.
- [75] P. De Medina, L. S. Ingrassia, et M. E. Mulliez, « Synthesis of the First Stable Phosphoramidate Transition State Analogue », *J. Org. Chem.*, vol. 68, n° 22, p. 8424-8430, oct. 2003, doi: 10.1021/jo034229j.
- [76] K. K. Dey et M. Ghosh, « Investigation of the Structure and Dynamics of Antiviral Drug Adefovir Dipivoxil by Site-Specific Spin-Lattice Relaxation Time Measurements and Chemical Shift Anisotropy Tensor Measurements », *ACS Omega*, vol. 5, n° 45, p. 29373-29381, nov. 2020, doi: 10.1021/acsomega.0c04205.
- [77] W. M. Abdou, A. A. Kamel, et A. A. Shaddy, « Use of phosphonyl carbanions in the synthesis of anti-inflammatory active phosphorus-containing fused heterocycles and relevance phosphonates », *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, n° 11, p. 5217-5224, nov. 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.08.036.
- [78] M. K. Bijsterbosch, L. J. J. W. Smeijsters, et T. J. C. Van Berkel, « Disposition of the Acyclic Nucleoside Phosphonate (S)-9(3-Hydroxy-2-Phosphonylmethoxypropyl)Adenine », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 42, n° 5, p. 1146-1150, mai 1998, doi: 10.1128/AAC.42.5.1146.
- [79] A. Md. Haque *et al.*, « Biodegradation of organophosphorus insecticides by two organophosphorus hydrolase genes (opdA and opdE) from isolated *Leuconostoc mesenteroides* WCP307 of kimchi origin », *Process Biochemistry*, vol. 94, p. 340-348, juill. 2020, doi: 10.1016/j.procbio.2020.04.026.

- [80] S. Singh *et al.*, « Herbicide Glyphosate: Toxicity and Microbial Degradation », *IJERPH*, vol. 17, n° 20, p. 7519, oct. 2020, doi: 10.3390/ijerph17207519.
- [81] N. K. Roy, E. S. J. Nidiry, K. Vasu, S. Bedi, B. Lalljee, et B. Singh, « Quantitative Structure–Activity Relationship Studies of *O*, *O*-Bisaryl Alkyl Phosphonate Fungicides by Hansch Approach and Principal Component Analysis », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 44, n° 12, p. 3971-3976, janv. 1996, doi: 10.1021/jf9600364.
- [82] T. E. Prisinzano, « Organic Spectroscopic Analysis By Rosaleen J. Anderson, David J. Bensell, and Paul W. Groundwater. Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K. 2004. vi + 175 pp. 19 × 24.5 cm. ISBN 0-85404-476-0. £14.95. », *J. Med. Chem.*, vol. 47, n° 25, p. 6433-6434, déc. 2004, doi: 10.1021/jm040177u.
- [83] M. Mikolajczyk et P. Balczewski, « Phosphonate Chemistry and Reagents in the Synthesis of Biologically Active and Natural Products », in *New Aspects in Phosphorus Chemistry II*, vol. 223, J.-P. Majoral, Éd., in Topics in Current Chemistry, vol. 223. , Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2003, p. 161-214. doi: 10.1007/3-540-46100-0_6.
- [84] K. Moedritzer et R. R. Irani, « The Direct Synthesis of α -Aminomethylphosphonic Acids. Mannich-Type Reactions with Orthophosphorous Acid », *J. Org. Chem.*, vol. 31, n° 5, p. 1603-1607, mai 1966, doi: 10.1021/jo01343a067.
- [85] R. P. Carter, M. M. Crutchfield, et R. R. Irani, « Nitrilotri(methylenephosphonic acid) N-oxide and nitrilotriacetic acid N-oxide: acidity and complexing of calcium and magnesium ions », *Inorg. Chem.*, vol. 6, n° 5, p. 943-946, mai 1967, doi: 10.1021/ic50051a019.
- [86] E. A. Imam *et al.*, « Effect of mono- vs. bi-functionality of aminophosphonate derivatives on the enhancement of U(VI) sorption: physicochemical properties and sorption performance », *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 11, n° 3, p. 109951, juin 2023, doi: 10.1016/j.jece.2023.109951.
- [87] J. D. Gbubele, T. Misiaszek, M. Siczek, et T. K. Olszewski, « α -Amido sulphones as useful intermediates in the preparation of *C*-chiral α -aminophosphonates and α -aminophosphonic acids », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 21, n° 30, p. 6180-6191, 2023, doi: 10.1039/D3OB00924F.
- [88] L. Da *et al.*, « État des lieux de la résistance aux antibiotiques en Afrique subsaharienne », *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, vol. 2, n° 1, p. 3-12, mars 2023, doi: 10.1016/j.mmifmc.2023.01.003.
- [89] L. Wu, X. Zhang, Q.-Q. Chen, et A.-K. Zhou, « A novel copper-catalyzed reductive coupling of N-tosylhydrazones with H-phosphorus oxides », *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, n° 39, p. 7859, 2012, doi: 10.1039/c2ob26414e.
- [90] X.-C. Yang, C.-M. Zeng, S. R. Avula, X.-M. Peng, R.-X. Geng, et C.-H. Zhou, « Novel coumarin aminophosphonates as potential multitargeting antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* », *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 245, p. 114891, janv. 2023, doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114891.
- [91] B. Litim, A. Djahoudi, S. Meliani, et A. Boukhari, « Synthesis and potential antimicrobial activity of novel α -aminophosphonates derivatives bearing substituted quinoline or quinolone and thiazole moieties », *Med Chem Res*, vol. 31, n° 1, p. 60-74, janv. 2022, doi: 10.1007/s00044-021-02815-5.
- [92] C. S. Grasso *et al.*, « The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer », *Nature*, vol. 487, n° 7406, p. 239-243, juill. 2012, doi: 10.1038/nature11125.
- [93] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, et D. J. Newman, « Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents », *Chem. Rev.*, vol. 109, n° 7, p. 3012-3043, juill. 2009, doi: 10.1021/cr900019j.

- [94] N. Kapuriya *et al.*, « Design, synthesis, and biological evaluation of novel water-soluble N-mustards as potential anticancer agents », *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 19, n° 1, p. 471-485, janv. 2011, doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.005.
- [95] Y. Tang, J. Zhang, S. Zhang, R. Geng, et C. Zhou, « Synthesis and Characterization of Thiophene-derived Amido Bis-nitrogen Mustard and Its Antimicrobial and Anticancer Activities », *Chin. J. Chem.*, vol. 30, n° 8, p. 1831-1840, août 2012, doi: 10.1002/cjoc.201100668.
- [96] J. J. W. Wong et P. K. Selbo, « Light-controlled elimination of PD-L1+ cells », *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 225, p. 112355, déc. 2021, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112355.
- [97] X. Zhu *et al.*, « Imidazole-modified porphyrin as a pH-responsive sensitizer for cancer photodynamic therapy », *Chem. Commun.*, vol. 47, n° 37, p. 10311, 2011, doi: 10.1039/c1cc13328d.
- [98] R. Sainsbury, « Aromatase inhibition in the treatment of advanced breast cancer: is there a relationship between potency and clinical efficacy? », *Br J Cancer*, vol. 90, n° 9, p. 1733-1739, mai 2004, doi: 10.1038/sj.bjc.6601731.
- [99] H. Sahrayi *et al.*, « Co-Delivery of Letrozole and Cyclophosphamide via Folic Acid-Decorated Nanoniosomes for Breast Cancer Therapy: Synergic Effect, Augmentation of Cytotoxicity, and Apoptosis Gene Expression », *Pharmaceuticals*, vol. 15, n° 1, p. 6, déc. 2021, doi: 10.3390/ph15010006.
- [100] C. Zhou *et al.*, « Review on supermolecules as chemical drugs », *Sci. China Ser. B-Chem.*, vol. 52, n° 4, p. 415-458, avr. 2009, doi: 10.1007/s11426-009-0103-2.
- [101] S. Aita *et al.*, « Novel α -Aminophosphonates of imatinib Intermediate: Synthesis, anticancer Activity, human Abl tyrosine kinase Inhibition, ADME and toxicity prediction », *Bioorganic Chemistry*, vol. 109, p. 104718, avr. 2021, doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104718.
- [102] C. P. Zani *et al.*, « β -Carboline- α -aminophosphonate Derivative: A Promising Antitumor Agent for Breast Cancer Treatment », *Molecules*, vol. 28, n° 9, p. 3949, mai 2023, doi: 10.3390/molecules28093949.
- [103] J.-L. Signoret et J.-J. Hauw, *Maladie d'Alzheimer et autres démences*. Paris: Flammarion médecine-sciences, 1991.
- [104] S. Kumari, K. Maddeboina, R. D. Bachu, S. H. S. Boddu, P. C. Trippier, et A. K. Tiwari, « Pivotal role of nitrogen heterocycles in Alzheimer's disease drug discovery », *Drug Discovery Today*, vol. 27, n° 10, p. 103322, oct. 2022, doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.007.
- [105] K. Yelamanda Rao *et al.*, « Synthesis and anti-Alzheimer potential of novel α -amino phosphonate derivatives and probing their molecular interaction mechanism with acetylcholinesterase », *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 253, p. 115288, mai 2023, doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115288.
- [106] S.-C. Peitzika et E. Pontiki, « A Review on Recent Approaches on Molecular Docking Studies of Novel Compounds Targeting Acetylcholinesterase in Alzheimer Disease », *Molecules*, vol. 28, n° 3, p. 1084, janv. 2023, doi: 10.3390/molecules28031084.
- [107] S. Shaikh, P. Dhavan, G. Pavale, M. M. V. Ramana, et B. L. Jadhav, « Design, synthesis and evaluation of pyrazole bearing α -aminophosphonate derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease », *Bioorganic Chemistry*, vol. 96, p. 103589, mars 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103589.
- [108] J. Tian, R. Ji, H. Wang, S. Li, et G. Zhang, « Discovery of Novel α -Aminophosphonates with Hydrazone as Potential Antiviral Agents Combined With Active Fragment and

- Molecular Docking », *Front. Chem.*, vol. 10, p. 911453, mai 2022, doi: 10.3389/fchem.2022.911453.
- [109] X. Zhou *et al.*, « Design, synthesis and anti-TMV activity of novel α -aminophosphonate derivatives containing a chalcone moiety that induce resistance against plant disease and target the TMV coat protein », *Pesticide Biochemistry and Physiology*, vol. 172, p. 104749, févr. 2021, doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104749.
- [110] S. Poola *et al.*, « Green synthesis, antibacterial, antiviral and molecular docking studies of α -aminophosphonates », *Synthetic Communications*, vol. 50, n° 17, p. 2655-2672, sept. 2020, doi: 10.1080/00397911.2020.1753079.
- [111] E. Bálint, Á. Tajti, K. Ladányi-Pára, N. Tóth, B. Mátravölgyi, et G. Keglevich, « Continuous flow synthesis of α -aryl- α -aminophosphonates », *Pure and Applied Chemistry*, vol. 91, n° 1, p. 67-76, janv. 2019, doi: 10.1515/pac-2018-0923.
- [112] Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 1^{re} éd. Wiley, 2010. doi: 10.1002/9780470638859.
- [113] R. A. Cherkasov et V. I. Galkin, « The Kabachnik–Fields reaction: synthetic potential and the problem of the mechanism », *Russ. Chem. Rev.*, vol. 67, n° 10, p. 857-882, oct. 1998, doi: 10.1070/RC1998v067n10ABEH000421.
- [114] G. Keglevich et E. Bálint, « The Kabachnik–Fields Reaction: Mechanism and Synthetic Use », *Molecules*, vol. 17, n° 11, p. 12821-12835, nov. 2012, doi: 10.3390/molecules171112821.
- [115] R. Engel, « Phosphorus Addition at sp^2 Carbon », in *Organic Reactions*, 1^{re} éd., S. E. Denmark, Éd., Wiley, 1988, p. 175-248. doi: 10.1002/0471264180.or036.02.
- [116] S. L. McDonald et Q. Wang, « Copper-Catalyzed α -Amination of Phosphonates and Phosphine Oxides: A Direct Approach to α -Amino Phosphonic Acids and Derivatives », *Angewandte Chemie*, vol. 126, n° 7, p. 1898-1902, févr. 2014, doi: 10.1002/ange.201308890.
- [117] K. Ramakrishna, J. M. Thomas, et C. Sivasankar, « A Green Approach to the Synthesis of α -Amino Phosphonate in Water Medium: Carbene Insertion into the N–H Bond by Cu(I) Catalyst », *J. Org. Chem.*, vol. 81, n° 20, p. 9826-9835, oct. 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b01940.
- [118] S. S. Reddy, V. K. Rao, B. S. Krishna, C. S. Reddy, P. V. Rao, et C. N. Raju, « Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Activity of New α -Aminophosphonates », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 186, n° 7, p. 1411-1421, juill. 2011, doi: 10.1080/10426507.2010.514682.
- [119] J. Michalska, B. Boduszek, et T. K. Olszewski, « New quinoline-2, -3, and 4-yl-(amino) methylphosphonates: Synthesis and study on the C–P bond cleavage in quinoline-2 and -4 derivatives under acidic conditions », *Heteroatom Chemistry*, vol. 22, n° 5, p. 617-624, sept. 2011, doi: 10.1002/hc.20704.
- [120] A. Manjula, B. Vittal Rao, et P. Neelakantan, « One-Pot Synthesis of α -Aminophosphonates: An Inexpensive Approach », *Synthetic Communications*, vol. 33, n° 17, p. 2963-2969, sept. 2003, doi: 10.1081/SCC-120022468.
- [121] S.-Y. Lang, F. Yue, et L.-H. Cao, « One-Pot Synthesis of Pyrazolyl-Containing α -Aminophosphonates », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 187, n° 4, p. 461-467, avr. 2012, doi: 10.1080/10426507.2011.625510.
- [122] M. I. Kabachnik et T. Ya. Medved, « New method for the synthesis of 1-aminoalkylphosphonic acids Communication 1 », *Russ Chem Bull*, vol. 2, n° 5, p. 769-777, 1954, doi: 10.1007/BF01178856.

- [123] E. K. Fields, « The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids ^{1a} », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 74, n° 6, p. 1528-1531, mars 1952, doi: 10.1021/ja01126a054.
- [124] P. R. Varga et G. Keglevich, « Synthesis of α -Aminophosphonates and Related Derivatives; The Last Decade of the Kabachnik–Fields Reaction », *Molecules*, vol. 26, n° 9, p. 2511, avr. 2021, doi: 10.3390/molecules26092511.
- [125] A. A. Jafari, M. Nazarpour, et M. Abdollahi-Alibeik, « CeCl₃ · 7H₂O-catalyzed one-pot Kabachnik–Fields reaction: A green protocol for three-component synthesis of α -aminophosphonates », *Heteroatom Chemistry*, vol. 21, n° 6, p. 397-403, janv. 2010, doi: 10.1002/hc.20635.
- [126] S. M. Agawane et J. M. Nagarkar, « Nano ceria catalyzed synthesis of α -aminophosphonates under ultrasonication », *Tetrahedron Letters*, vol. 52, n° 27, p. 3499-3504, juill. 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.04.112.
- [127] J. Hou, J. Gao, et Z. Zhang, « NbCl₅ : an efficient catalyst for one-pot synthesis of α -aminophosphonates under solvent-free conditions », *Applied Organometallic Chemistry*, vol. 25, n° 1, p. 47-53, janv. 2011, doi: 10.1002/aoc.1687.
- [128] J. Che, X. Xu, Z. Tang, Y. Gu, et D. Shi, « Synthesis and herbicidal activity evaluation of novel α -amino phosphonate derivatives containing a uracil moiety », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 26, n° 4, p. 1310-1313, févr. 2016, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.01.010.
- [129] B. C. Ranu, A. Hajra, et U. Jana, « General Procedure for the Synthesis of α -Amino Phosphonates from Aldehydes and Ketones Using Indium(III) Chloride as a Catalyst », *Org. Lett.*, vol. 1, n° 8, p. 1141-1143, oct. 1999, doi: 10.1021/ol990079g.
- [130] M. Hosseini-Sarvari, « TiO₂ as a new and reusable catalyst for one-pot three-component syntheses of α -aminophosphonates in solvent-free conditions », *Tetrahedron*, vol. 64, n° 23, p. 5459-5466, juin 2008, doi: 10.1016/j.tet.2008.04.016.
- [131] Ambica, S. Kumar, S. C. Taneja, M. S. Hundal, et K. K. Kapoor, « One-pot synthesis of α -aminophosphonates catalyzed by antimony trichloride adsorbed on alumina », *Tetrahedron Letters*, vol. 49, n° 14, p. 2208-2212, mars 2008, doi: 10.1016/j.tetlet.2008.02.047.
- [132] M. Shahiri Haghayegh, N. Azizi, S. Seyyed Shahabi, et Y. Gu, « Pvp-based deep eutectic solvent polymer: Sustainable Brønsted-Lewis acidic catalyst in the synthesis of α -aminophosphonate and bisindole », *Journal of Molecular Liquids*, vol. 387, p. 122677, oct. 2023, doi: 10.1016/j.molliq.2023.122677.
- [133] S. T. Disale, S. R. Kale, S. S. Kahandal, T. G. Srinivasan, et R. V. Jayaram, « Choline chloride·2ZnCl₂ ionic liquid: an efficient and reusable catalyst for the solvent free Kabachnik–Fields reaction », *Tetrahedron Letters*, vol. 53, n° 18, p. 2277-2279, mai 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.02.054.
- [134] B. V. S. Reddy, A. S. Krishna, A. V. Ganesh, et G. G. K. S. N. Kumar, « Nano Fe₃O₄ as magnetically recyclable catalyst for the synthesis of α -aminophosphonates in solvent-free conditions », *Tetrahedron Letters*, vol. 52, n° 12, p. 1359-1362, mars 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.01.074.
- [135] D. Ceradini et K. Shubin, « One-pot synthesis of α -aminophosphonates by yttrium-catalyzed Birum–Oleksyszyn reaction », *RSC Adv.*, vol. 11, n° 62, p. 39147-39152, 2021, doi: 10.1039/D1RA07718J.
- [136] R. Gallardo-Macias et K. Nakayama, « Tin(II) Compounds as Catalysts for the Kabachnik-Fields Reaction under Solvent-Free Conditions: Facile Synthesis of α -

- Aminophosphonates », *Synthesis*, vol. 2010, n° 01, p. 57-62, janv. 2010, doi: 10.1055/s-0029-1217091.
- [137] S. Laschat et H. Kunz, « Carbohydrates as Chiral Templates: Stereoselective Synthesis of (R)- and (S)- α -Aminophosphonic Acid Derivatives », *Synthesis*, vol. 1992, n° 1/2, p. 90-95, 1992, doi: 10.1055/s-1992-34155.
- [138] S. Sobhani et A. Vafaei, « Molecular iodine: An efficient catalyst for the one-pot synthesis of primary 1-aminophosphonates », *JICS*, vol. 7, n° 1, p. 227-236, mars 2010, doi: 10.1007/BF03245883.
- [139] S. D. Mitragotri, D. M. Pore, U. V. Desai, et P. P. Wadgaonkar, « Sulfamic acid: An efficient and cost-effective solid acid catalyst for the synthesis of α -aminophosphonates at ambient temperature », *Catalysis Communications*, vol. 9, n° 9, p. 1822-1826, mai 2008, doi: 10.1016/j.catcom.2008.02.011.
- [140] A. U. Borse, N. L. Patil, M. N. Patil, et R. S. Mali, « Synthetic utility of Kabachnik–Fields reaction: a convenient one-pot three-component synthesis of N-phenyl isoquinolone-1-phosphonates », *Tetrahedron Letters*, vol. 53, n° 51, p. 6940-6942, déc. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.10.030.
- [141] G. Tibhe, M. Bedolla-Medrano, C. Cativiela, et M. Ordóñez, « Phenylboronic Acid as Efficient and Eco-Friendly Catalyst for the One-Pot, Three-Component Synthesis of α -Aminophosphonates under Solvent-Free Conditions », *Synlett*, vol. 23, n° 13, p. 1931-1936, août 2012, doi: 10.1055/s-0032-1316558.
- [142] A. U. Borse, N. L. Patil, M. N. Patil, et R. S. Mali, « Synthetic utility of Kabachnik–Fields reaction: a convenient one-pot three-component synthesis of N-phenyl isoquinolone-1-phosphonates », *Tetrahedron Letters*, vol. 53, n° 51, p. 6940-6942, déc. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.10.030.
- [143] S. Das *et al.*, « Indium promoted C(sp³)–P bond formation by the Domino A³-coupling method – a combined experimental and computational study », *Inorg. Chem. Front.*, vol. 8, n° 5, p. 1142-1153, 2021, doi: 10.1039/D0QI01210F.
- [144] S. D. Mitragotri, D. M. Pore, U. V. Desai, et P. P. Wadgaonkar, « Sulfamic acid: An efficient and cost-effective solid acid catalyst for the synthesis of α -aminophosphonates at ambient temperature », *Catalysis Communications*, vol. 9, n° 9, p. 1822-1826, mai 2008, doi: 10.1016/j.catcom.2008.02.011.
- [145] M. B. Gawande, P. S. Branco, et R. S. Varma, « Nano-magnetite (Fe₃O₄) as a support for recyclable catalysts in the development of sustainable methodologies », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, n° 8, p. 3371, 2013, doi: 10.1039/c3cs35480f.
- [146] Z. Lei, B. Chen, Y.-M. Koo, et D. R. MacFarlane, « Introduction: Ionic Liquids », *Chem. Rev.*, vol. 117, n° 10, p. 6633-6635, mai 2017, doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00246.
- [147] M. V. Reddy, S. D. Dindulkar, et Y. T. Jeong, « BF₃·SiO₂-catalyzed one-pot synthesis of α -aminophosphonates in ionic liquid and neat conditions », *Tetrahedron Letters*, vol. 52, n° 37, p. 4764-4767, sept. 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.07.027.
- [148] S. A. Dake, D. S. Raut, K. R. Kharat, R. S. Mhaske, S. U. Deshmukh, et R. P. Pawar, « Ionic liquid promoted synthesis, antibacterial and in vitro antiproliferative activity of novel α -aminophosphonate derivatives », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 21, n° 8, p. 2527-2532, avr. 2011, doi: 10.1016/j.bmcl.2011.02.039.
- [149] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, et P. Sreedhar, « An eco-friendly approach for the synthesis of α -aminophosphonates using ionic liquids », *Green Chem.*, vol. 4, n° 5, p. 436-438, 2002, doi: 10.1039/B203934F.

- [150] L. Jin *et al.*, « Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and antitumor activity of N-(benzothiazole-2-yl)-1-(fluorophenyl)-O,O-dialkyl- α -aminophosphonates », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, n° 6, p. 1537-1543, mars 2006, doi: 10.1016/j.bmcl.2005.12.041.
- [151] H. Eshghi, M. Mirzaei, M. Hasanpour, et M. Mokaber-Esfahani, « Benzimidazolium dicationic ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for the synthesis of α -aminophosphonates and bis (α -aminophosphonates) under solvent-free condition », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 190, n° 10, p. 1606-1620, oct. 2015, doi: 10.1080/10426507.2015.1012199.
- [152] M. Mirzaei, H. Eshghi, M. Hasanpour, et R. Sabbaghzadeh, « Synthesis, characterization, and application of [1-methylpyrrolidin-2-one-SO₃H]Cl as an efficient catalyst for the preparation of α -aminophosphonate and docking simulation of ligand bond complexes of cyclin-dependent kinase 2 », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 191, n° 10, p. 1351-1357, oct. 2016, doi: 10.1080/10426507.2016.1206101.
- [153] K. P. Boroujeni, E. R. Shirazi, et M. M. Doroodmand, « Synthesis of α -aminophosphonates using carbon nanotube supported imidazolium salt-based ionic liquid as a novel and environmentally benign catalyst », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 191, n° 5, p. 683-688, mai 2016, doi: 10.1080/10426507.2015.1072182.
- [154] R. Hajinasiri, Z. Hossaini, et F. Rostami-Charati, « Efficient synthesis of α -aminophosphonates via one-pot reactions of aldehydes, amines, and phosphates in ionic liquid », *Heteroatom Chemistry*, vol. 22, n° 5, p. 625-629, sept. 2011, doi: 10.1002/hc.20724.
- [155] M. H. Shaikh, D. D. Subhedar, F. A. Kalam Khan, J. N. Sangshetti, et B. B. Shingate, « [Et₃NH][HSO₄]-catalyzed one-pot, solvent-free synthesis and biological evaluation of α -amino phosphonates », *Res Chem Intermed*, vol. 42, n° 5, p. 5115-5131, mai 2016, doi: 10.1007/s11164-015-2348-z.
- [156] A. Ying, S. Liu, J. Yang, et H. Hu, « Synthesis of α -Amino Phosphonates under a Neat Condition Catalyzed by Multiple-Acidic Ionic Liquids », *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 53, n° 42, p. 16143-16147, oct. 2014, doi: 10.1021/ie5025062.
- [157] E. Ezzatzadeh, « Green synthesis of α -aminophosphonates using ZnO nanoparticles as an efficient catalyst », *Zeitschrift für Naturforschung B*, vol. 73, n° 3-4, p. 179-184, avr. 2018, doi: 10.1515/znb-2017-0177.
- [158] H. Hamadi, M. Kooti, M. Afshari, Z. Ghiasifar, et N. Adibpour, « Magnetic nanoparticle supported polyoxometalate: An efficient and reusable catalyst for solvent-free synthesis of α -aminophosphonates », *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 373, p. 25-29, juill. 2013, doi: 10.1016/j.molcata.2013.02.018.
- [159] S. A. Rasal, M. S. Tamore, et N. G. Shimpi, « Ultrasound-Mediated Synthesis of Novel α -Aminophosphonates Using Graphene Nanosheets-Silver Nanoparticles (GNS-AgNPs) as a Recyclable Heterogeneous Catalyst », *ChemistrySelect*, vol. 4, n° 8, p. 2293-2300, févr. 2019, doi: 10.1002/slct.201803201.
- [160] M. Afshari, M. Gorjizadeh, et M. Naseh, « Supported sulfonic acid on magnetic nanoparticles used as a reusable catalyst for rapid synthesis of α -aminophosphonates », *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, vol. 47, n° 4, p. 591-596, avr. 2017, doi: 10.1080/15533174.2016.1186096.
- [161] R. Hajavazzade, A. R. Mahjoub, et M. Kargarrazi, « Silica-coated MgAl₂O₄ nanoparticles supported phosphotungstic acid as an effective catalyst for synthesis of α -

- aminophosphonates », *Res Chem Intermed*, vol. 45, n° 4, p. 2341-2355, avr. 2019, doi: 10.1007/s11164-019-03737-z.
- [162] S. A. Rasal, P. P. Dhavan, B. L. Jadhav, et N. G. Shimpi, « Synthesis of new α -aminophosphonates using nanoscale nickel-based metal–organic framework as a heterogeneous catalyst and their antibacterial activity », *Applied Organom Chemis*, vol. 34, n° 2, p. e5317, févr. 2020, doi: 10.1002/aoc.5317.
- [163] S. Shaikh, I. Yellapurkar, et M. M. V. Ramana, « Ultrasound assisted one-pot synthesis of novel antipyrine based α -aminophosphonates using TiO₂/carbon nanotubes nanocomposite as a heterogeneous catalyst », *Reac Kinet Mech Cat*, vol. 134, n° 2, p. 917-936, déc. 2021, doi: 10.1007/s11144-021-02110-9.
- [164] M. Hussien, T. E. Ali, I. E.-T. El Sayed, A. H. Abdelaleem, et H. M. Torkey, « Ultrasound-assisted construction of novel diethyl {(4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-yl) (aryl/heteroaryl amino)methyl} phosphonates using CdI₂ nanoparticles as an efficient catalyst: Synthesis, characterization, and antifungal properties », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, p. 1-12, mai 2023, doi: 10.1080/10426507.2023.2207709.
- [165] T. Shilpa, N. Ann Harry, S. M. Ujwaldev, et G. Anilkumar, « An Overview of Microwave-Assisted Kabachnik-Fields Reactions », *ChemistrySelect*, vol. 5, n° 15, p. 4422-4436, avr. 2020, doi: 10.1002/slct.202000693.
- [166] S. K. T. Basha *et al.*, « Heterogeneous catalyst SiO₂–LaCl₃·7H₂O: characterization and microwave-assisted green synthesis of α -aminophosphonates and their antimicrobial activity », *Mol Divers*, vol. 26, n° 5, p. 2703-2715, oct. 2022, doi: 10.1007/s11030-021-10360-x.
- [167] H. R. Hudson, Á. Tajti, E. Bálint, M. Czugler, K. Karaghiosoff, et G. Keglevich, « Microwave-assisted synthesis of α -aminophosphonates with sterically demanding α -aryl substituents », *Synthetic Communications*, vol. 50, n° 10, p. 1446-1455, mai 2020, doi: 10.1080/00397911.2019.1679186.
- [168] E. L. Loredó-Calderón *et al.*, « Synthesis of novel α -aminophosphonates under microwave irradiation, biological evaluation as antiproliferative agents and apoptosis inducers », *Med Chem Res*, vol. 28, n° 11, p. 2067-2078, nov. 2019, doi: 10.1007/s00044-019-02436-z.
- [169] M. Varalakshmi, D. Srinivasulu, D. Rajasekhar, C. N. Raju, et S. Sreevani, « CeCl₃·7H₂O Catalyzed, Microwave-Assisted High-Yield Synthesis of α -Aminophosphonates and their Biological Studies », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 189, n° 1, p. 106-112, janv. 2014, doi: 10.1080/10426507.2013.798785.
- [170] R. Amin et T. Ara, « An ultra-sound assisted synthesis of α -aminophosphonates from benzyl halides *via* sequential Kornblum and Kabachnik-fields reaction », *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 198, n° 5, p. 417-423, mai 2023, doi: 10.1080/10426507.2022.2157830.
- [171] I. Bazine, Z. Cheraiet, R. Bensegueni, C. Bensouici, et A. Boukhari, « Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives », *Journal of Heterocyclic Chem*, vol. 57, n° 5, p. 2139-2149, mai 2020, doi: 10.1002/jhet.3933.
- [172] R. Redjemia *et al.*, « A convenient synthesis, in silico study and crystal structure of novel sulfamidophosphonates: Interaction with SARS-CoV-2 », *Journal of Molecular Structure*, vol. 1275, p. 134602, mars 2023, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134602.

- [173] K. Bechlem *et al.*, « Synthesis, X-ray crystallographic study and molecular docking of new α -sulfamidophosphonates: POM analyses of their cytotoxic activity », *Journal of Molecular Structure*, vol. 1210, p. 127990, juin 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127990.
- [174] M. Guerfi, M. Berredjem, A. Bouzina, T. Ben Hadda, C. Marminon, et K. Otmane Rachedi, « Novel α -sulfamidophosphonate analogues of fotemustine: efficient synthesis using ultrasound under solvent-free conditions », *Monatsh Chem*, vol. 151, n° 12, p. 1859-1865, déc. 2020, doi: 10.1007/s00706-020-02711-5.
- [175] I. Bazine, S. Bendjedid, et A. Boukhari, « Potential antibacterial and antifungal activities of novel sulfamidophosphonate derivatives bearing the quinoline or quinolone moiety », *Arch Pharm*, vol. 354, n° 3, p. 2000291, mars 2021, doi: 10.1002/ardp.202000291.
- [176] A. R. Katritzky, *Handbook of heterocyclic chemistry*, 3rd edition. Oxford: Elsevier, 2010.
- [177] J. Jampilek, « Heterocycles in Medicinal Chemistry », *Molecules*, vol. 24, n° 21, p. 3839, oct. 2019, doi: 10.3390/molecules24213839.
- [178] V. Vlaeminck-Guillem, V. Laudet, et M. Duterque-Coquillaud, « Interactions négatives entre récepteurs nucléaires et facteurs transcriptionnels », *Med Sci (Paris)*, vol. 19, n° 11, p. 1121-1127, nov. 2003, doi: 10.1051/medsci/200319111121.
- [179] B. S. Matada, R. Pattanashettar, et N. G. Yernale, « A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives », *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 32, p. 115973, févr. 2021, doi: 10.1016/j.bmc.2020.115973.
- [180] O. O. Ajani, K. T. Iyaye, et O. T. Ademosun, « Recent advances in chemistry and therapeutic potential of functionalized quinoline motifs – a review », *RSC Adv.*, vol. 12, n° 29, p. 18594-18614, 2022, doi: 10.1039/D2RA02896D.
- [181] S. Rajendran, K. Sivalingam, R. P. Karnam Jayarampillai, W. Wang, et Cristian. O. Salas, « Friedländer's synthesis of quinolines as a pivotal step in the development of bioactive heterocyclic derivatives in the current era of medicinal chemistry », *Chem Biol Drug Des*, vol. 100, n° 6, p. 1042-1085, déc. 2022, doi: 10.1111/cbdd.14044.
- [182] J. Rai, G. Randhawa, et M. Kaur, « Recent advances in antibacterial drugs », *Int J App Basic Med Res*, vol. 3, n° 1, p. 3, 2013, doi: 10.4103/2229-516X.112229.
- [183] J. B. Bharate, R. A. Vishwakarma, et S. B. Bharate, « Metal-free domino one-pot protocols for quinoline synthesis », *RSC Adv.*, vol. 5, n° 52, p. 42020-42053, 2015, doi: 10.1039/C5RA07798B.
- [184] S. Cretton *et al.*, « Antifungal Quinoline Alkaloids from *Waltheria indica* », *J. Nat. Prod.*, vol. 79, n° 2, p. 300-307, févr. 2016, doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00896.
- [185] W.-Y. Gao *et al.*, « Investigation of prototypal MOFs consisting of polyhedral cages with accessible Lewis-acid sites for quinoline synthesis », *Chem. Commun.*, vol. 51, n° 23, p. 4827-4829, 2015, doi: 10.1039/C4CC09410G.
- [186] H. Sun, B. Yin, H. Ma, H. Yuan, B. Fu, et L. Liu, « Synthesis of a Novel Quinoline Skeleton Introduced Cationic Polyfluorene Derivative for Multimodal Antimicrobial Application », *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 7, n° 45, p. 25390-25395, nov. 2015, doi: 10.1021/acsami.5b07890.
- [187] J. Achan *et al.*, « Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria », *Malar J*, vol. 10, n° 1, p. 144, déc. 2011, doi: 10.1186/1475-2875-10-144.
- [188] G. Jones, Éd., *Quinolines*. in *The Chemistry of heterocyclic compounds*, no. v. 32. London ; New York: Wiley, 1977.
- [189] D. Barton et W. D. Ollis, Éd., *Comprehensive organic chemistry: the synthesis and reactions of organic compounds*, 1st ed. Oxford ; New York: Pergamon Press, 1979.

- [190] L. Knorr, « Synthetische Versuche mit dem Acetessigester », *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 236, n° 1-2, p. 69-115, janv. 1886, doi: 10.1002/jlac.18862360105.
- [191] M. Conrad et L. Limpach, « syntheses von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester », *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, vol. 20, n° 1, p. 944-948, janv. 1887, doi: 10.1002/cber.188702001215.
- [192] Z. H. Skraup, « Eine synthese des chinolins », *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, vol. 1, p. 316-318, 1880.
- [193] O. Doebner et W. v. Miller, « Ueber eine dem chinolin homologe base », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 14, n° 2, p. 2812-2817, 1881.
- [194] Ö. Velioglu, « Synthesis of ferrocenyl substituted quinolines », 2008.
- [195] R. Patil, J. Chavan, S. Patel, et A. Beldar, « Advances in polymer based Friedlander quinoline synthesis », *Turk J Chem*, vol. 45, n° 5, p. 1299-1326, oct. 2021, doi: 10.3906/kim-2106-5.
- [196] M. Fallah-Mehrjardi, « Friedlander Synthesis of Poly-Substituted Quinolines: A Mini Review », *MROC*, vol. 14, n° 3, juill. 2017, doi: 10.2174/1570193X14666170206124809.
- [197] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. D. C. Carreiras, et E. Soriano, « Recent Advances in the Friedländer Reaction », *Chem. Rev.*, vol. 109, n° 6, p. 2652-2671, juin 2009, doi: 10.1021/cr800482c.
- [198] M. G.-A. Shvehkheimer, « The Pfitzinger Reaction. (Review) », *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol. 40, n° 3, p. 257-294, mars 2004, doi: 10.1023/B:COHC.0000028623.41308.e5.
- [199] W. Pfitzinger, « Chinolinderivate aus Isatinsäure », *J. Prakt. Chem.*, vol. 33, n° 1, p. 100-100, déc. 1886, doi: 10.1002/prac.18850330110.
- [200] Y. M. Poronik, J. Klajn, W. Borzęcka, et D. T. Gryko, « The Niementowski reaction of anthranilic acid with ethyl acetoacetate revisited: a new access to pyrano[3,2-c]quinoline-2,5-dione », *Arkivoc*, vol. 2017, n° 2, p. 7-11, juin 2016, doi: 10.3998/ark.5550190.p009.584.
- [201] J. Vicente, M. T. Chicote, et A. J. Martínez-Martínez, « About the intermediacy of 1,2-dihydroquinazolinium salts in the Friedländer–Borsche synthesis of quinolinium salts in acidic medium », *Tetrahedron Letters*, vol. 52, n° 47, p. 6298-6302, nov. 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.09.053.
- [202] Q. Lv, L. Fang, P. Wang, C. Lu, et F. Yan, « A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acid derivatives by Pfitzinger reaction of isatin with ketones in water », *Monatsh Chem*, vol. 144, n° 3, p. 391-394, mars 2013, doi: 10.1007/s00706-012-0822-5.
- [203] A. Patel *et al.*, « A review on synthetic investigation for quinoline- recent green approaches », *Green Chemistry Letters and Reviews*, vol. 15, n° 2, p. 337-372, avr. 2022, doi: 10.1080/17518253.2022.2064194.
- [204] S. Paul, M. Gupta, R. Gupta, et A. Loupy, « Microwave assisted solvent-free synthesis of pyrazolo[3,4-b]quinolines and pyrazolo[3,4-c]pyrazoles using p-TsOH », *Tetrahedron Letters*, vol. 42, n° 23, p. 3827-3829, juin 2001, doi: 10.1016/S0040-4039(01)00505-6.
- [205] O. Meth-Cohn, B. Narine, et B. Tarnowski, « A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes », *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, p. 1520, 1981, doi: 10.1039/p19810001520.
- [206] M. Albert-Soriano, P. Trillo, T. Soler, et I. M. Pastor, « Versatile Barium and Calcium Imidazolium-Dicarboxylate Heterogeneous Catalysts in Quinoline Synthesis », *Eur J Org Chem*, vol. 2017, n° 43, p. 6375-6381, nov. 2017, doi: 10.1002/ejoc.201700990.

- [207] S. Anvar *et al.*, « Efficient and environmentally-benign three-component synthesis of quinolines and bis-quinolines catalyzed by recyclable potassium dodecatungstocobaltate trihydrate under microwave irradiation », *RSC Adv.*, vol. 2, n° 23, p. 8713, 2012, doi: 10.1039/c2ra20639k.
- [208] E. Kowsari et M. Mallakmohammadi, « Ultrasound promoted synthesis of quinolines using basic ionic liquids in aqueous media as a green procedure », *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 18, n° 1, p. 447-454, janv. 2011, doi: 10.1016/j.ultsonch.2010.07.020.
- [209] M. Betti, « β -Naphthol Phenylaminomethane: 2-Naphthol, 1-(α -aminobenzyl)- », in *Organic Syntheses*, 1^{re} éd., A. S. Kende et J. P. Freeman, Éd., Wiley, 2003, p. 60-60. doi: 10.1002/0471264180.os009.21.
- [210] P. Barta, F. Fülöp, et I. Szatmári, « Mannich base-connected syntheses mediated by *ortho*-quinone methides », *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 14, p. 560-575, mars 2018, doi: 10.3762/bjoc.14.43.
- [211] C. Cimarelli, D. Fratoni, et G. Palmieri, « A convenient synthesis of new diamine, amino alcohol and aminophosphines chiral auxiliaries based on limonene oxide », *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 20, n° 19, p. 2234-2239, oct. 2009, doi: 10.1016/j.tetasy.2009.08.012.
- [212] H. Petkov et S. P. Simeonov, « Amidoalkyl Naphthols as Important Bioactive Substances and Building Blocks: A Review on the Current Catalytic Mannich-Type Synthetic Approaches », *Applied Sciences*, vol. 13, n° 11, p. 6616, mai 2023, doi: 10.3390/app13116616.
- [213] A. Gangopadhyay et A. K. Mahapatra, « Phosgene invites selective switch-on fluorescence at ppm concentrations in a Betti base by hindering 2-way PET », *New J. Chem.*, vol. 43, n° 29, p. 11743-11748, 2019, doi: 10.1039/C9NJ02541C.
- [214] X. Jin *et al.*, « Catalyst-Free Accelerated Three-Component Synthesis of Betti Bases in Microdroplets », *ChemPlusChem*, vol. 88, n° 2, p. e202200206, févr. 2023, doi: 10.1002/cplu.202200206.
- [215] E. C. Moran, P. Y. Chou, et G. D. Fasman, « Conformational transitions of glucagon in solution: the alpha to beta transition », *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 77, n° 4, p. 1300-1306, août 1977, doi: 10.1016/s0006-291x(77)80121-6.
- [216] R. G. Fiddian-Green et W. Silen, « Mechanisms of disposal of acid and alkali in rabbit duodenum », *Am J Physiol*, vol. 229, n° 6, p. 1641-1648, déc. 1975, doi: 10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1641.
- [217] M. Ardenne et P. G. Reitnauer, « [Demonstration of tumor inhibiting properties of a strongly immunostimulating low-molecular weight substance. Comparative studies with ifosfamide on the immuno-labile DS carcinosarcoma. Stimulation of the autoimmune activity for approx. 20 days by BA 1, a N-(2-cyanoethylene)-urea. Novel prophylactic possibilities] », *Arzneimittelforschung*, vol. 25, n° 9, p. 1369-1379, sept. 1975.
- [218] H. J. Wyatt et N. W. Day, « Specific effects of neurotransmitter antagonists on ganglion cells in rabbit retina », *Science*, vol. 191, n° 4223, p. 204-205, janv. 1976, doi: 10.1126/science.1857.
- [219] A. Zali et A. Shokrolahi, « Nano-sulfated zirconia as an efficient, recyclable and environmentally benign catalyst for one-pot three component synthesis of amidoalkyl naphthols », *Chinese Chemical Letters*, vol. 23, n° 3, p. 269-272, mars 2012, doi: 10.1016/j.ccllet.2011.12.002.
- [220] H. R. Shaterian et M. Mohammadnia, « Nanocrystalline TiO₂-HClO₄ catalyzed three-component preparation of derivatives of 1-amidoalkyl-2-naphthol, 1-carbamato-alkyl-2-naphthol, 1-(α -aminoalkyl)-2-naphthol, and 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]-xanthen-

- 11-one », *Res Chem Intermed*, vol. 39, n° 9, p. 4221-4237, nov. 2013, doi: 10.1007/s11164-012-0938-6.
- [221] V. K. Das, M. Borah, et A. J. Thakur, « Piper-Bettle-Shaped Nano-S-Catalyzed Synthesis of 1-Amidoalkyl-2-naphthols under Solvent-Free Reaction Condition: A Greener “Nanoparticle-Catalyzed Organic Synthesis Enhancement” Approach », *J. Org. Chem.*, vol. 78, n° 7, p. 3361-3366, avr. 2013, doi: 10.1021/jo302682k.
- [222] L. Zamani, K. Zomorodian, B. B. F. Mirjalili, et S. Khabnadideh, « ONE POT PREPARATIONS 1-AMIDOALKYL-2-NAPHTHOLS DERIVATIVE CATALYZED BY NANO-TICL₄.SIO₂ WITH ANTIMICROBIAL STUDIES OF SOME PRODUCTS », *J Pharm Sci Innov.*, vol. 3, n° 3, p. 208-216, juill. 2014, doi: 10.7897/2277-4572.033141.
- [223] R. Pourhasan-Kisomi, M. Golshekan, et F. Shirini, « Fe₃O₄@MCM@ZrCl₂: A Practical Magnetic Mesoporous Zirconium-Based Nanocomposite as a Reusable Catalyst for the Synthesis of Spirooxindoles », *J nanosci nanotechnol*, vol. 21, n° 11, p. 5765-5775, nov. 2021, doi: 10.1166/jnn.2021.19495.
- [224] P. Fritsch et R. Masse, « [Leukocyte migration toward the alveoli] », *C R Seances Acad Sci D*, vol. 288, n° 21, p. 1607-1610, juin 1979.
- [225] K. Y. Chook, M. K. Aroua, et L. T. Gew, « Enzyme Biocatalysis for Sustainability Applications in Reactors: A Systematic Review », *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 62, n° 28, p. 10800-10812, juill. 2023, doi: 10.1021/acs.iecr.3c00832.
- [226] S. Shaikh et M. M. V. Ramana, « Lipase-catalysed one-pot synthesis of thiazole-based Betti bases and their evaluation as potential cholinesterase inhibitors », *Res Chem Intermed*, vol. 47, n° 7, p. 2731-2750, juill. 2021, doi: 10.1007/s11164-021-04441-7.
- [227] R. Santhoshkumar et C. Cheng, « Reaching Green: Heterocycle Synthesis by Transition Metal-Catalyzed C–H Functionalization in Sustainable Medium », *Chemistry A European J*, vol. 25, n° 40, p. 9366-9384, juill. 2019, doi: 10.1002/chem.201901026.
- [228] J. J. Lee, Y. S. Kim, E. Nam, S. Y. Lee, M. H. Lim, et C. Kim, « A PET-based fluorometric chemosensor for the determination of mercury(II) and pH, and hydrolysis reaction-based colorimetric detection of hydrogen sulfide », *Dalton Trans.*, vol. 45, n° 13, p. 5700-5712, 2016, doi: 10.1039/C6DT00147E.
- [229] K.-T. Jin *et al.*, « Recent Trends in Nanocarrier-Based Targeted Chemotherapy: Selective Delivery of Anticancer Drugs for Effective Lung, Colon, Cervical, and Breast Cancer Treatment », *Journal of Nanomaterials*, vol. 2020, p. 1-14, juill. 2020, doi: 10.1155/2020/9184284.
- [230] M. K. Foumeshi, A. Z. Halimehjani, H. Paghandeh, et P. Beier, « ZnCl₂-catalyzed synthesis of α-dithiocarbamate-alkyl-β-naphthols via the Betti reaction under solvent-free conditions », *Tetrahedron Letters*, vol. 61, n° 35, p. 152270, août 2020, doi: 10.1016/j.tetlet.2020.152270.
- [231] M. M. Alam, A. M. Asiri, J. Uddin, et M. M. Rahman, « Selective 1,4-dioxane chemical sensor development with doped ZnO/GO nanocomposites by electrochemical approach », *J Mater Sci: Mater Electron*, vol. 33, n° 7, p. 4360-4374, mars 2022, doi: 10.1007/s10854-021-07629-0.
- [232] R. Iftikhar, A. F. Zahoor, S. Ahmad, A. U. Haq, et S. Naheed, « Revisiting the Synthesis of Betti Bases: Facile, One-pot, and Efficient Synthesis of BettiBases Promoted by FeCl₃•6H₂O », *COS*, vol. 19, n° 5, p. 569-577, août 2022, doi: 10.2174/1570179419666220127144352.
- [233] S. Kantevari, S. V. N. Vuppapapati, et L. Nagarapu, « Montmorillonite K10 catalyzed efficient synthesis of amidoalkyl naphthols under solvent free conditions », *Catalysis*

- Communications*, vol. 8, n° 11, p. 1857-1862, nov. 2007, doi: 10.1016/j.catcom.2007.02.022.
- [234] N. P. Selvam et P. T. Perumal, « A new synthesis of acetamido phenols promoted by Ce(SO₄)₂ », *Tetrahedron Letters*, vol. 47, n° 42, p. 7481-7483, oct. 2006, doi: 10.1016/j.tetlet.2006.08.038.
- [235] B. Das, K. Laxminarayana, B. Ravikanth, et B. R. Rao, « Iodine catalyzed preparation of amidoalkyl naphthols in solution and under solvent-free conditions », *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 261, n° 2, p. 180-183, janv. 2007, doi: 10.1016/j.molcata.2006.07.077.
- [236] L. Nagarapu, S. Apuri, et S. Kantevari, « Potassium dodecatungstocobaltate trihydrate (K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O): A mild and efficient reusable catalyst for the one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles under conventional heating and microwave irradiation », *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 266, n° 1-2, p. 104-108, avr. 2007, doi: 10.1016/j.molcata.2006.10.056.
- [237] M. Khodaei, A. Khosropour, et H. Moghanian, « A Simple and Efficient Procedure for the Synthesis of Amidoalkyl Naphthols by *p*-TSA in Solution or under Solvent-Free Conditions », *Synlett*, vol. 2006, n° 06, p. 916-920, mars 2006, doi: 10.1055/s-2006-939034.
- [238] S. B. Patil, P. R. Singh, M. P. Surpur, et S. D. Samant, « Ultrasound-promoted synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols via a three-component condensation of 2-naphthol, ureas/amides, and aldehydes, catalyzed by sulfamic acid under ambient conditions », *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 14, n° 5, p. 515-518, juill. 2007, doi: 10.1016/j.ultsonch.2006.09.006.
- [239] H. R. Shaterian, H. Yarahmadi, et M. Ghashang, « An efficient, simple and expedition synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols as ‘drug like’ molecules for biological screening », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 18, n° 2, p. 788-792, janv. 2008, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.11.035.
- [240] R. R. Nagawade et D. B. Shinde, « Synthesis of amidoalkyl naphthols by an iodine-catalyzed multicomponent reaction of β-naphthol », *Mendeleev Communications*, vol. 17, n° 5, p. 299-300, sept. 2007, doi: 10.1016/j.mencom.2007.09.018.
- [241] A. R. Hajipour, Y. Ghayeb, N. Sheikhan, et A. E. Ruoho, « Brønsted acidic ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of 1-amidoalkyl 2-naphthols under solvent-free conditions », *Tetrahedron Letters*, vol. 50, n° 40, p. 5649-5651, oct. 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.07.116.
- [242] H. R. Shaterian et H. Yarahmadi, « Sodium hydrogen sulfate as effective and reusable heterogeneous catalyst for the one-pot preparation of amidoalkyl naphthols », *Arkivoc*, vol. 2008, n° 2, p. 105-114, janv. 2008, doi: 10.3998/ark.5550190.0009.212.
- [243] W. Su, W. Tang, et J. Li, « Strontium(II) Triflate Catalysed Condensation of β-Naphthol, Aldehyde and Urea or Amides: A Facile Synthesis of Amidoalkyl Naphthols », *Journal of Chemical Research*, vol. 2008, n° 3, p. 123-128, mars 2008, doi: 10.3184/030823408X298508.
- [244] S. J. Saghanezhad, M. H. Sayahi, I. Imanifar, M. Mombeni, et S. Deris Hamood, « Caffeine-H₃PO₄: a novel acidic catalyst for various one-pot multicomponent reactions », *Res Chem Intermed*, vol. 43, n° 11, p. 6521-6536, nov. 2017, doi: 10.1007/s11164-017-3002-8.
- [245] A. Deepam et J. Viswanadhan, « Green Protocols for the One-Pot Synthesis of Vanillin Based aminoalkyl and Amidoalkyl Naphthols and Their Antibacterial Activity », *Orient. J. Chem*, vol. 33, n° 3, p. 1354-1365, juin 2017, doi: 10.13005/ojc/330336.

- [246] P. Adrián *et al.*, « Naphthol-derived Betti bases as potential SLC6A14 blockers », *Journal of Molecular and Clinical Medicine*, vol. 2, n° 2, p. 35, 2019, doi: 10.31083/j.jmcm.2019.02.7181.
- [247] I. Yellapurkar, S. Shaikh, G. Pavale, S. Bhabal, et M. M. V. Ramana, « Kaolin-catalysed one-pot synthesis of thiophene containing aminonaphthols under solvent-free condition and their in vitro anticancer and antioxidant activity », *Res Chem Intermed*, vol. 47, n° 10, p. 4067-4082, oct. 2021, doi: 10.1007/s11164-021-04516-5.
- [248] M. I. Hutchings, A. W. Truman, et B. Wilkinson, « Antibiotics: past, present and future », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 51, p. 72-80, oct. 2019, doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
- [249] S. B. Levy et B. Marshall, « Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses », *Nat Med*, vol. 10, n° S12, p. S122-S129, déc. 2004, doi: 10.1038/nm1145.
- [250] S. N. Dandekar, O. A. Lotlikar, M. M. V. Ramana, et S. V. Rathod, « Synthesis, Molecular Docking, and In Vitro Antibacterial Activities of Some Novel Aminobenzyl-naphthol Derivatives via One-Pot Three-Component Reaction », *Russ J Bioorg Chem*, vol. 47, n° 4, p. 874-881, juill. 2021, doi: 10.1134/S1068162021040075.
- [251] A. S. Rathod, P. V. Reddy, et J. S. Biradar, « Microwave-Assisted Synthesis of Some Indole and Isoniazid Derivatives as Antitubercular Agents and Molecular Docking Study », *Russ J Org Chem*, vol. 56, n° 4, p. 662-670, avr. 2020, doi: 10.1134/S1070428020040156.
- [252] J. Rakhtshah, B. Shaabani, S. Salehzadeh, et N. Hosseinpour Moghadam, « Synthesis of 1-(α -aminoalkyl)-2-naphthol and α -aminonitrile derivatives with molybdenum Schiff base complex covalently bonded on silica-coated magnetic nanoparticles and DNA interaction study of one type of derivatives using computational and spectroscopic methods », *Bioorganic Chemistry*, vol. 85, p. 420-430, avr. 2019, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.01.022.
- [253] H. Landecker, « La résistance aux antibiotiques et la biologie de l'Histoire », *rac*, vol. 15, n° 3, août 2021, doi: 10.4000/rac.22123.
- [254] M. M. F. Ismail, N. A. M. El-Sayed, H. S. Rateb, et Y. A. Ammar, « New Hybrids of Sulfonamide/Thiourea: Synthesis, *In Silico* Study and Antihypertensive Evaluation », *Polycyclic Aromatic Compounds*, vol. 42, n° 6, p. 3768-3779, juill. 2022, doi: 10.1080/10406638.2021.1872654.
- [255] A. Ward et R. N. Brogden, « Nimesulide: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Inflammation and Pain States », *Drugs*, vol. 36, n° 6, p. 732-753, déc. 1988, doi: 10.2165/00003495-198836060-00004.
- [256] A. Kale, R. Kakde, S. Pawar, et R. Thombare, « Recent Development in Substituted Benzothiazole as an Anticonvulsant Agent », *MRMC*, vol. 21, n° 8, p. 1017-1024, mai 2021, doi: 10.2174/1389557521666201222145236.
- [257] M. Mourer, J.-B. Regnouf-de-Vains, et R. E. Duval, « Functionalized Calixarenes as Promising Antibacterial Drugs to Face Antimicrobial Resistance », *Molecules*, vol. 28, n° 19, p. 6954, oct. 2023, doi: 10.3390/molecules28196954.
- [258] B. Felden et V. Cattoir, « Bacterial Adaptation to Antibiotics through Regulatory RNAs », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 62, n° 5, p. e02503-17, mai 2018, doi: 10.1128/AAC.02503-17.
- [259] B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, et N.-E. Aouf, « A one-pot three-component synthesis of novel α -sulfamidophosphonates under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions », *RSC Adv.*, vol. 5, n° 49, p. 39324-39329, 2015, doi: 10.1039/C5RA03473F.

- [260] L. Lebelt, I. E. Głowacka, et D. G. Piotrowska, « Synthesis of Four Enantiomers of (1-Amino-3-Hydroxypropane-1,3-Diyl)Diphosphonic Acid as Diphosphonate Analogues of 4-Hydroxyglutamic Acid », *Molecules*, vol. 27, n° 9, p. 2699, avr. 2022, doi: 10.3390/molecules27092699.
- [261] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, et H. Puschmann, « *OLEX2* : a complete structure solution, refinement and analysis program », *J Appl Crystallogr*, vol. 42, n° 2, p. 339-341, avr. 2009, doi: 10.1107/S0021889808042726.
- [262] G. M. Sheldrick, « *SHELXT* – Integrated space-group and crystal-structure determination », *Acta Crystallogr A Found Adv*, vol. 71, n° 1, p. 3-8, janv. 2015, doi: 10.1107/S2053273314026370.
- [263] G. M. Sheldrick, « Crystal structure refinement with *SHELXL* », *Acta Crystallogr C Struct Chem*, vol. 71, n° 1, p. 3-8, janv. 2015, doi: 10.1107/S2053229614024218.

Conclusion Générale

Conclusion générale

En raison de l'importance pharmacologique et chimique des composés azoté et dans le but de synthétiser de nouvelles molécules à visée thérapeutique, nous avons utilisé quelques principes de la chimie verte et les réactions multi composants pour synthétisés deux nouvelles familles de biomolécules ; les α -sulfamidophosphonates et les acétamidoalkyle-8-quinolinols.

L'objectif recherché à travers cette première partie est de poursuivre et de développé l'axe de recherche dans notre laboratoire concernant à la mise au point de méthodologies appropriées dans la synthèse de composés organophosphorés à visée thérapeutique. La méthode de condensation one-pot à trois composants de Kabachnik, que nous avons mise au point, se révèle être à la fois simple, efficace et respectueuse de l'environnement. En utilisant des substrats commercialement disponibles dans un solvant non toxique (milieu protique EtOH), nous avons obtenu une grande variété de composés potentiellement actifs dérivés des α -sulfamidophosphonates, avec d'excellents rendements en un laps de temps court.

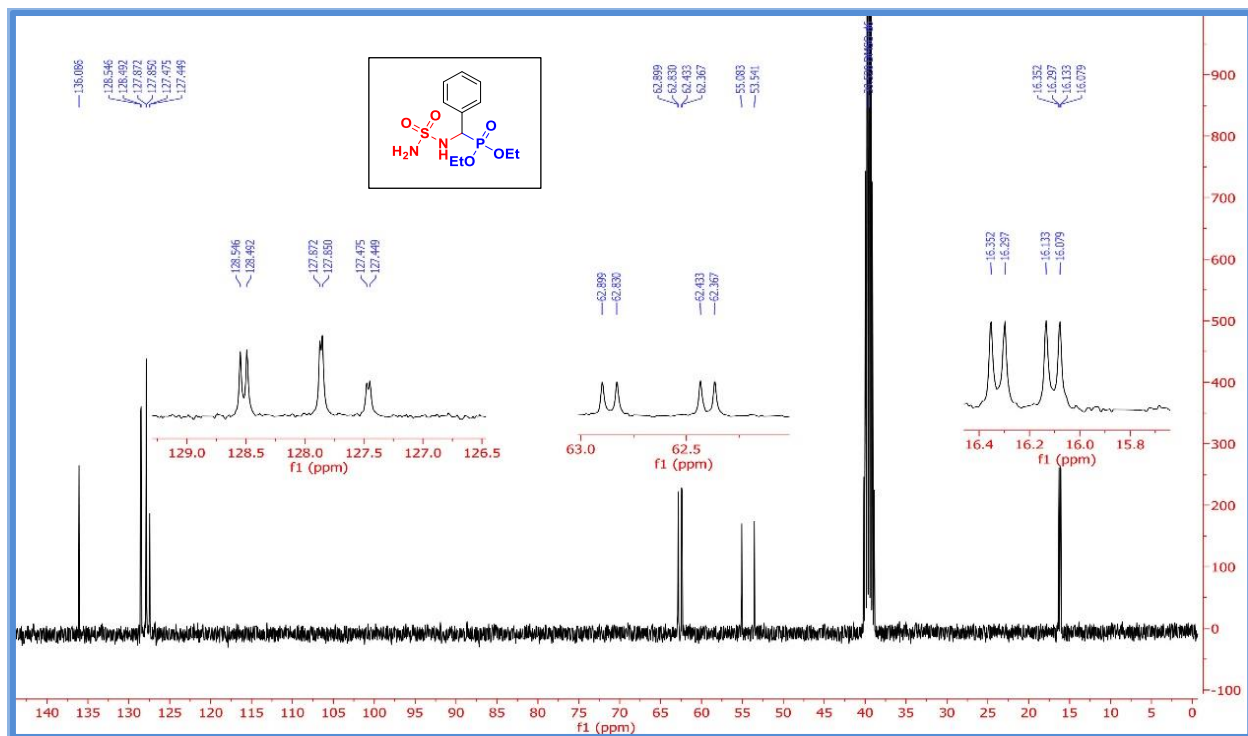
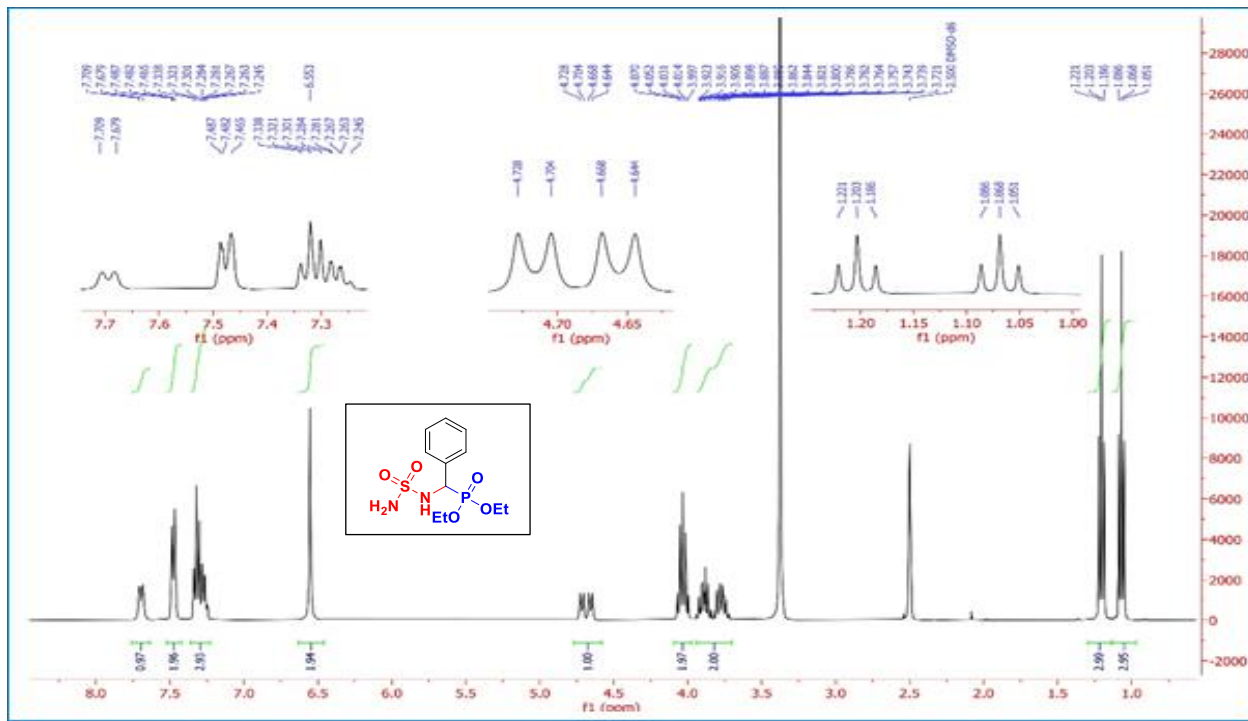
Les dérivés α -sulfamidophosphonate ont été évalués in vitro pour leur activité antibactérienne en collaboration avec le laboratoire d'écologie microbienne à l'université de Bejaia, en utilisant deux méthodes. La première consiste à déterminer la CMI vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes (deux souches de bactéries ATCC, ainsi que d'autres souches cliniques). La deuxième méthode consiste à détecter l'activité synergique de tous les composés synthétisés en combinaison avec le méropénem pour inhiber l'activité de trois types différents de carbapénémases : VIM, OXA-48 et KPC-3. Les données d'activité antibactérienne ont révélé des résultats modérés des composés testés.

Par ailleurs dans la deuxième partie, nous avons également innové en réalisant une nouvelle série de composés de base de Betti contenant un motif quinoléine, les "acétoamidoalkles-8-quinolinols", à travers une réaction de Betti à trois composants ; des aldéhydes aromatiques, un acétamide et de la 8-hydroxy quinoléine. Cette méthode est réalisée sans solvant à 120°C en présence de l'acide phénylboronique comme catalyseur utile et hautement efficace, ce qui a permis d'obtenir les dérivés synthétisés avec des rendements satisfaisants.

Ces deux approches présentent des avantages considérables, notamment des conditions de réaction simples, l'absence de solvants toxiques ou de produits secondaires ainsi que des temps de réaction courts.

Toutes les structures des composés synthétisés ont été caractérisées par des techniques physiques et chimiques et les composés **IV.4.3** a fait l'objet d'une analyse de diffraction des rayons X monocristaux.

ANNEXES



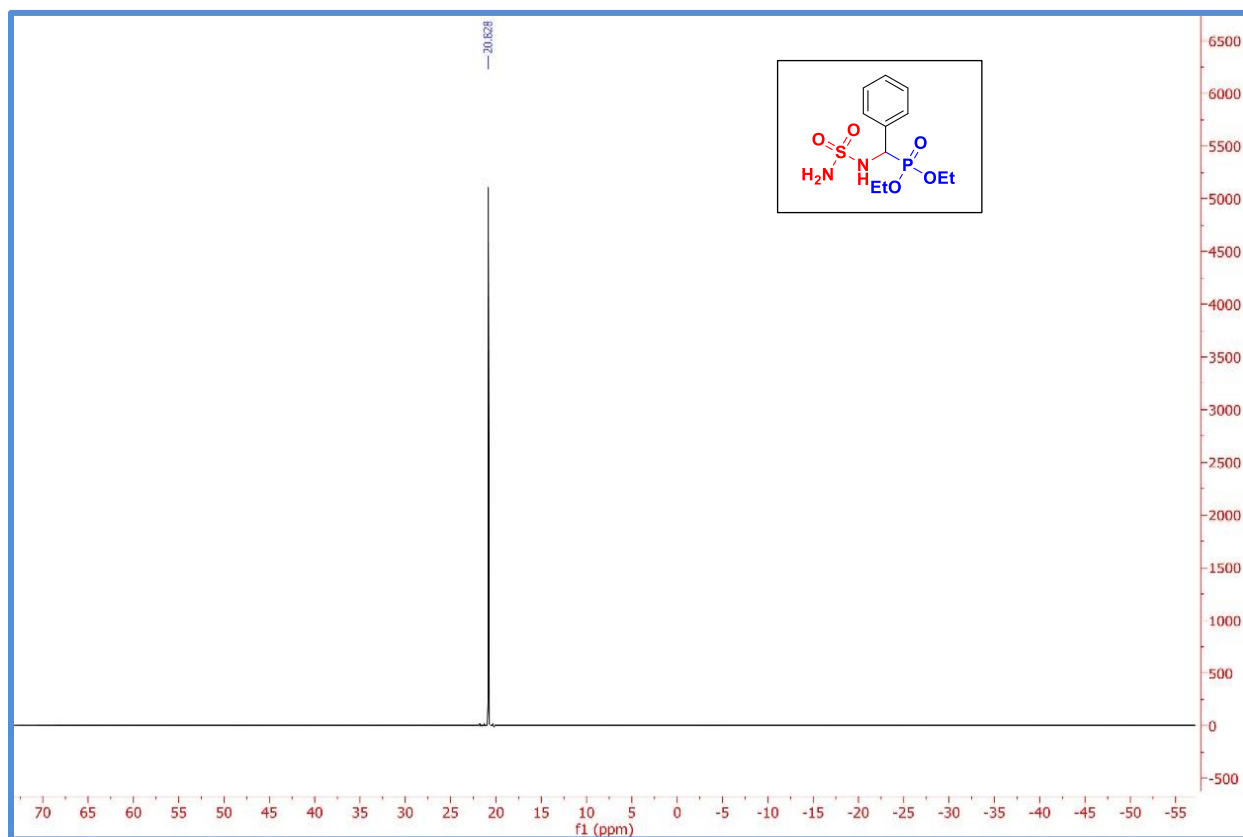


Figure 3. Spectre RMN de ^{31}P du composé IV.4.1

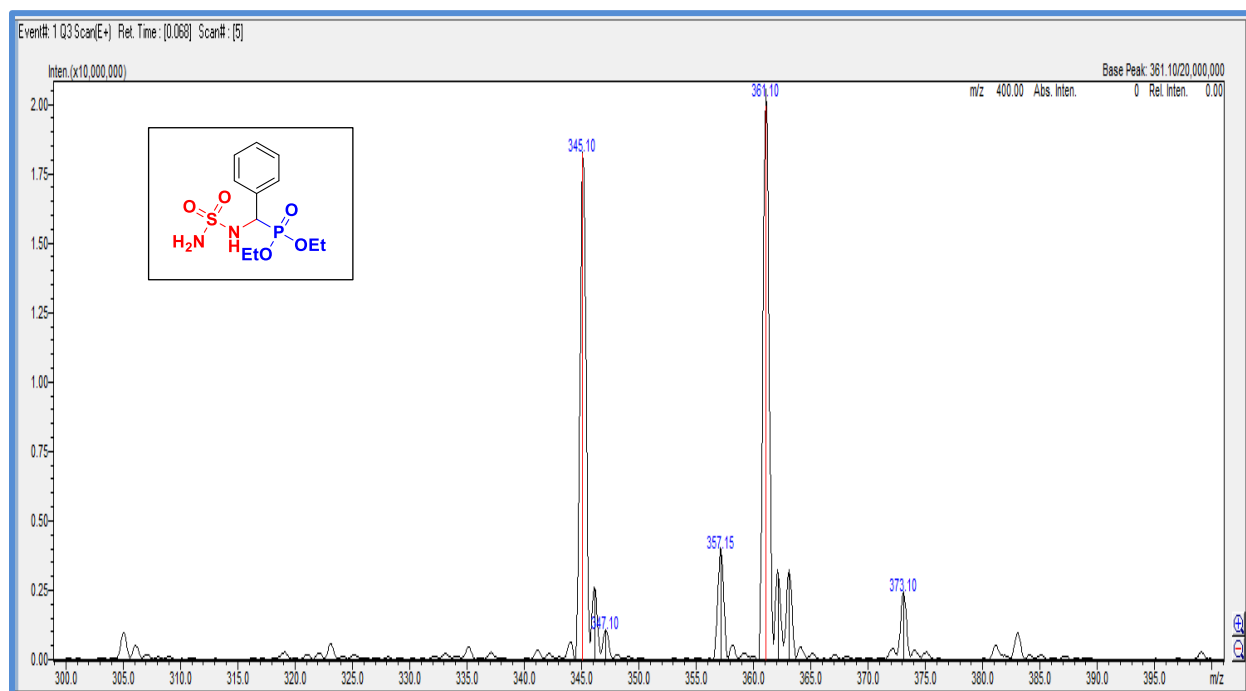


Figure 3. Spectre de masse du composé IV.4.1

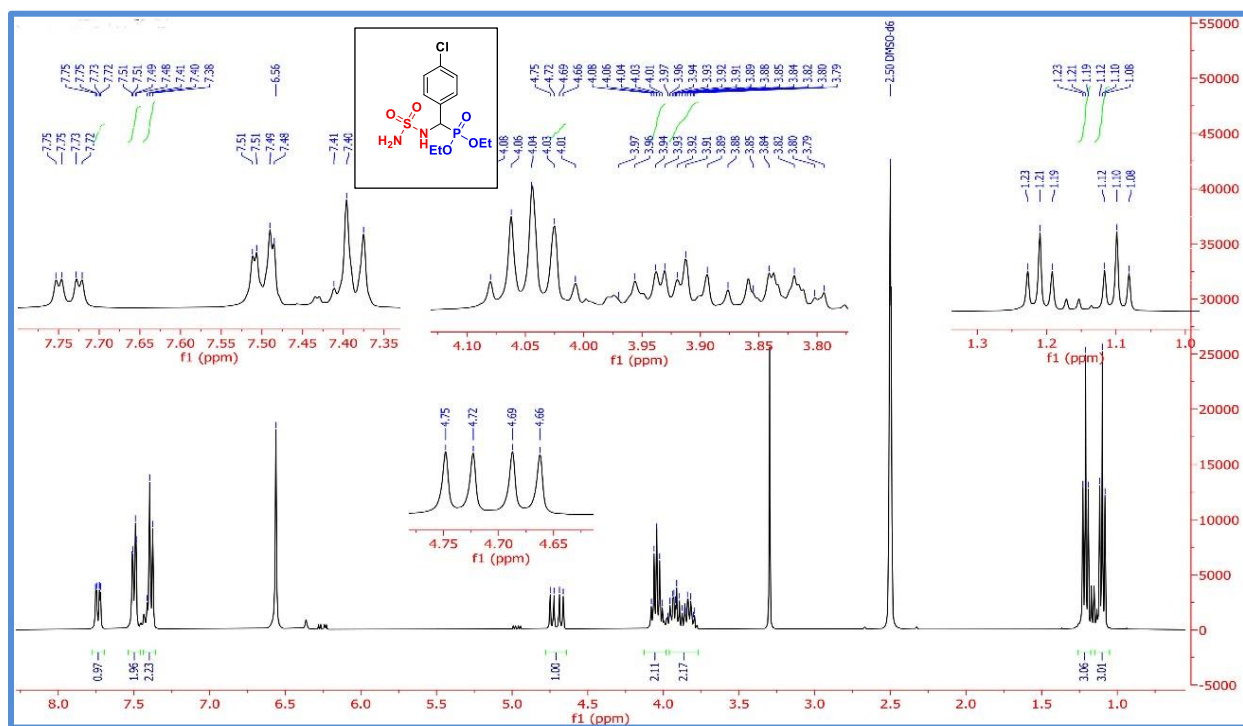
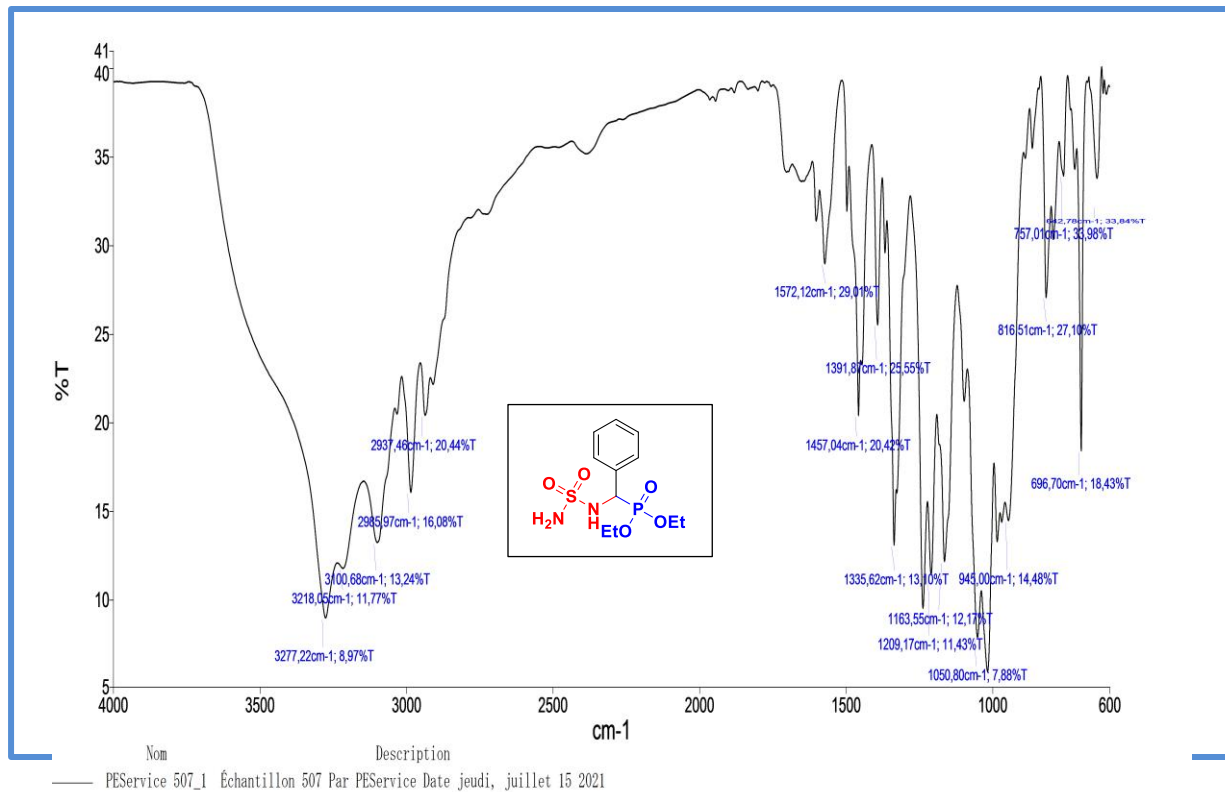


Figure 5. Spectre RMN ¹H du composé IV.4.2

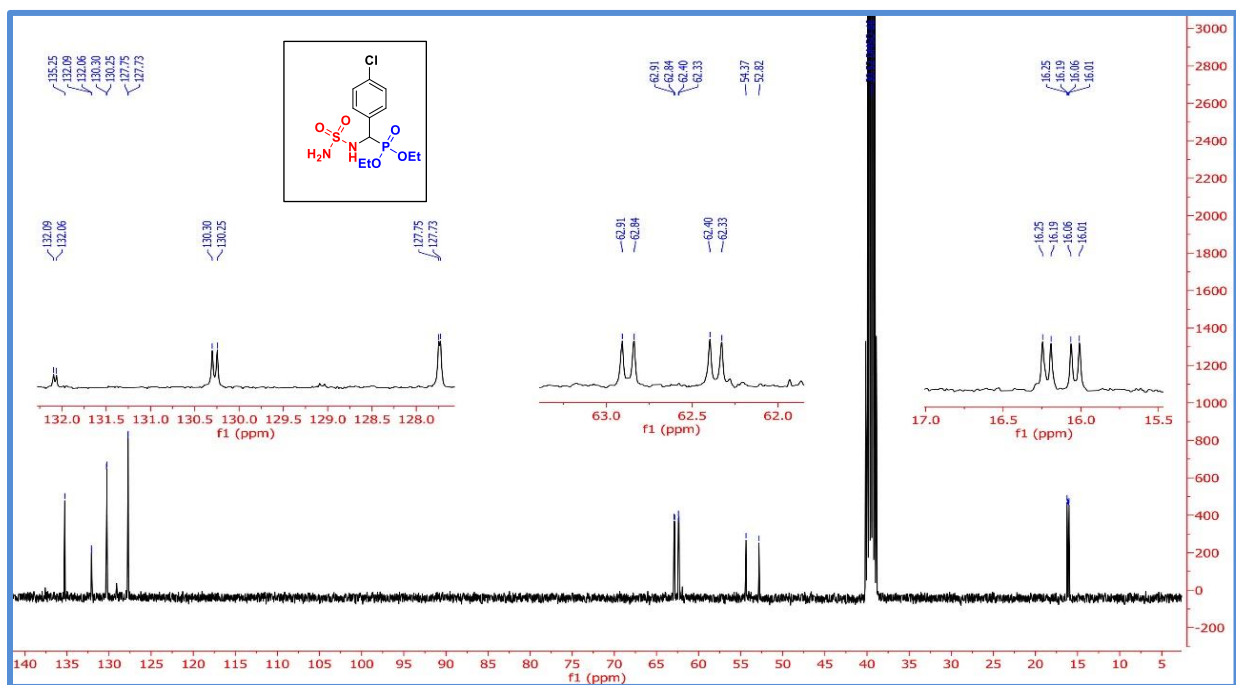


Figure 6. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.2

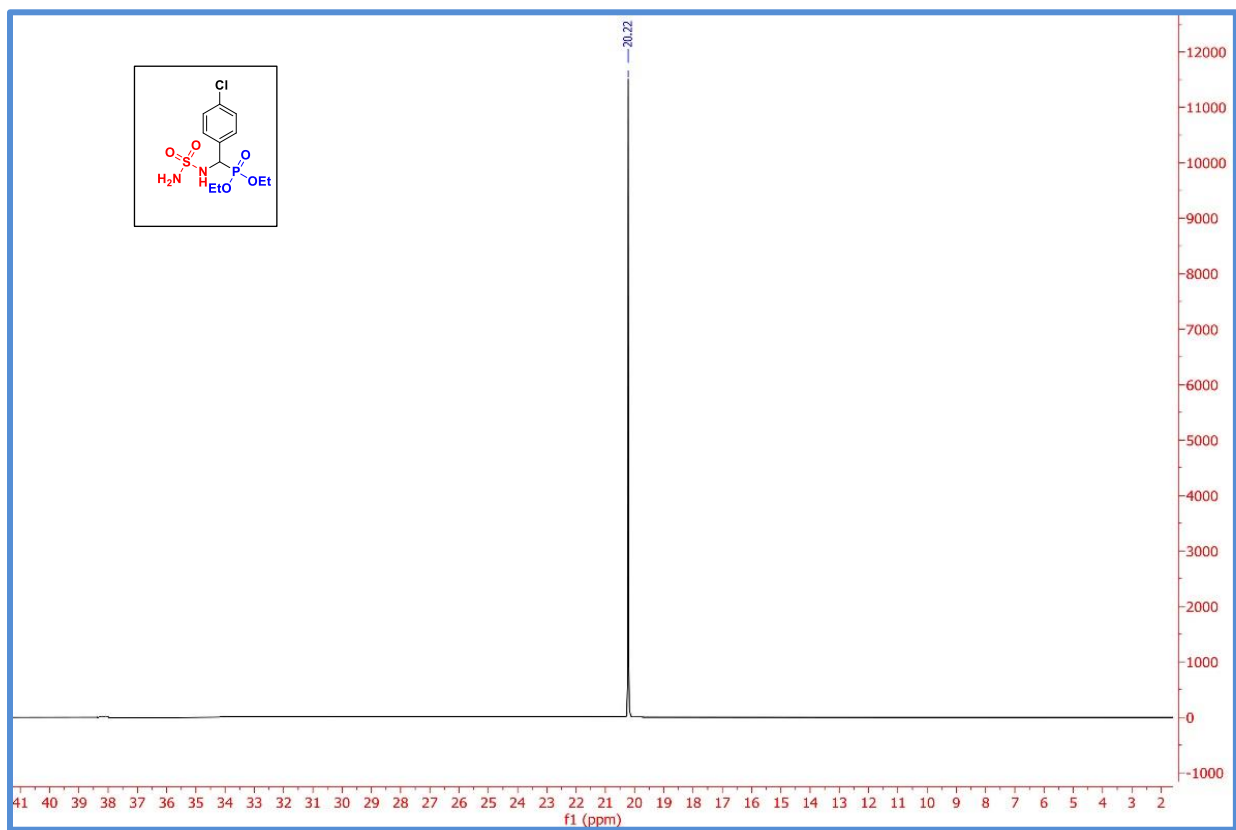


Figure 7. Spectre RMN ^{31}P du composé IV.4.2

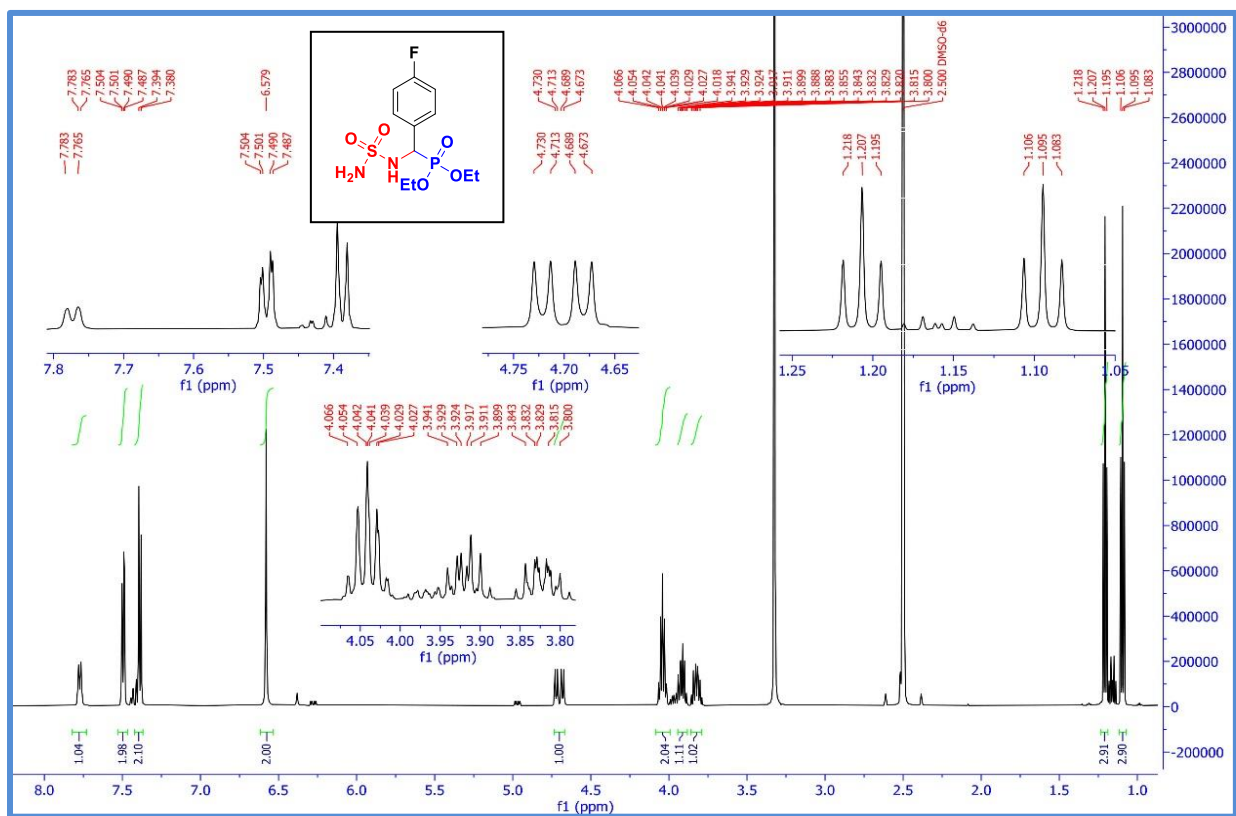


Figure 10. Spectre RMN ^1H du composé IV.4.3

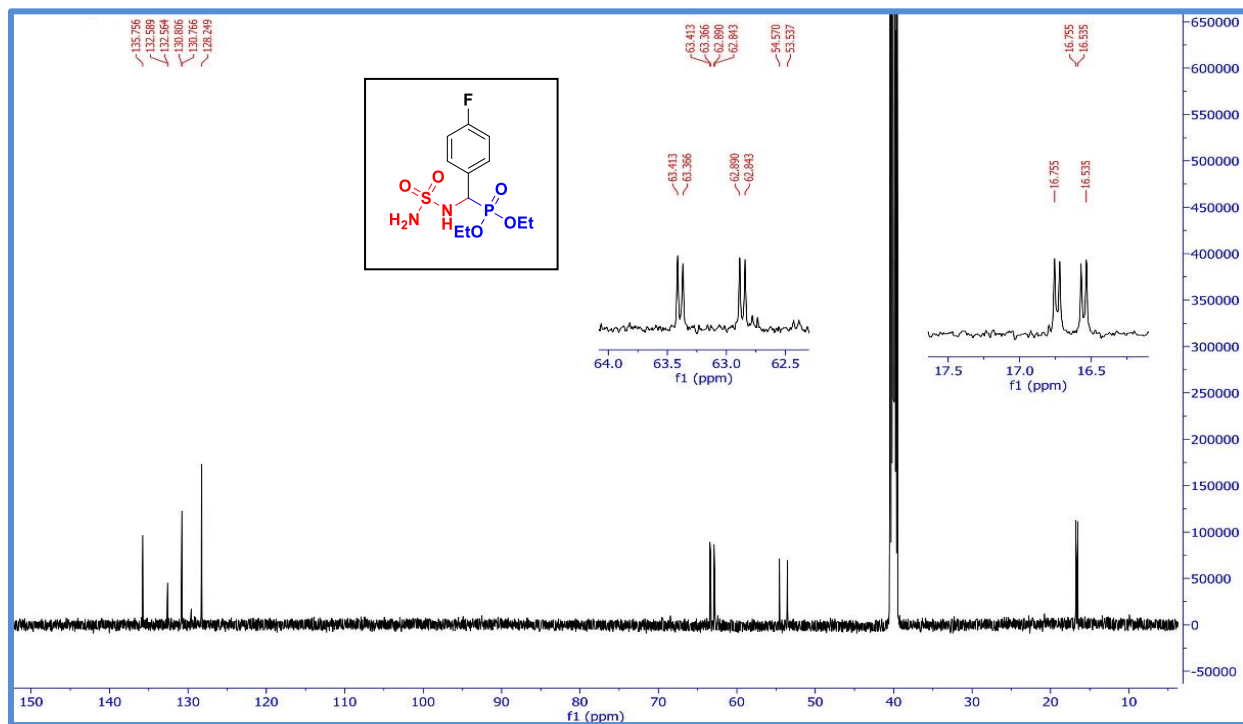


Figure 11. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.3

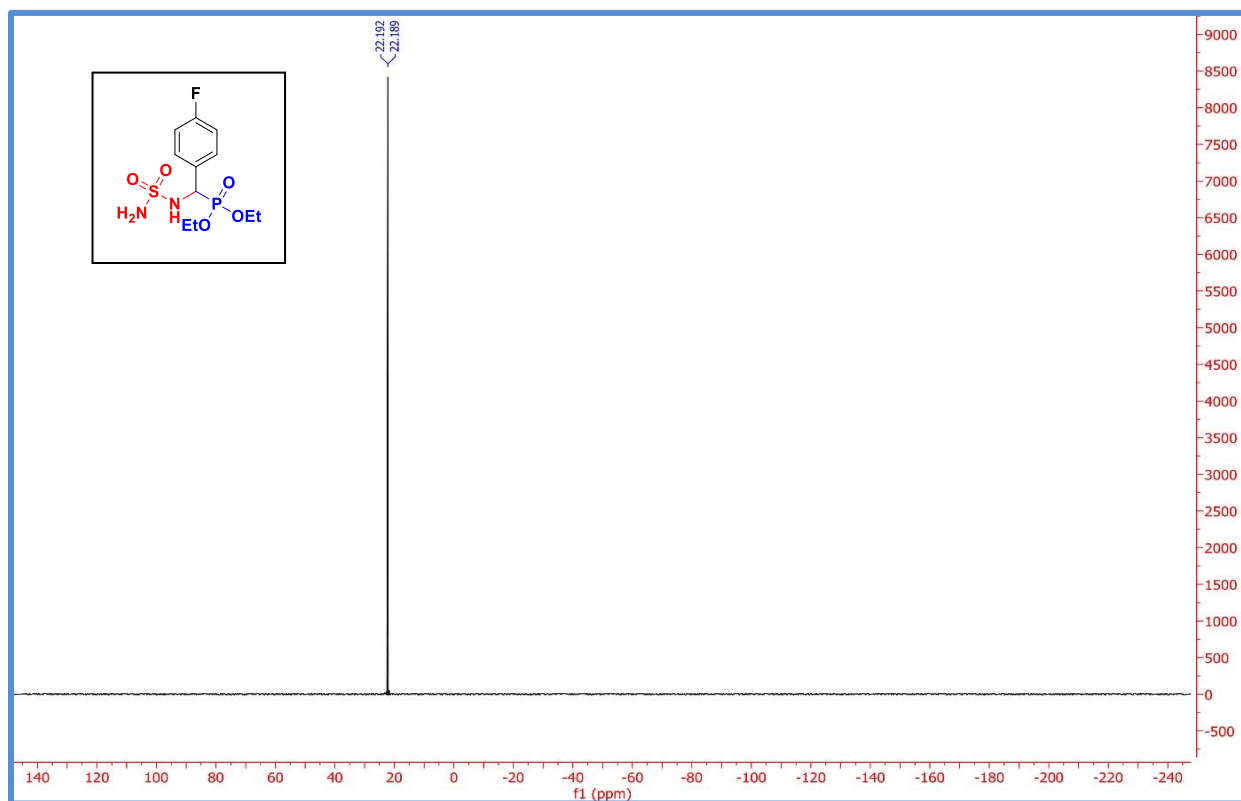


Figure 12. Spectre RMN ^{31}P du composé IV.4.3

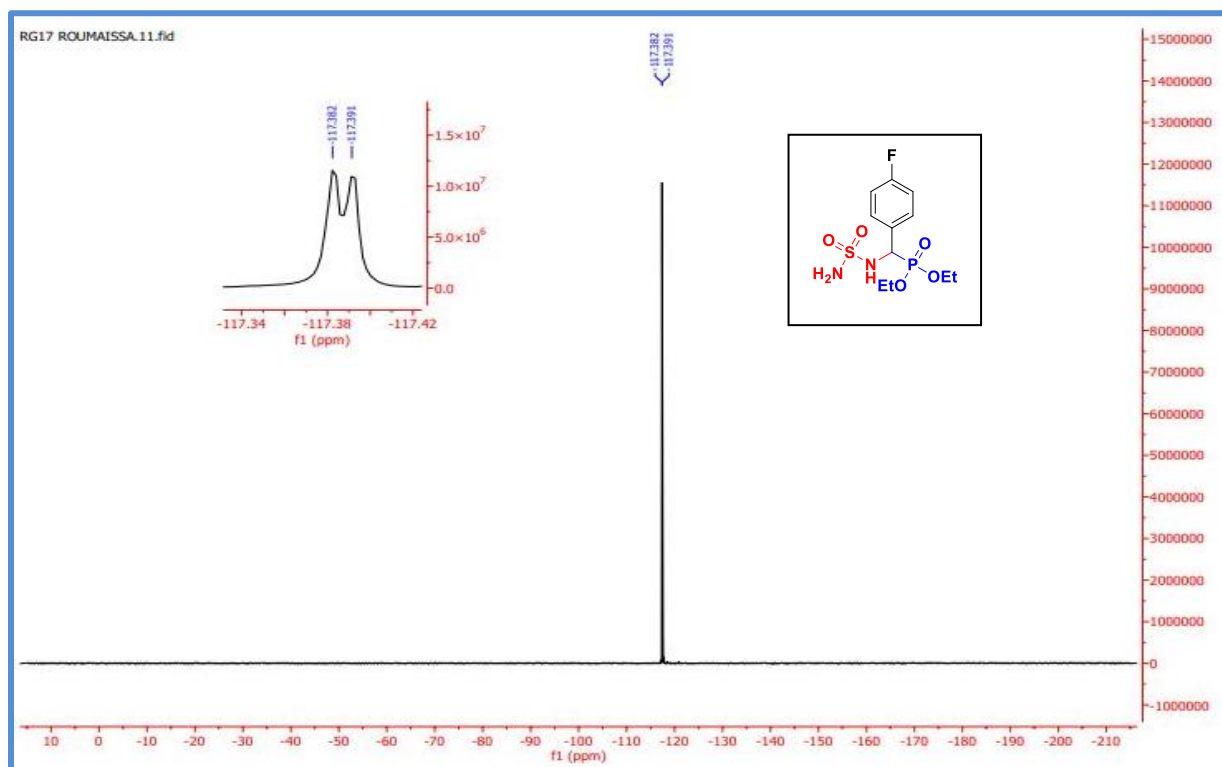


Figure 13. Spectre RMN ^{19}F du composé IV.4.3

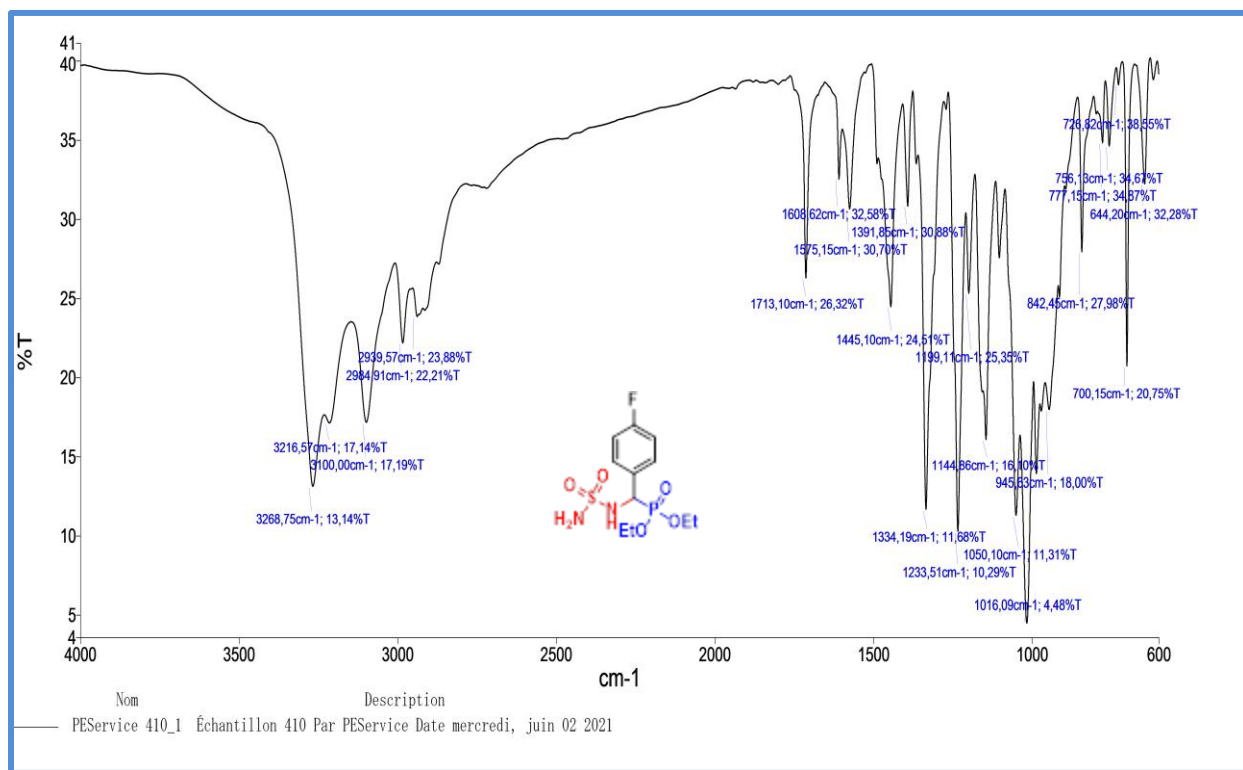


Figure 14. Spectre IR du composé IV.4.3

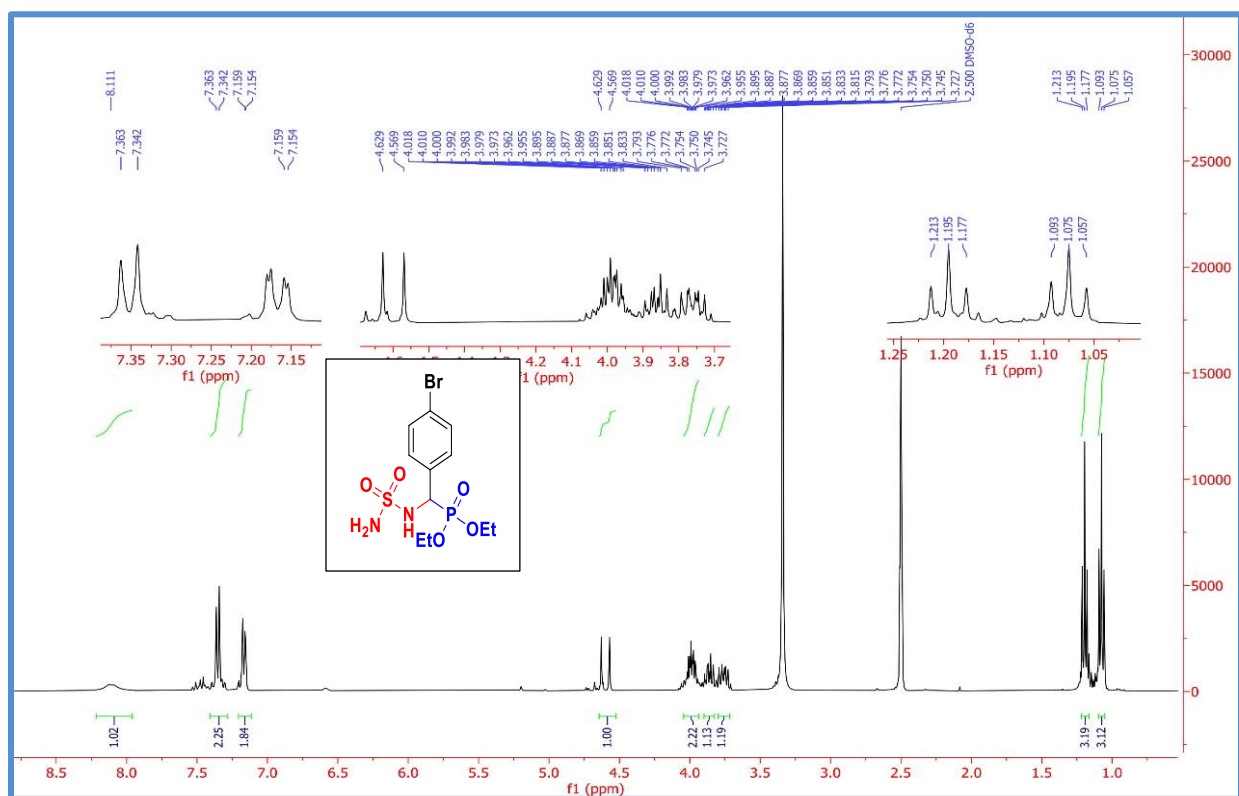


Figure 15. Spectre RMN ¹H du composé IV.4.4

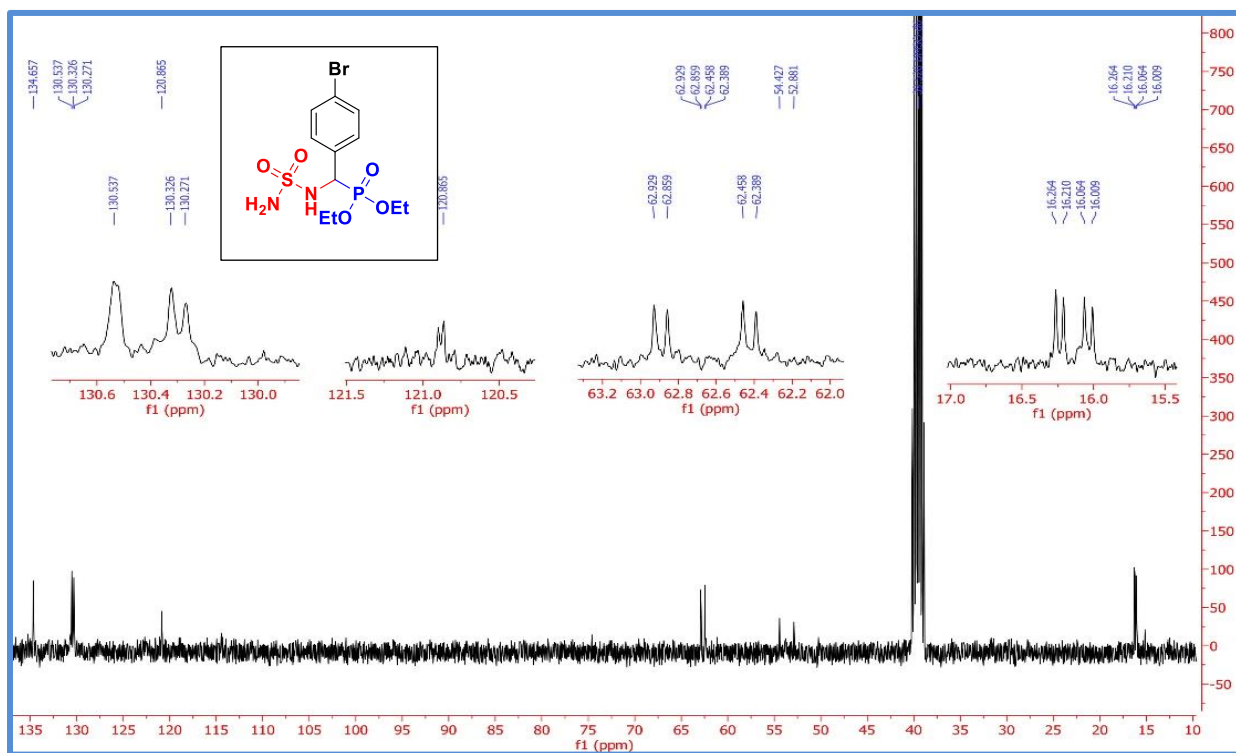


Figure 16. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.4

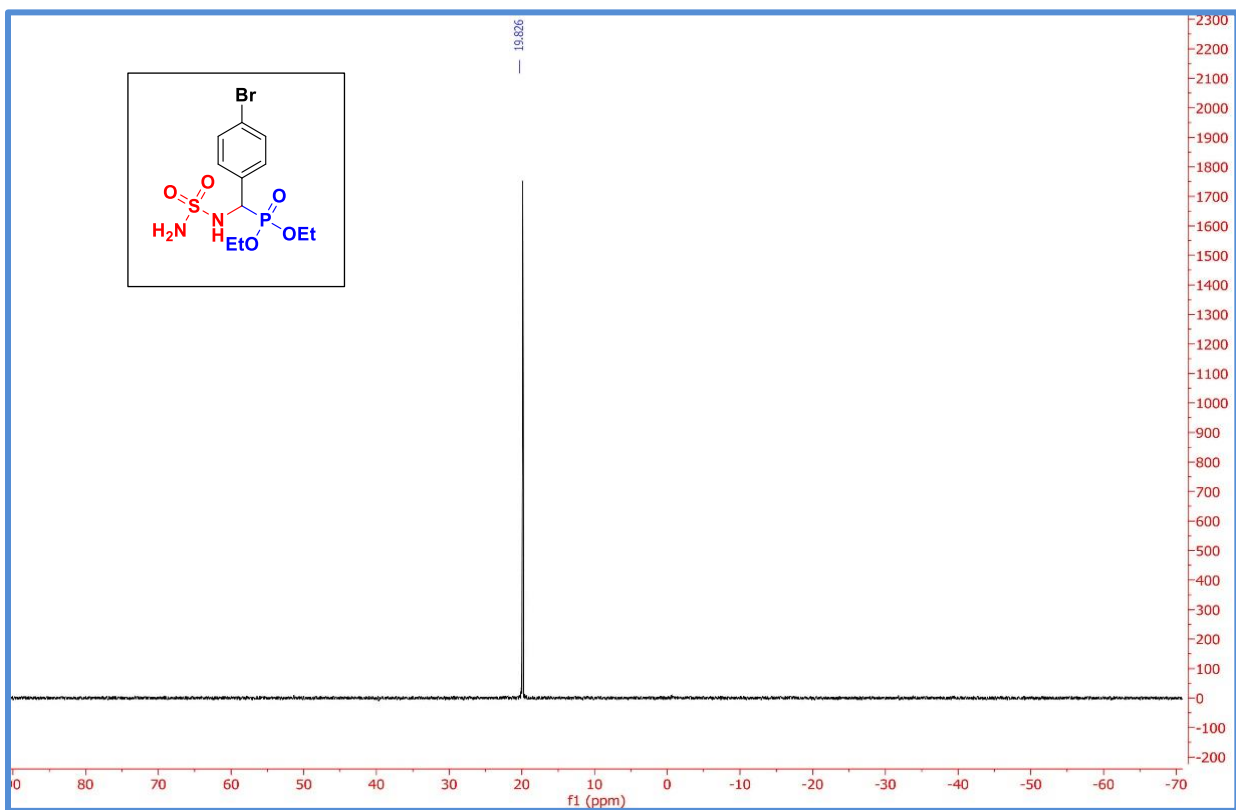


Figure 17. Spectre RMN ^{31}P du composé IV.4.4

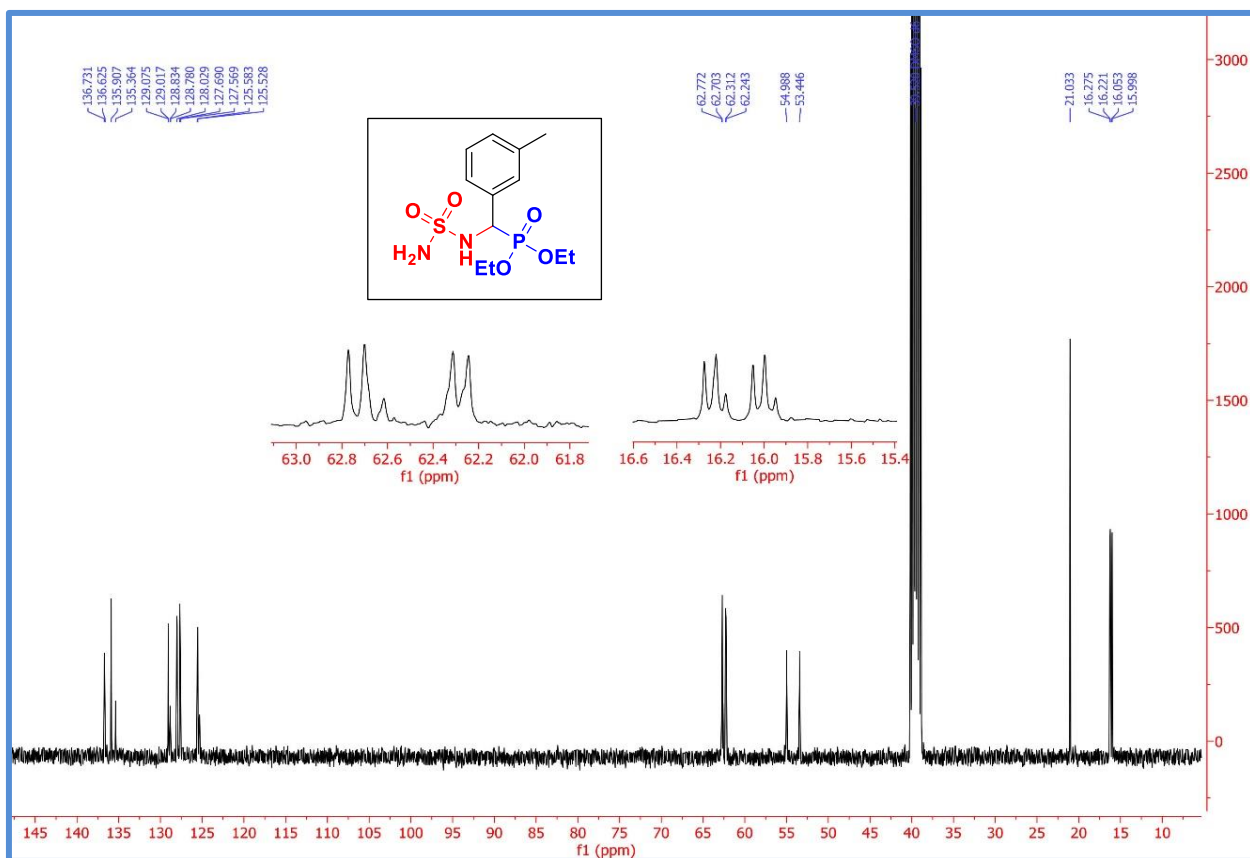


Figure 20. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.5

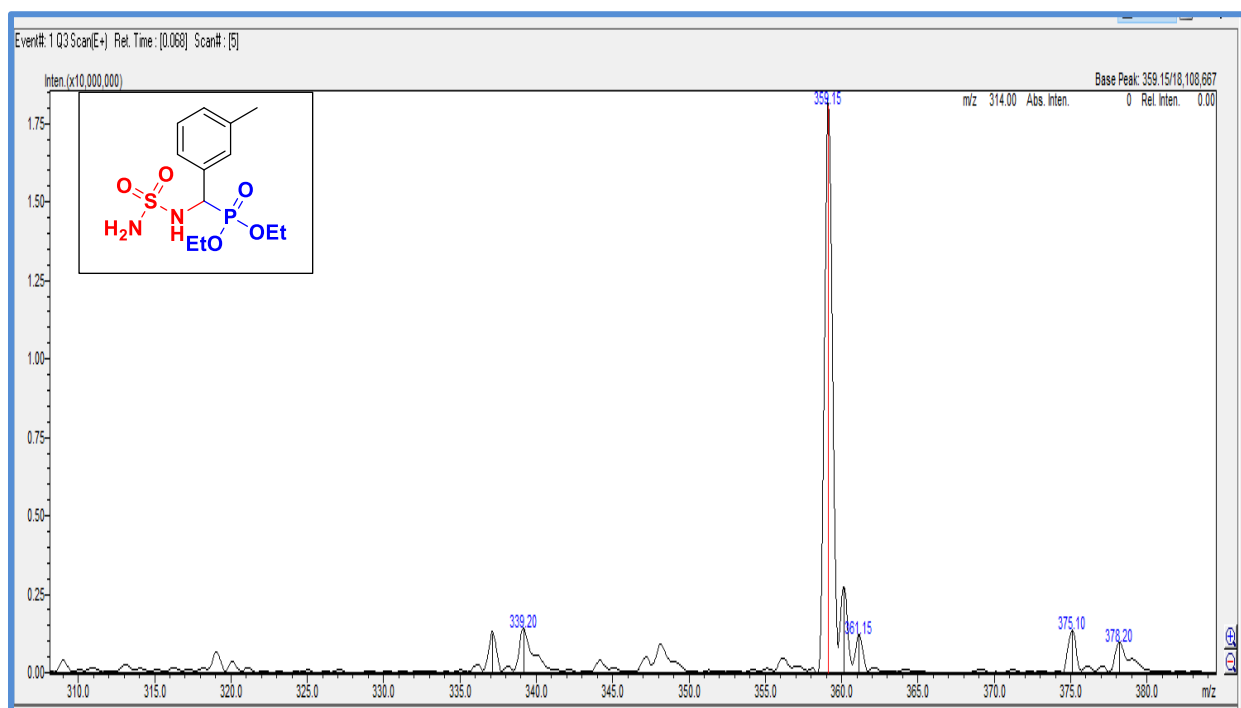


Figure 21. Spectre de masse du composé IV.4.5

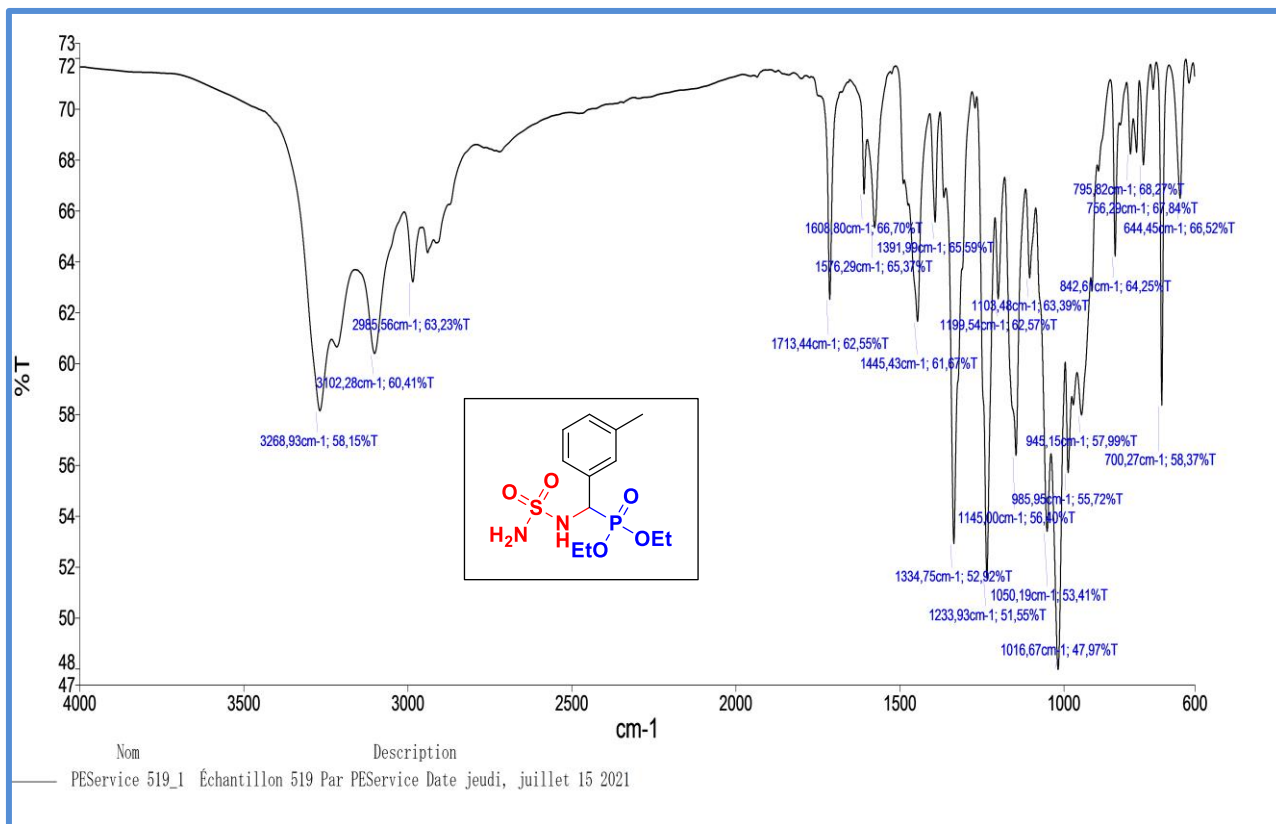


Figure 22. Spectre IR du composé IV.4.5

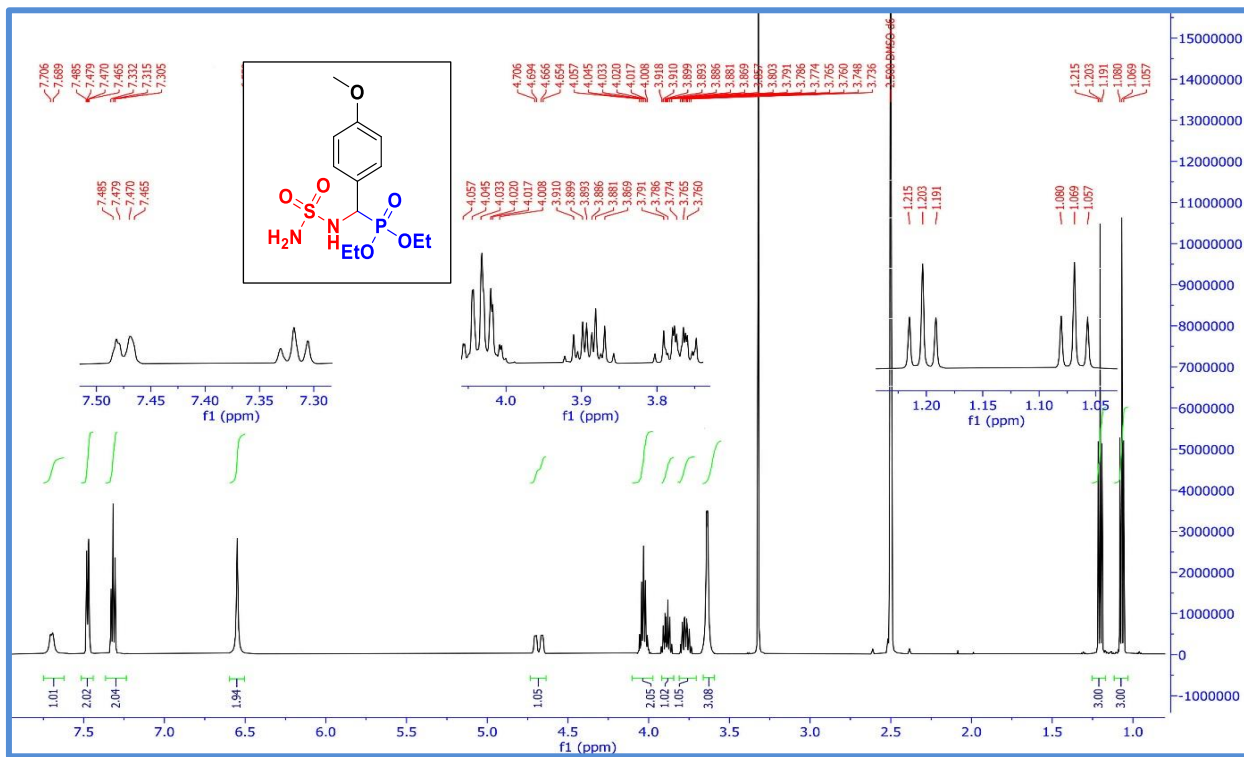


Figure 23. Spectre RMN ¹H du composé IV.4.6

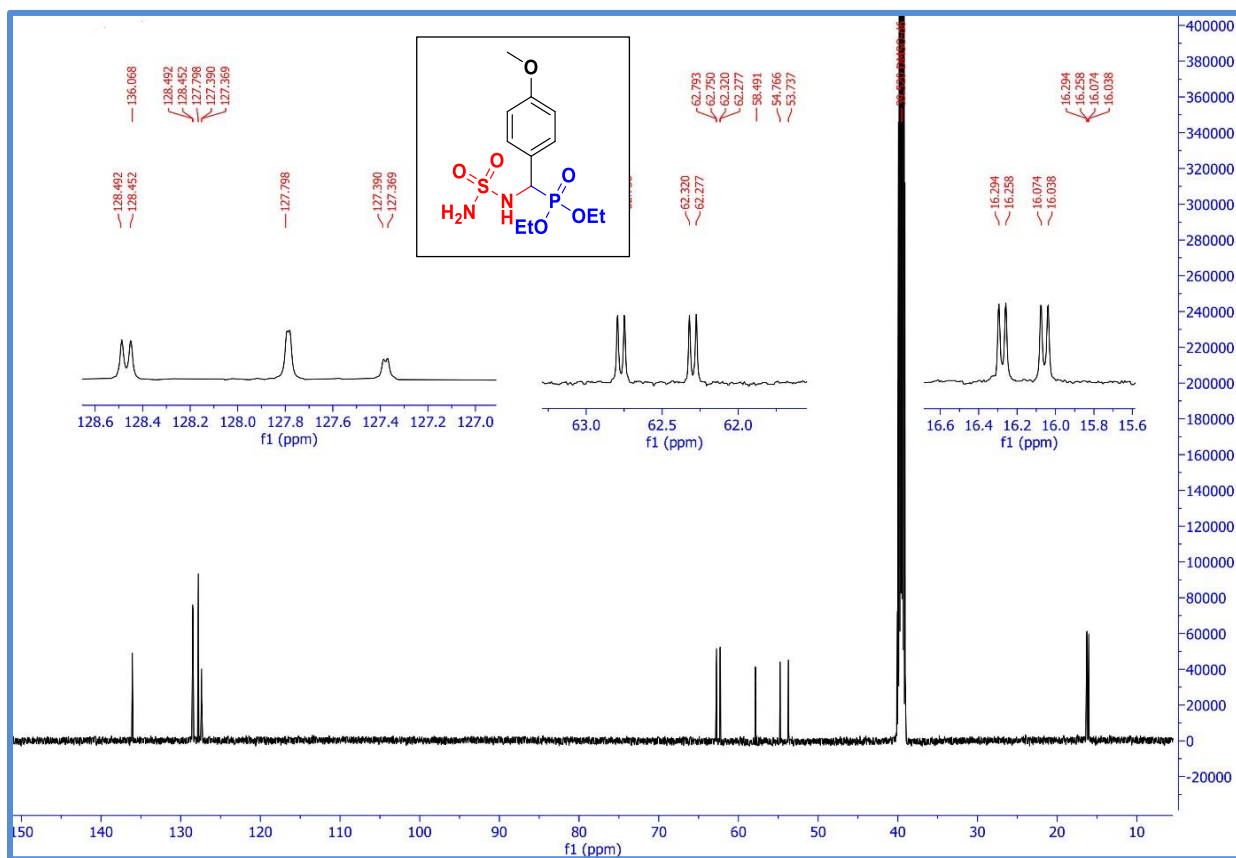


Figure 24. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.6

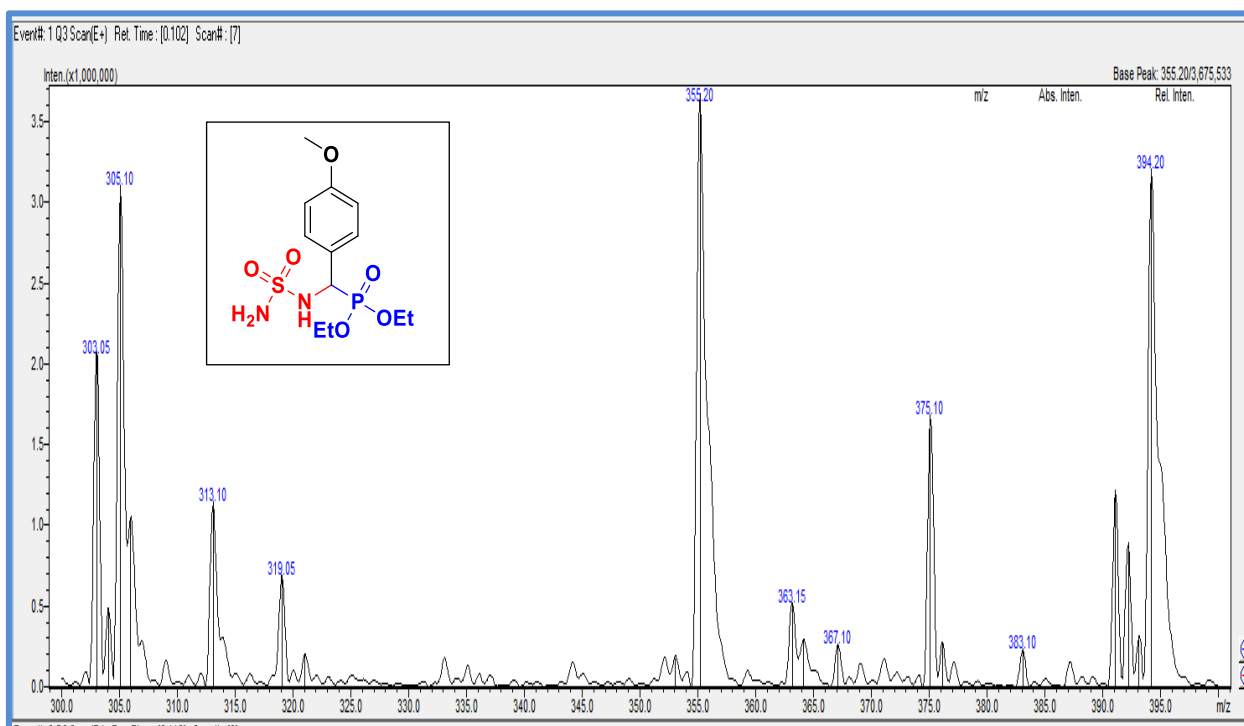


Figure 25. Spectre e masse du composé IV.4.6

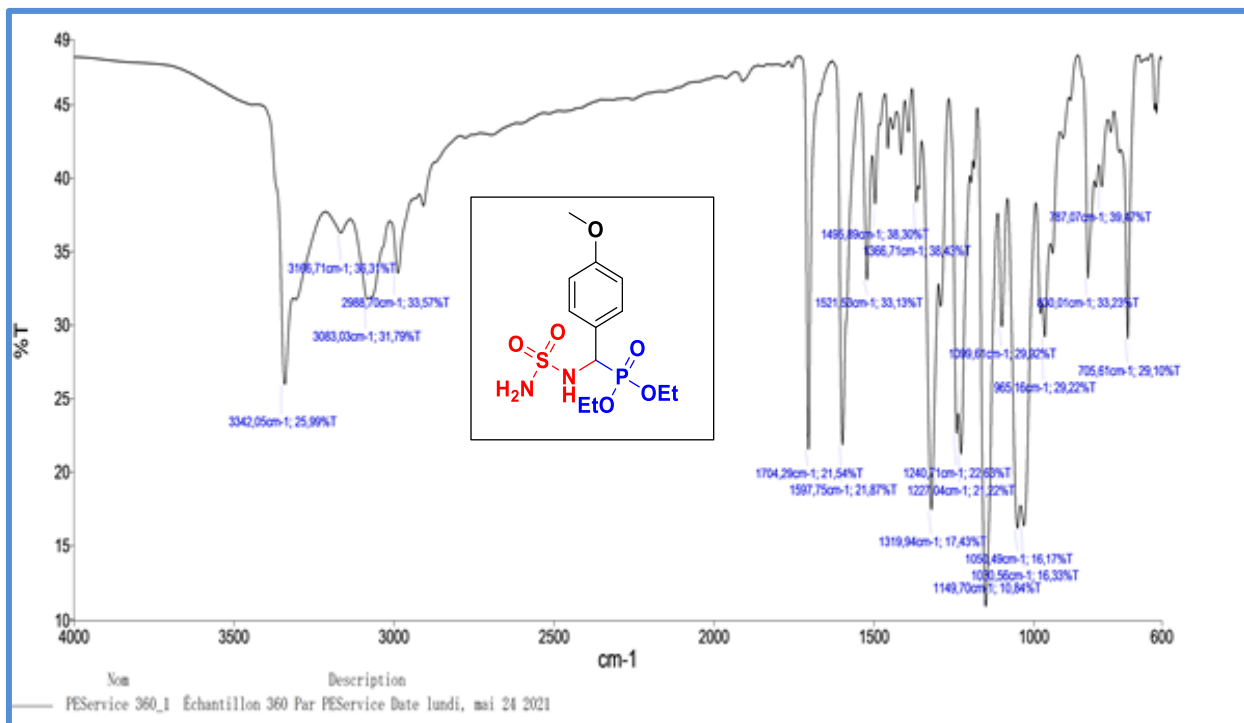


Figure 26. Spectre IR composé IV.4.6

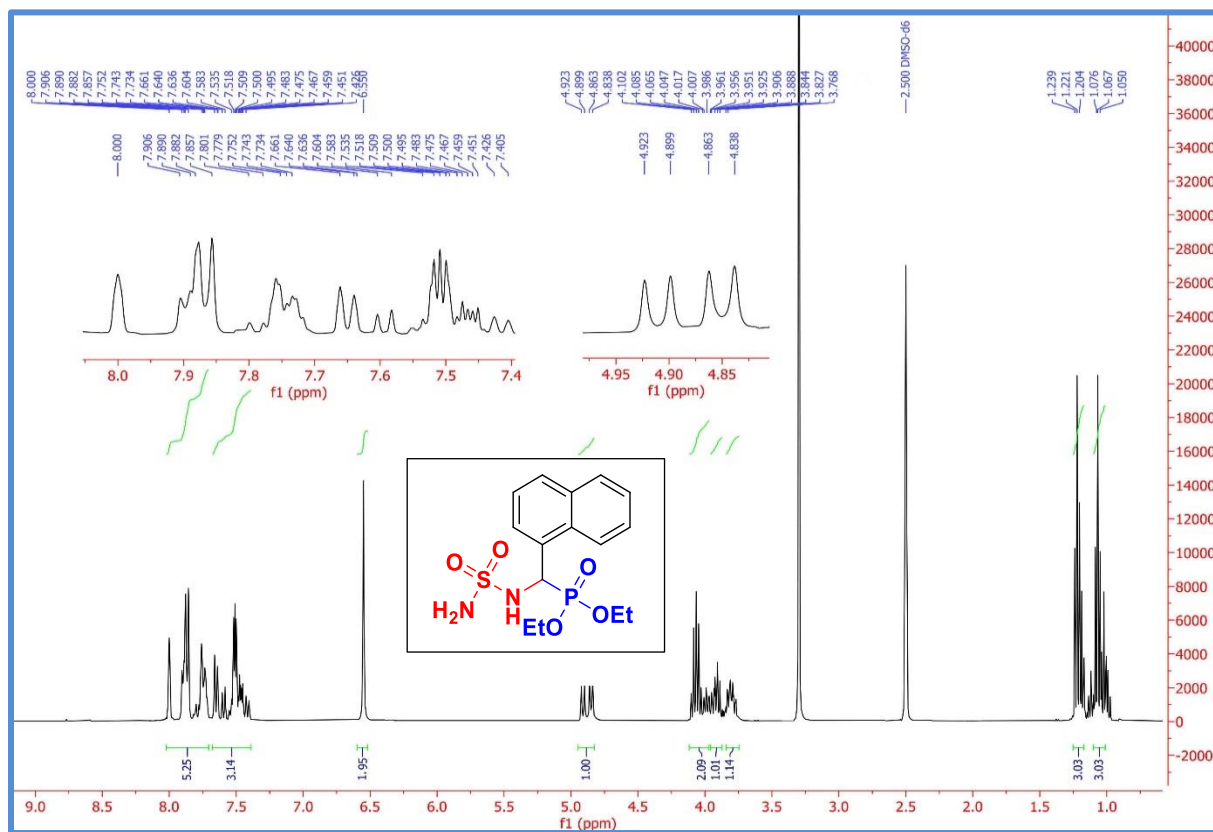


Figure 27. Spectre RMN ¹H du composé IV.4.7

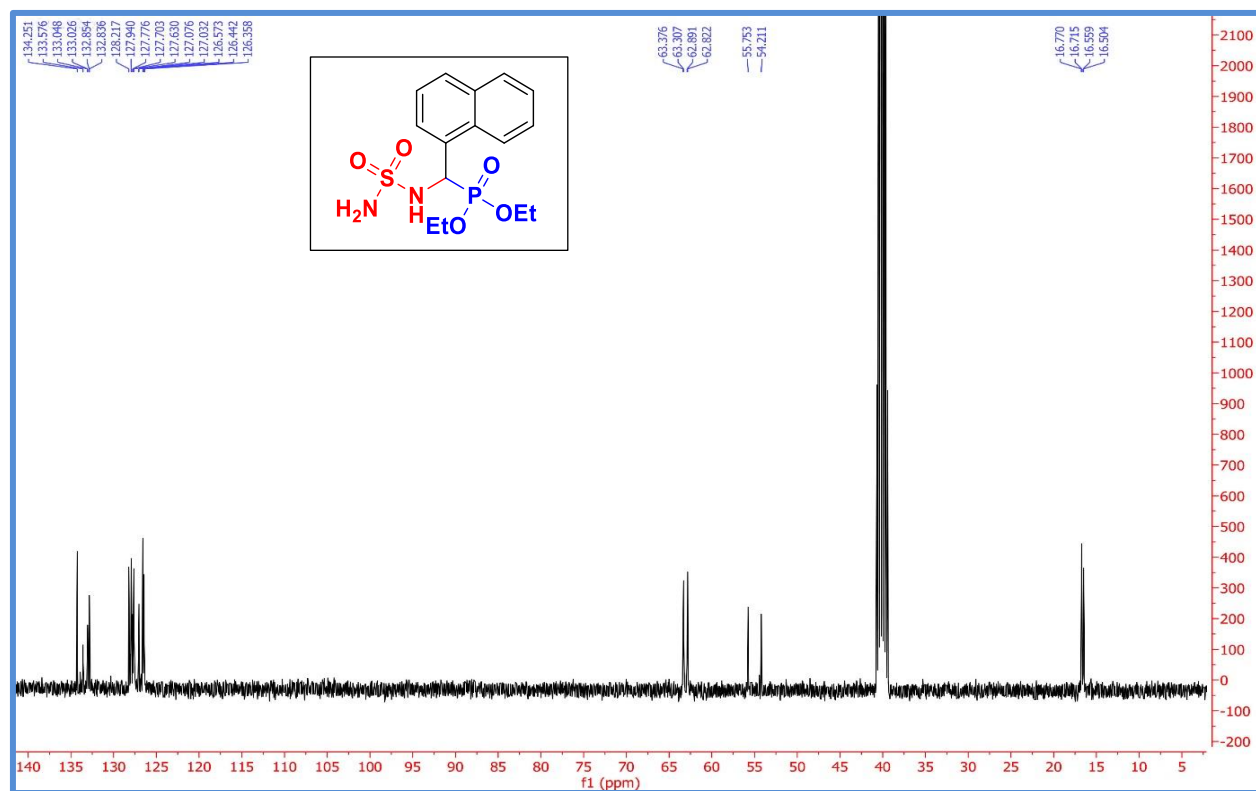


Figure 28. Spectre RMN ¹³C du composé IV.4.7

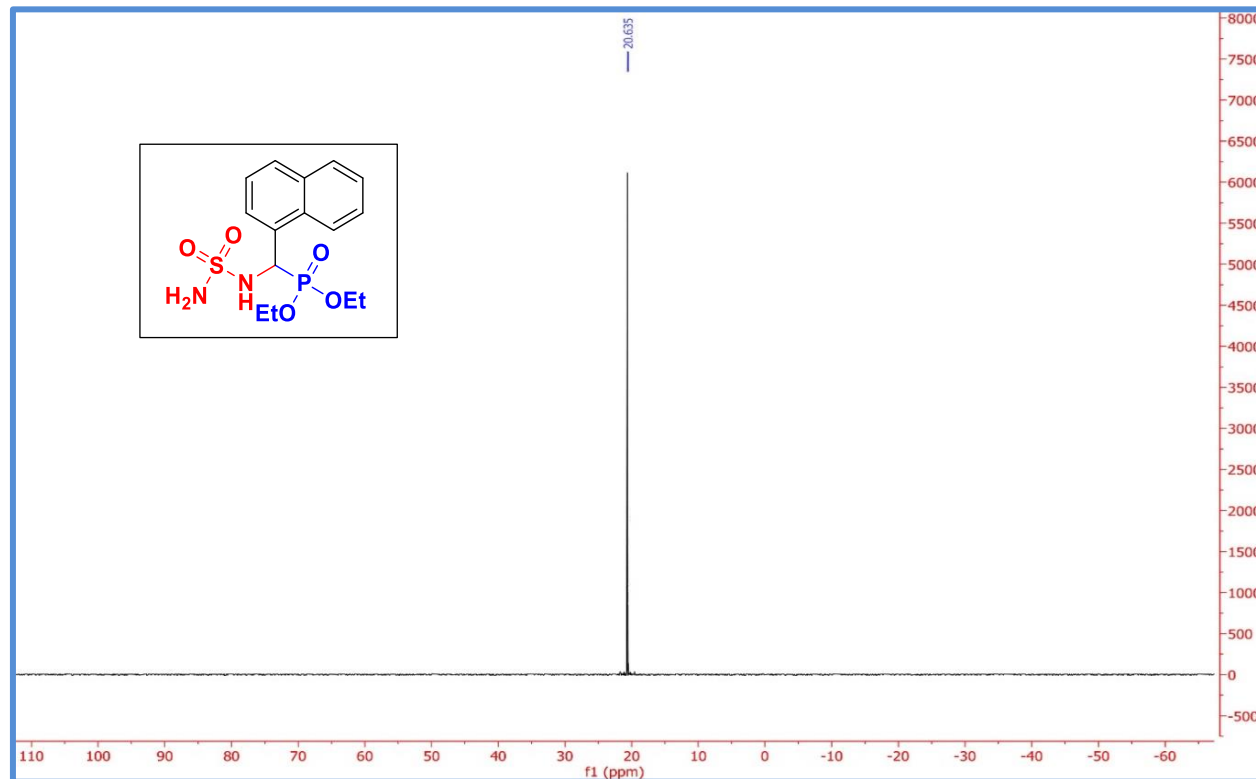


Figure 29. Spectre RMN ³¹P du composé IV.4.7

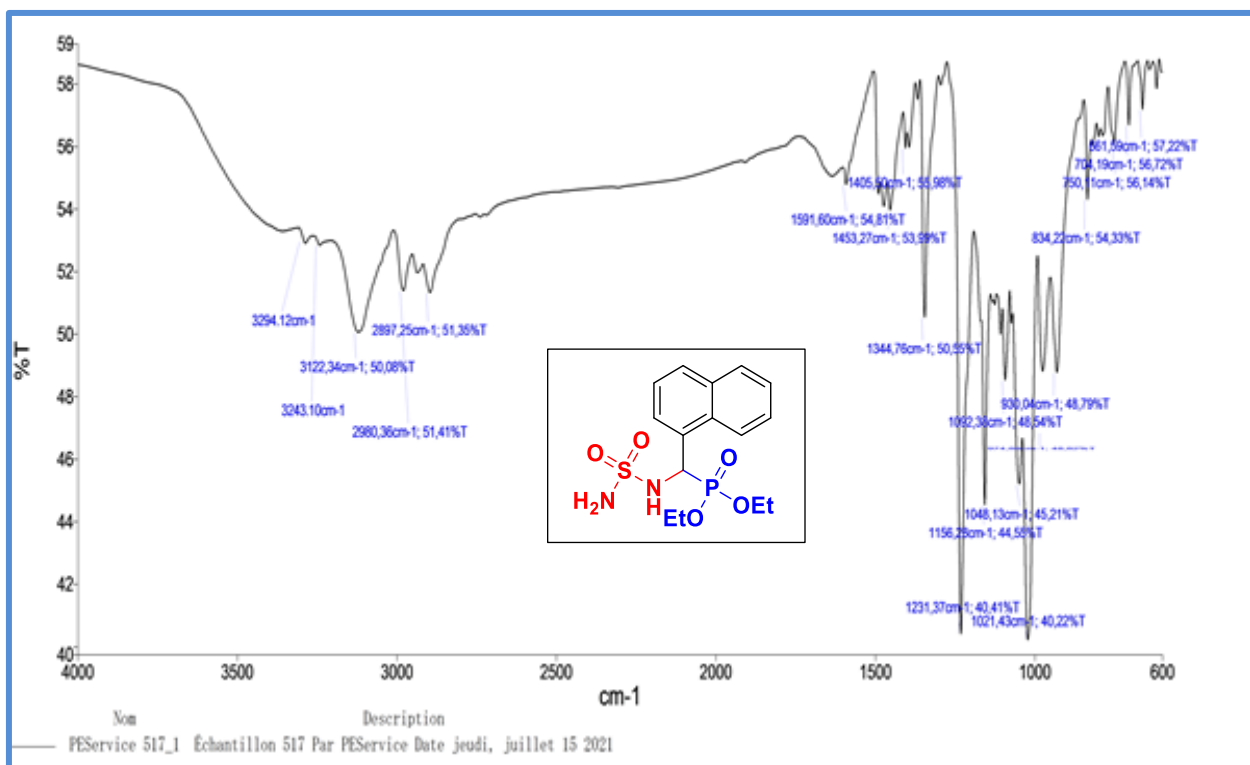


Figure 30. Spectre IR du composé IV.4.7

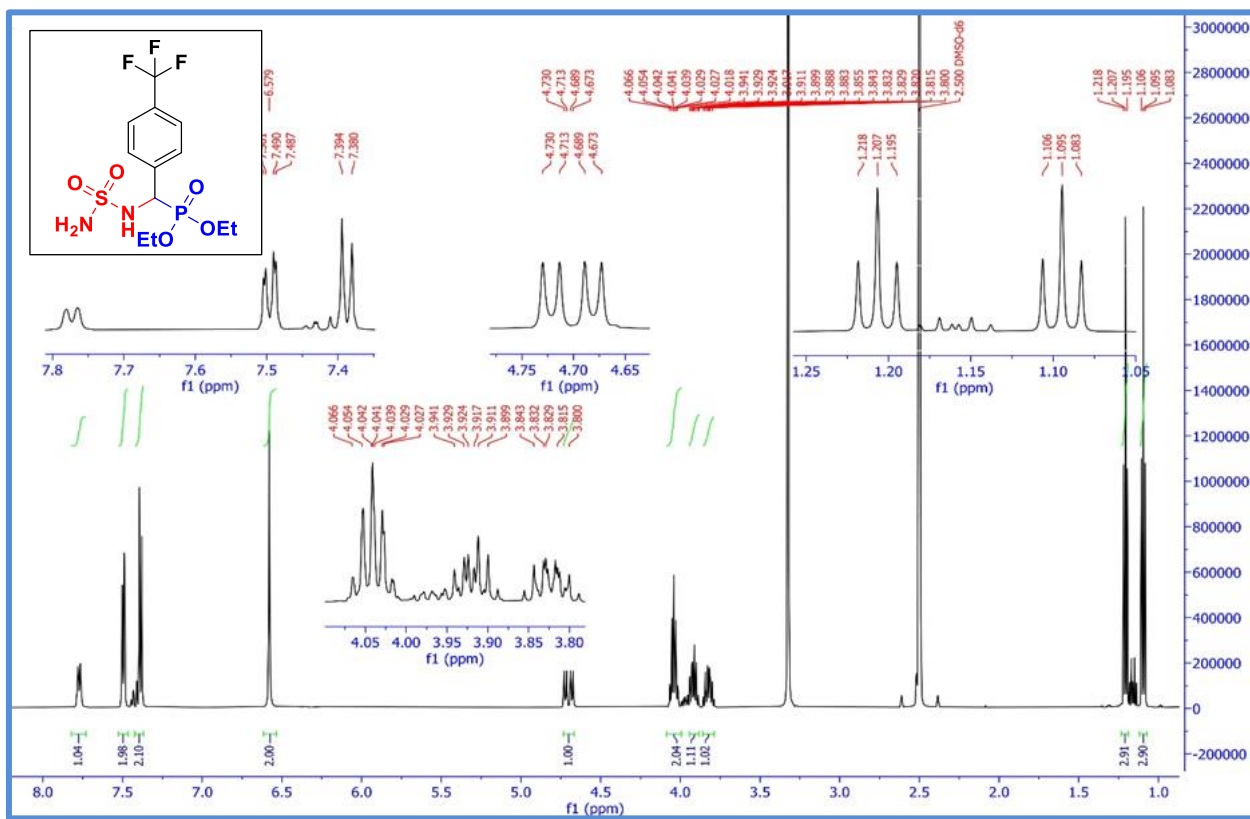


Figure 31. Spectre RMN ^1H du composé IV.4.8

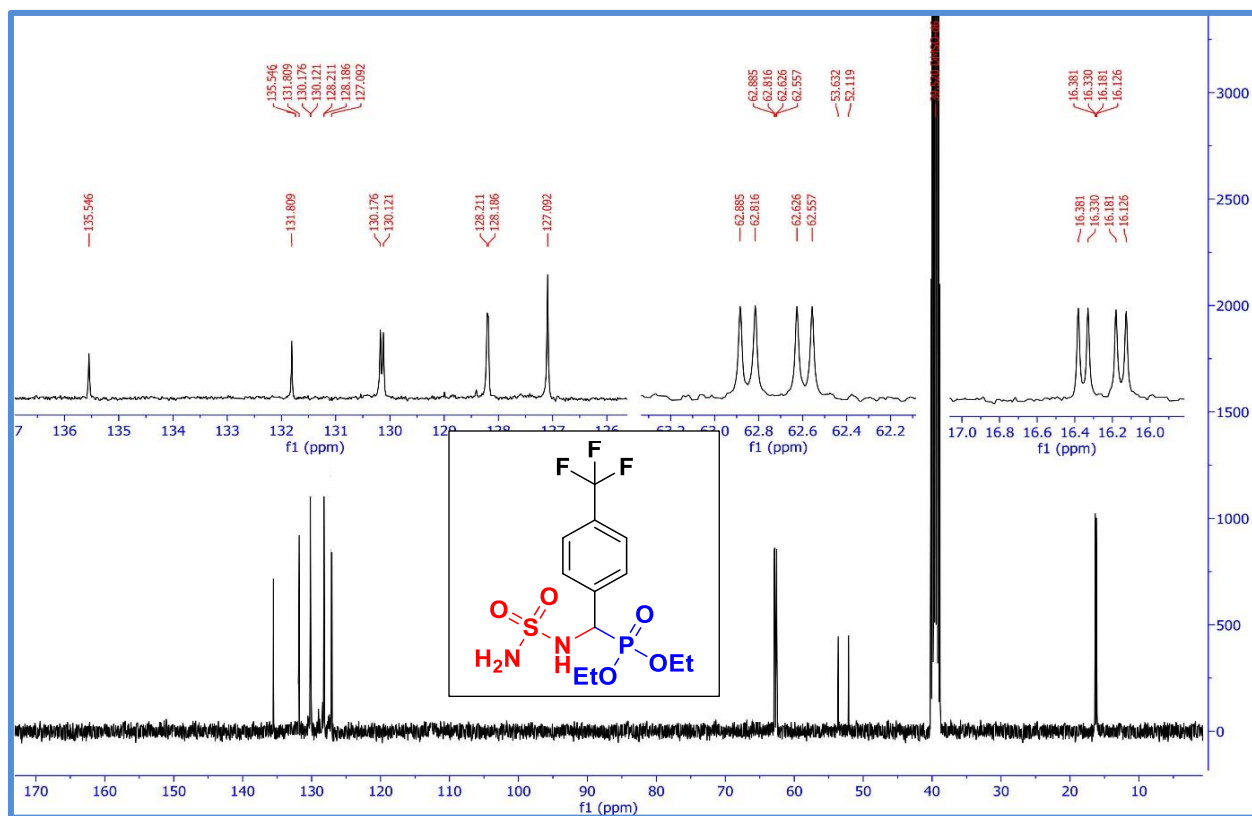


Figure 32. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.8

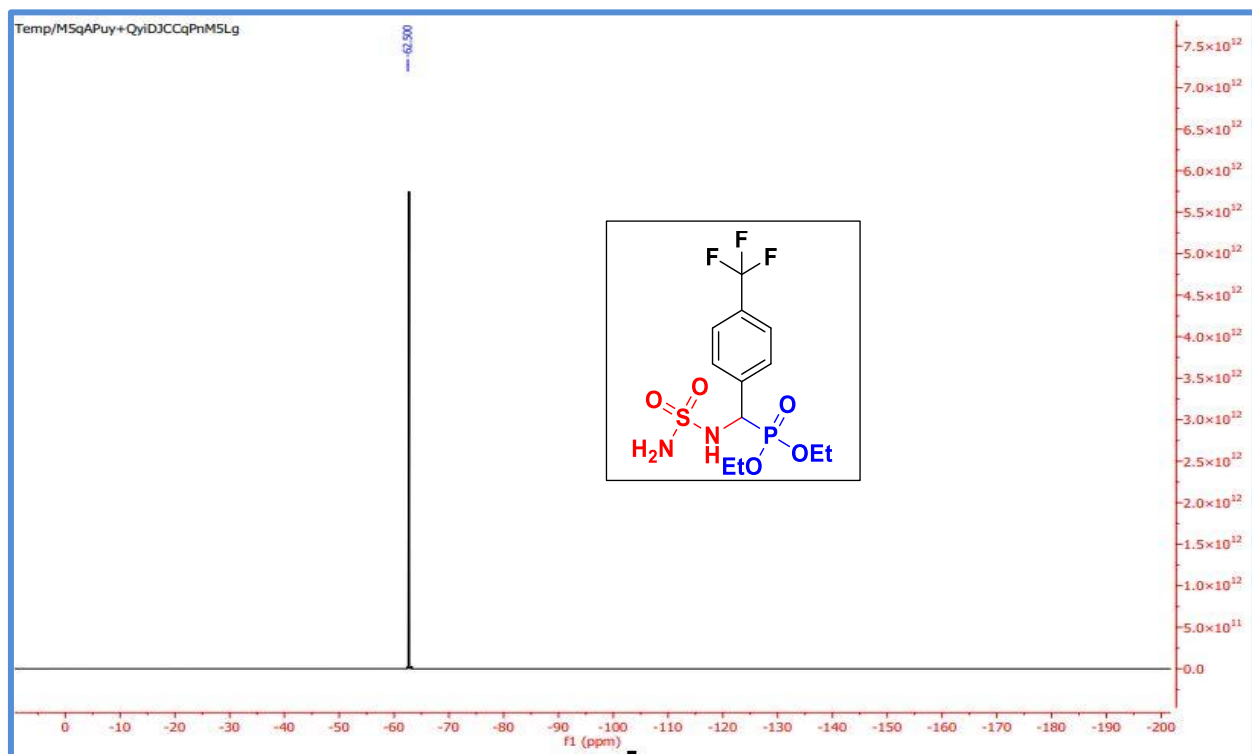


Figure 33. Spectre RMN ^{31}P du composé IV.4.8

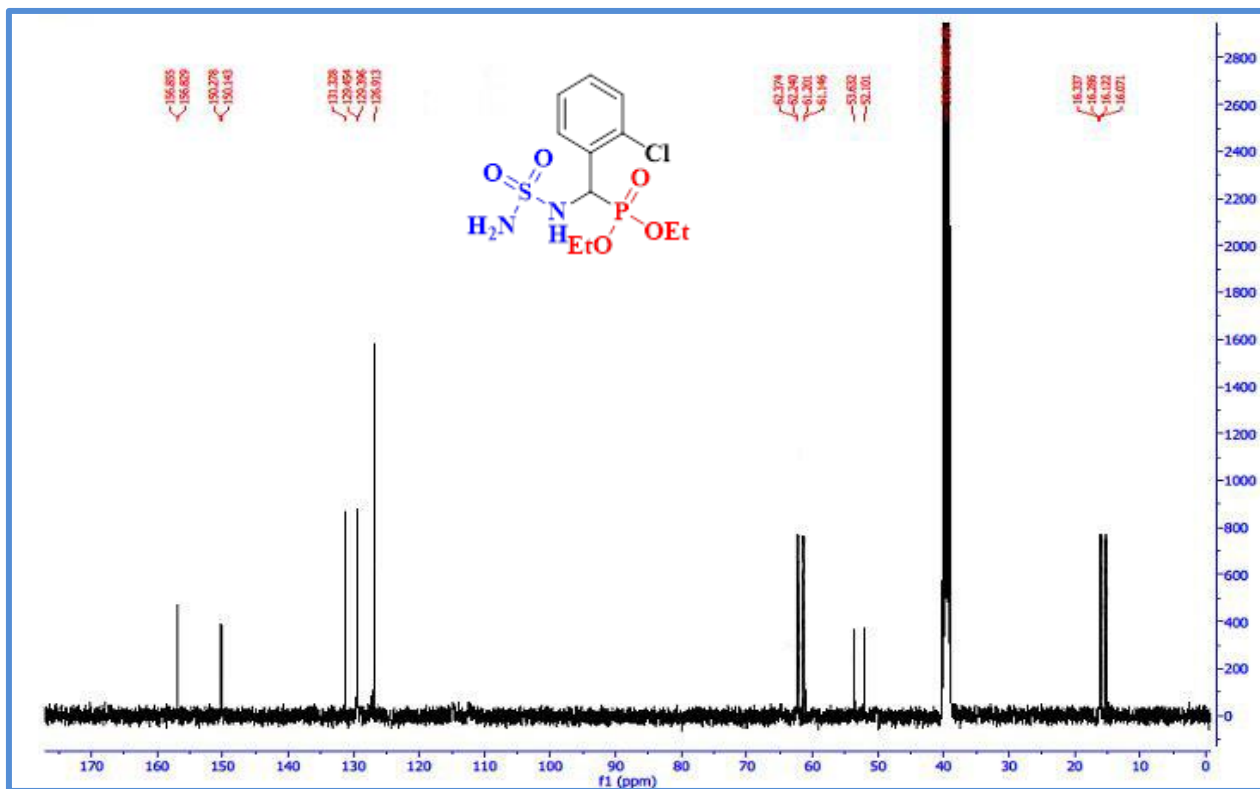


Figure 36. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.9

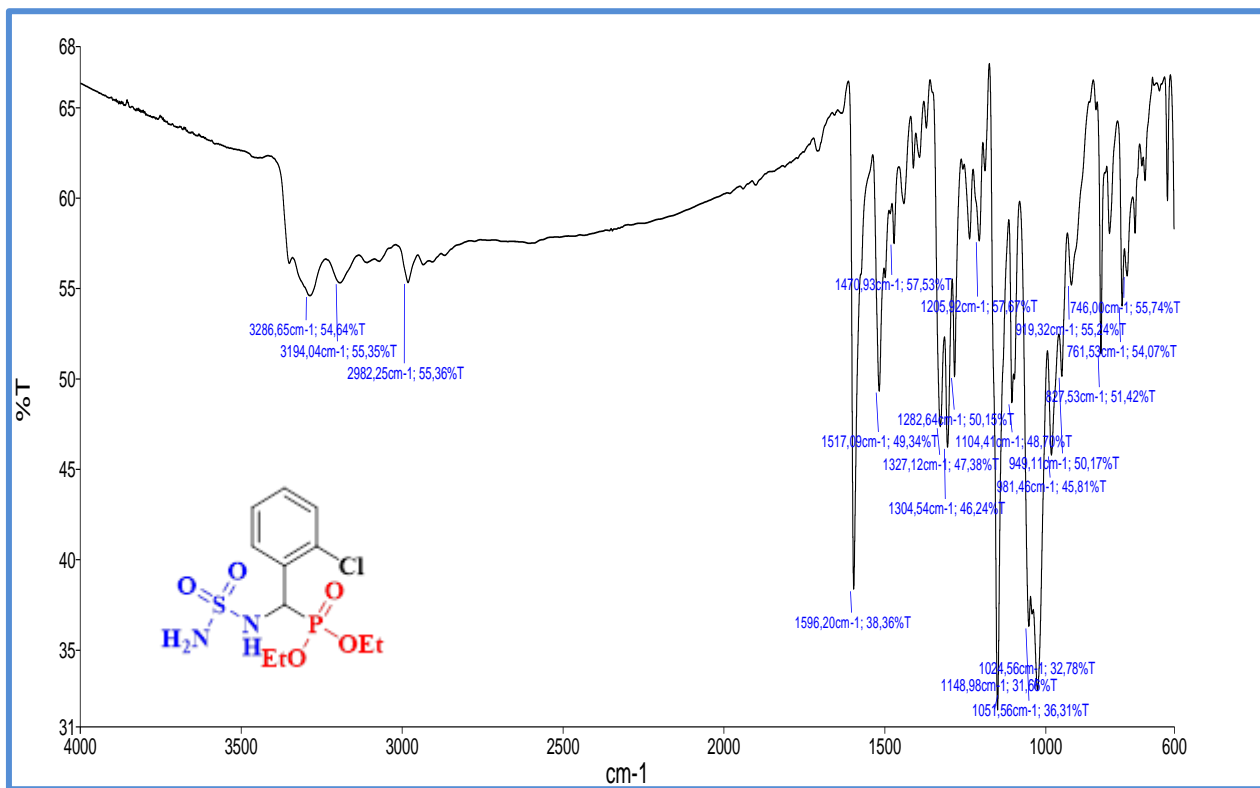


Figure 37. Spectre IR du composé IV.4.9

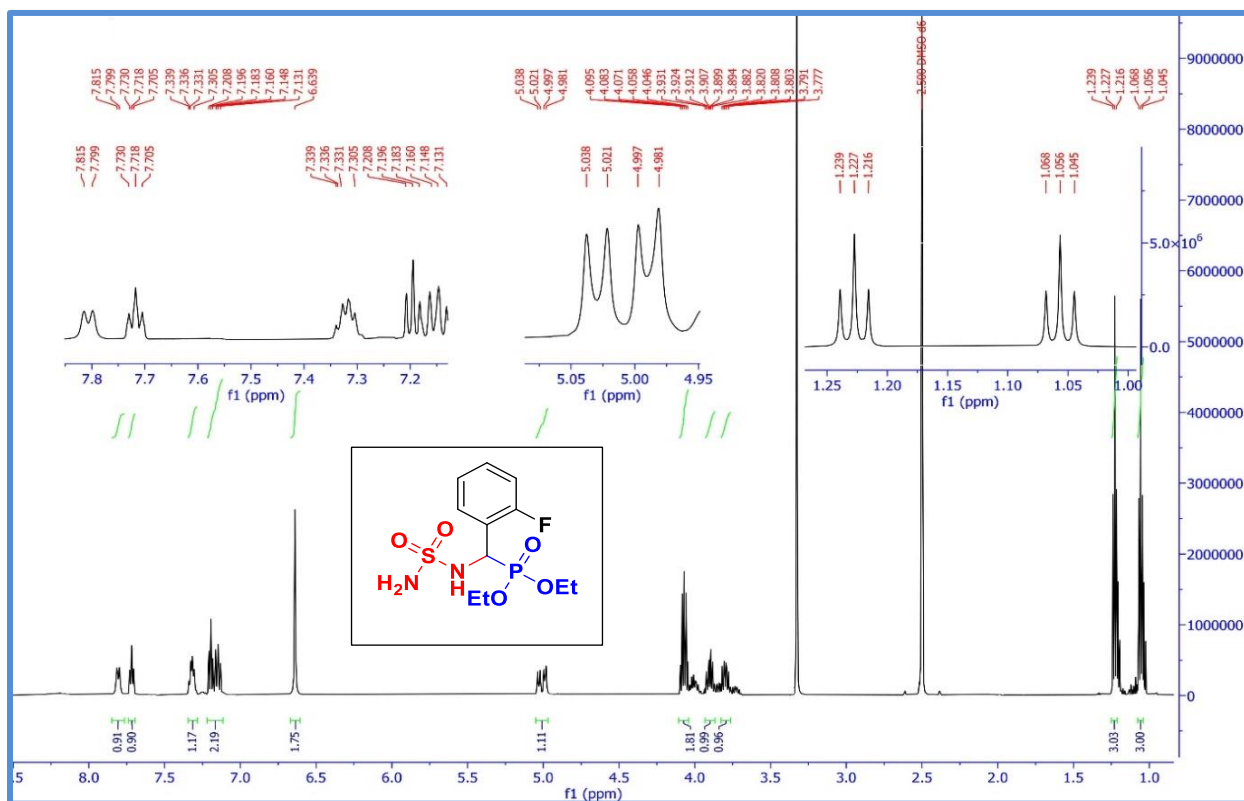


Figure 38. Spectre RMN ^1H du composé IV.4.10

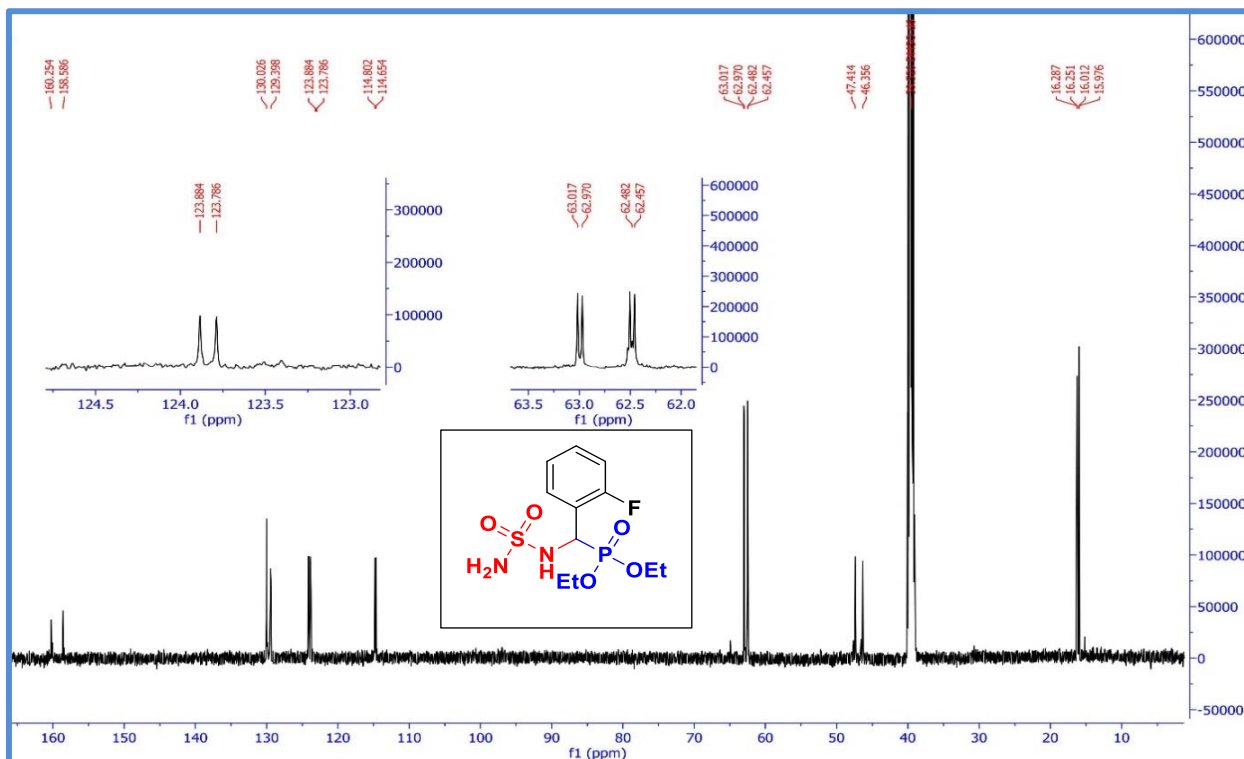


Figure 39. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.4.10

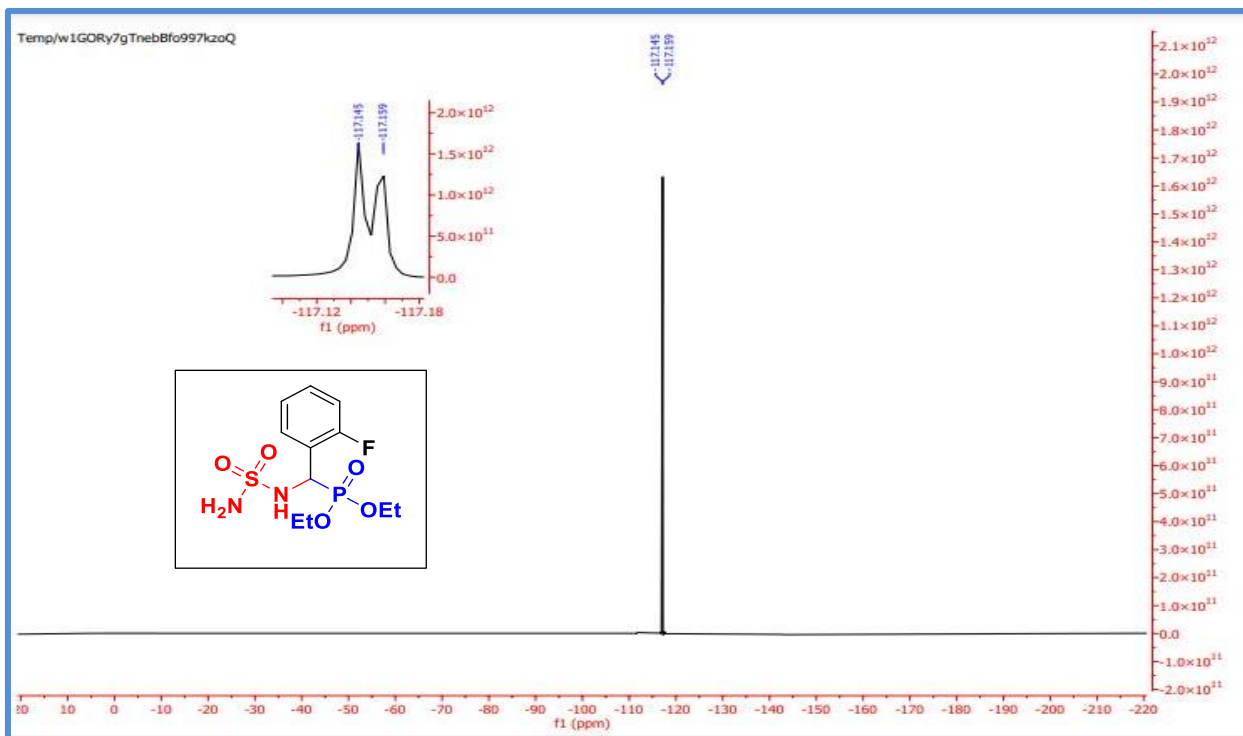


Figure 40. Spectre RMN ^{31}P du composé IV.4.10

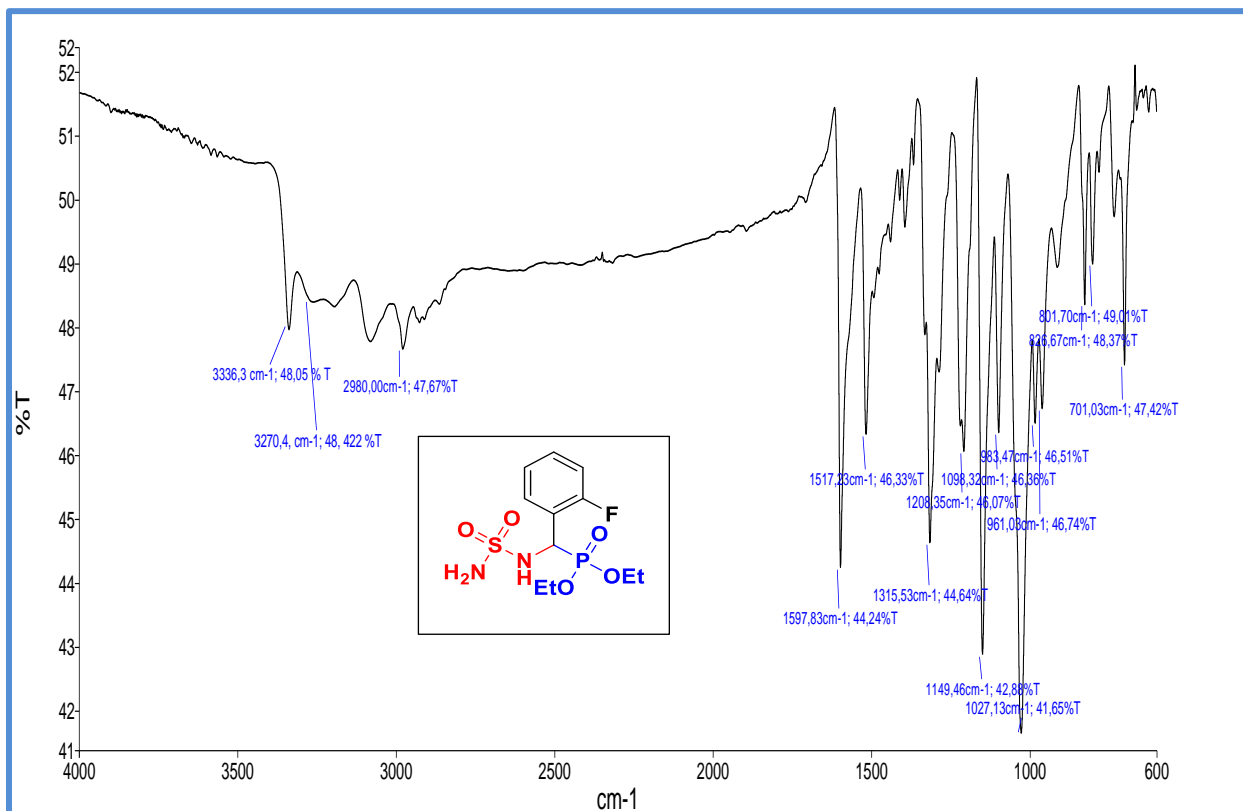
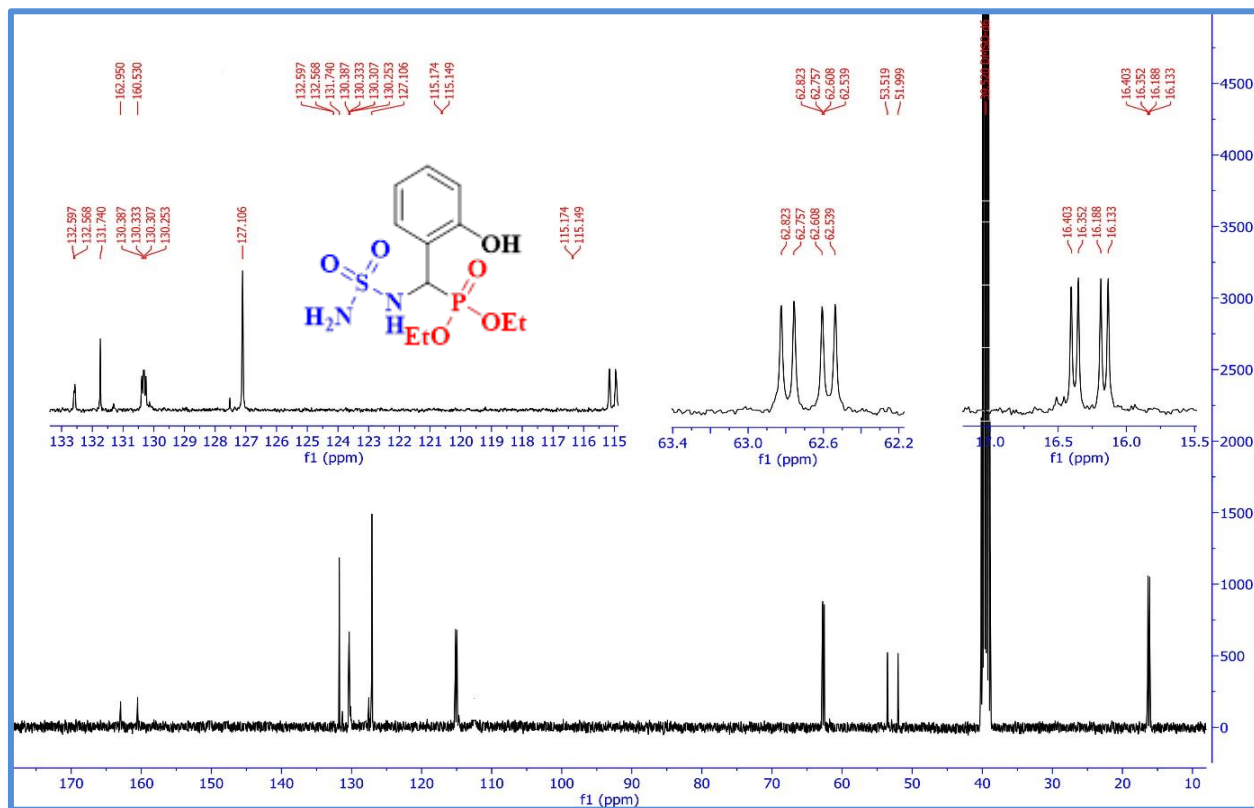
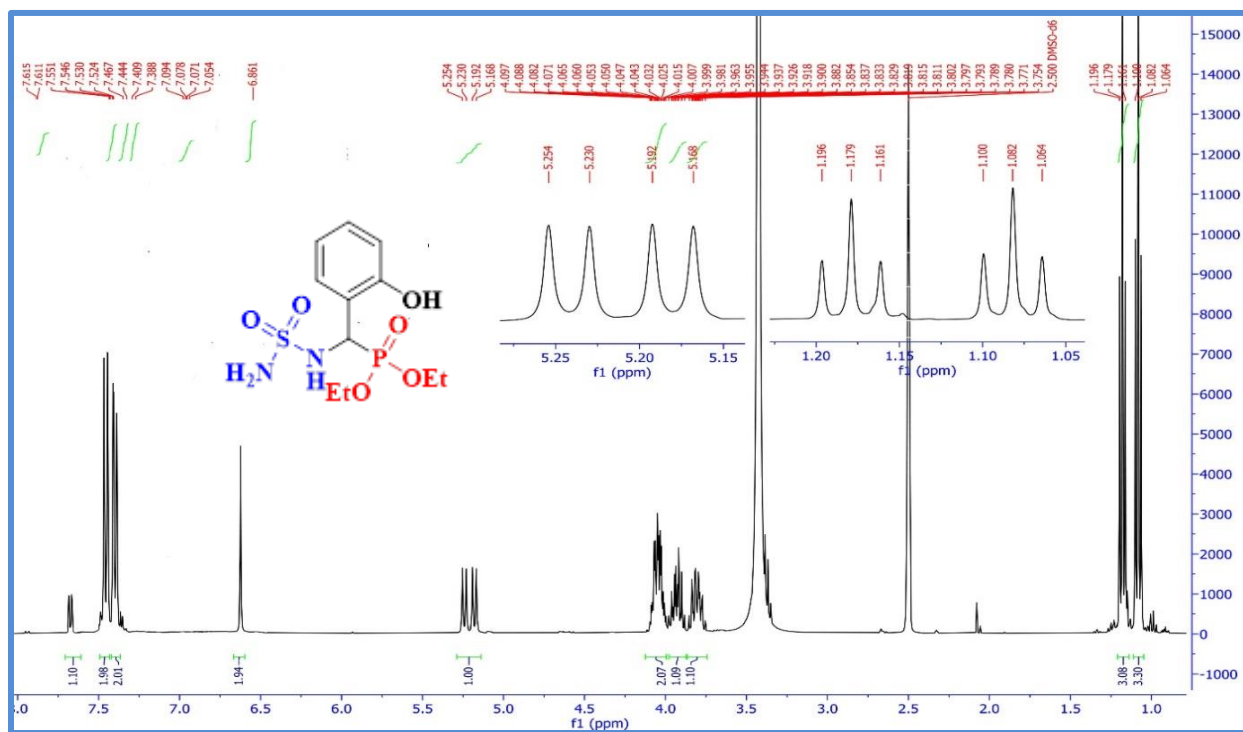


Figure 41. Spectre IR du composé IV.4.10



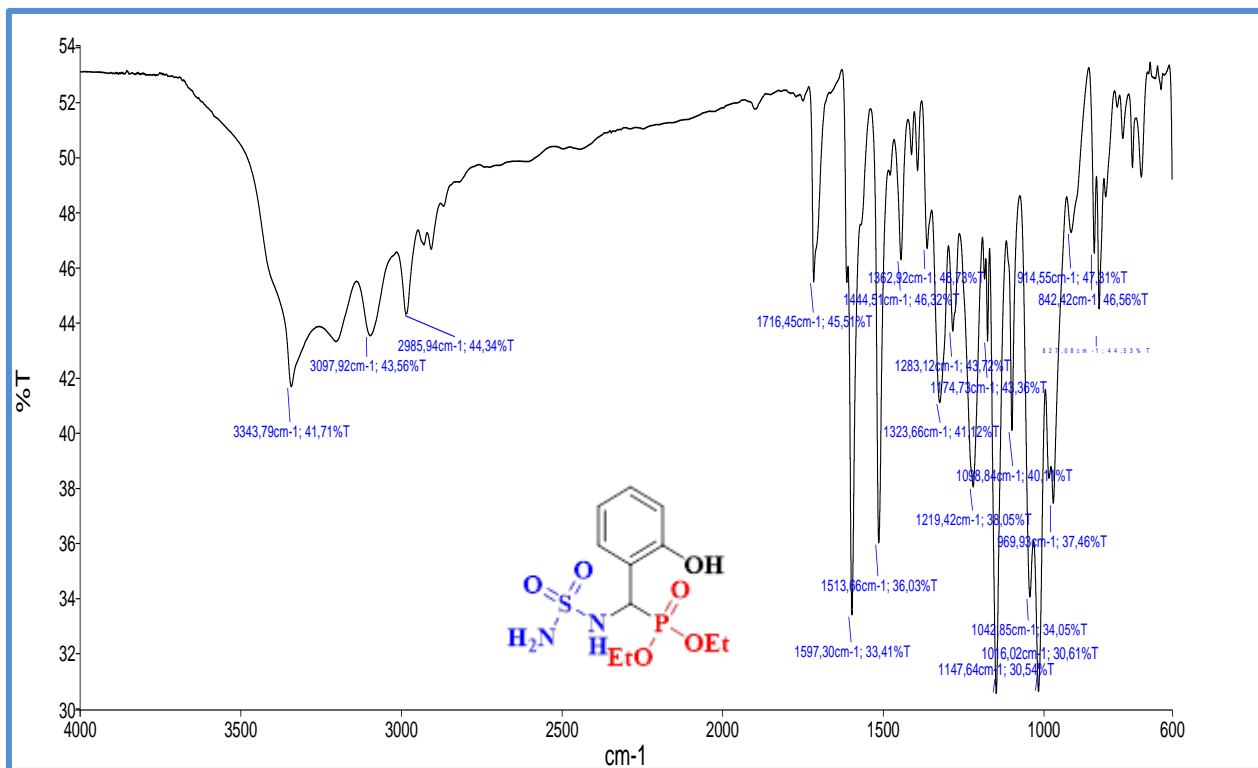


Figure 44. Spectre IR du composé IV.4.11

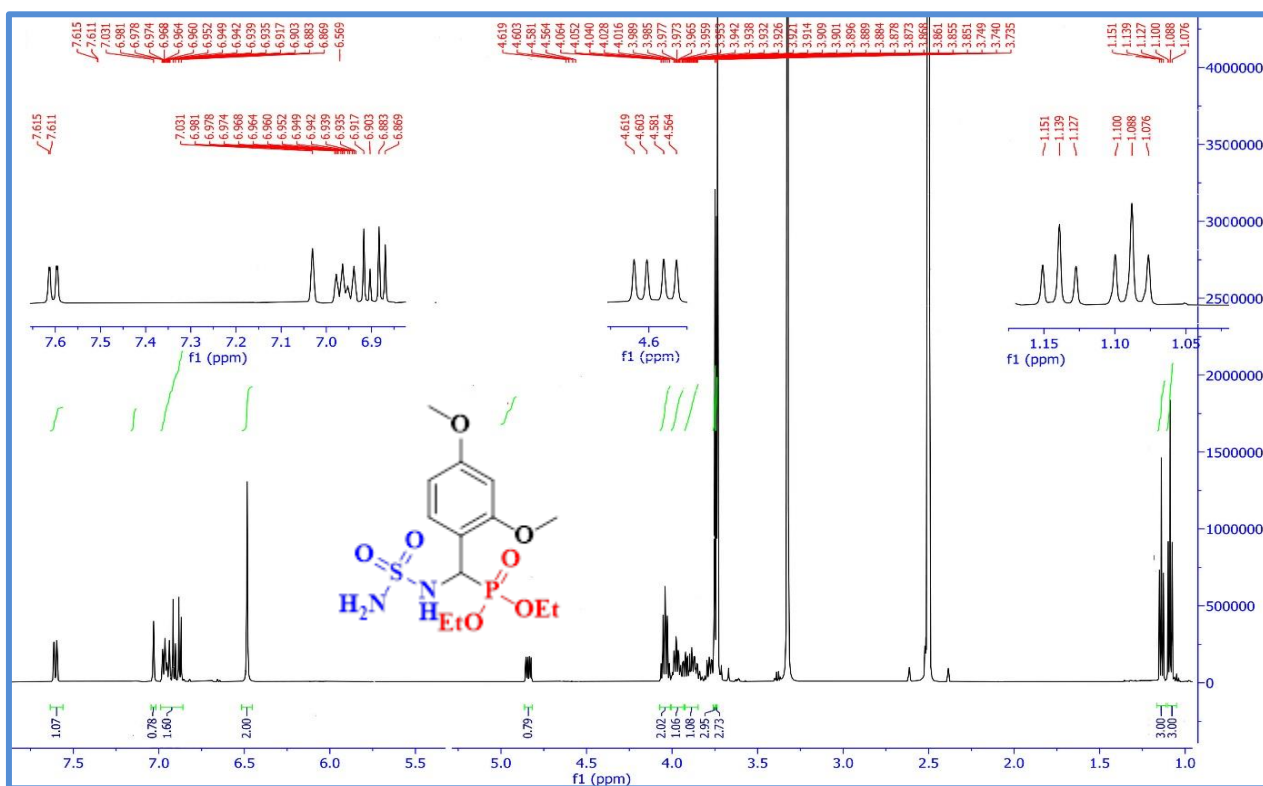


Figure 45. Spectre RMN 1H du composé IV.4.12

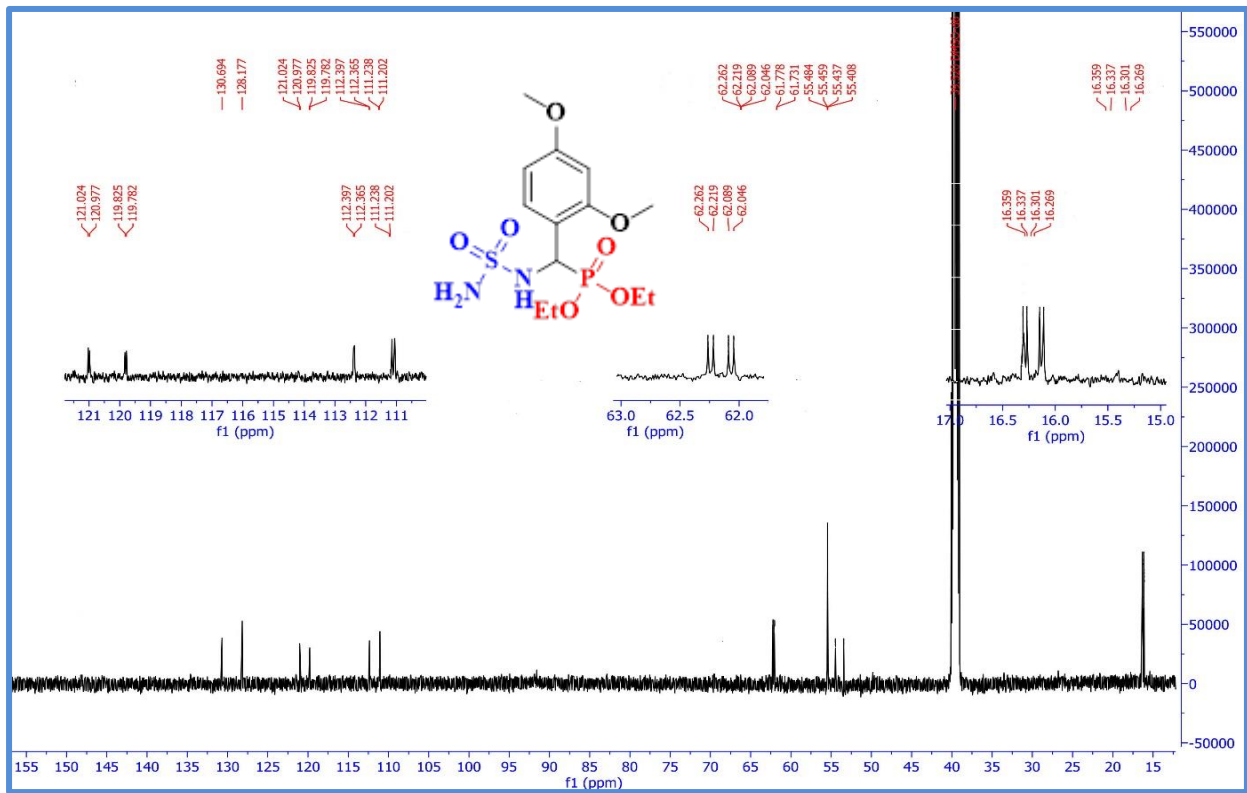


Figure 46. Spectre RMN 1H du composé IV.4.12

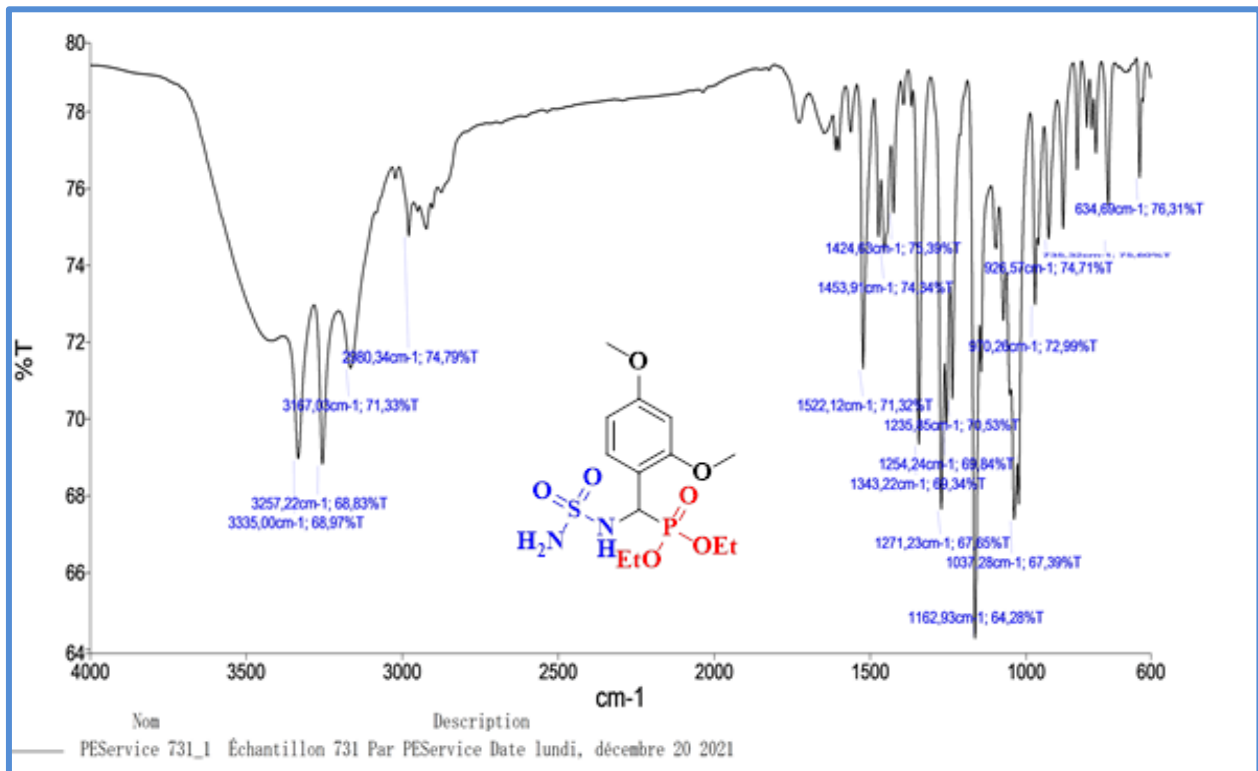


Figure 42. Spectre IR du composé IV.4.12

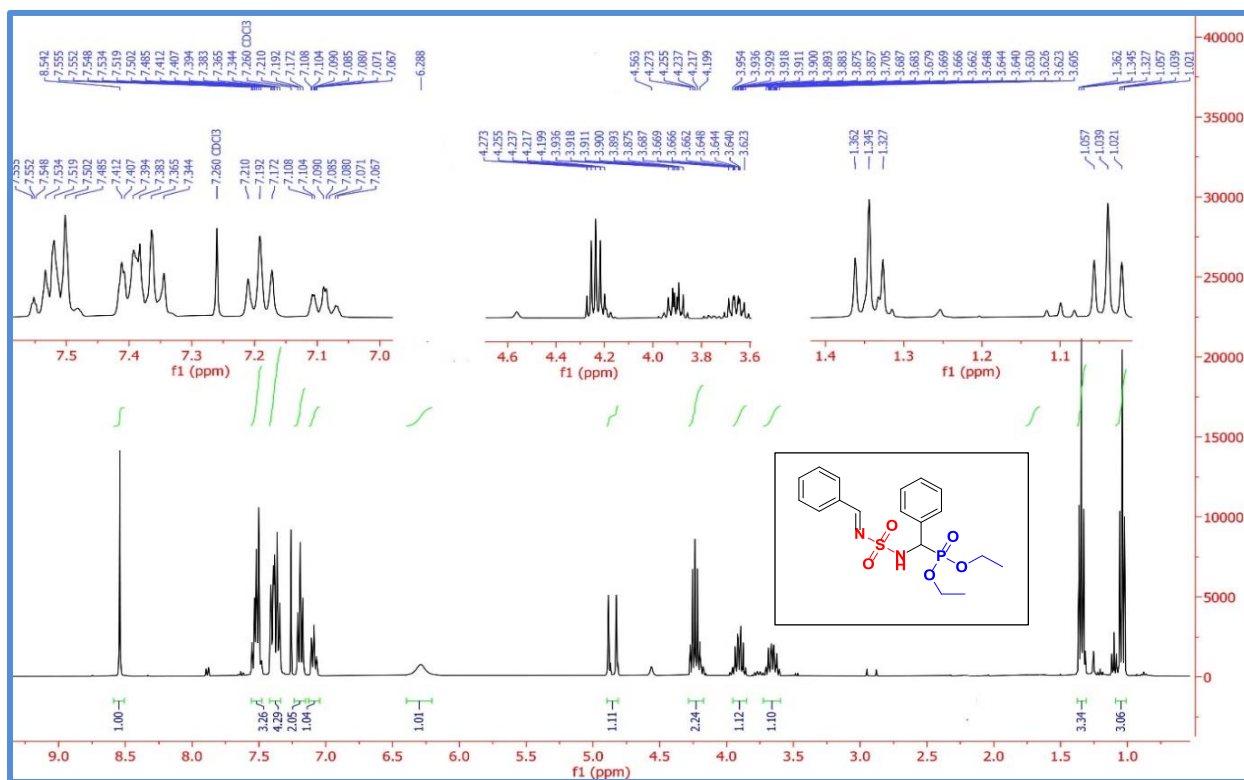


Figure 43. Spectre RMN ^1H du composé IV.6.1

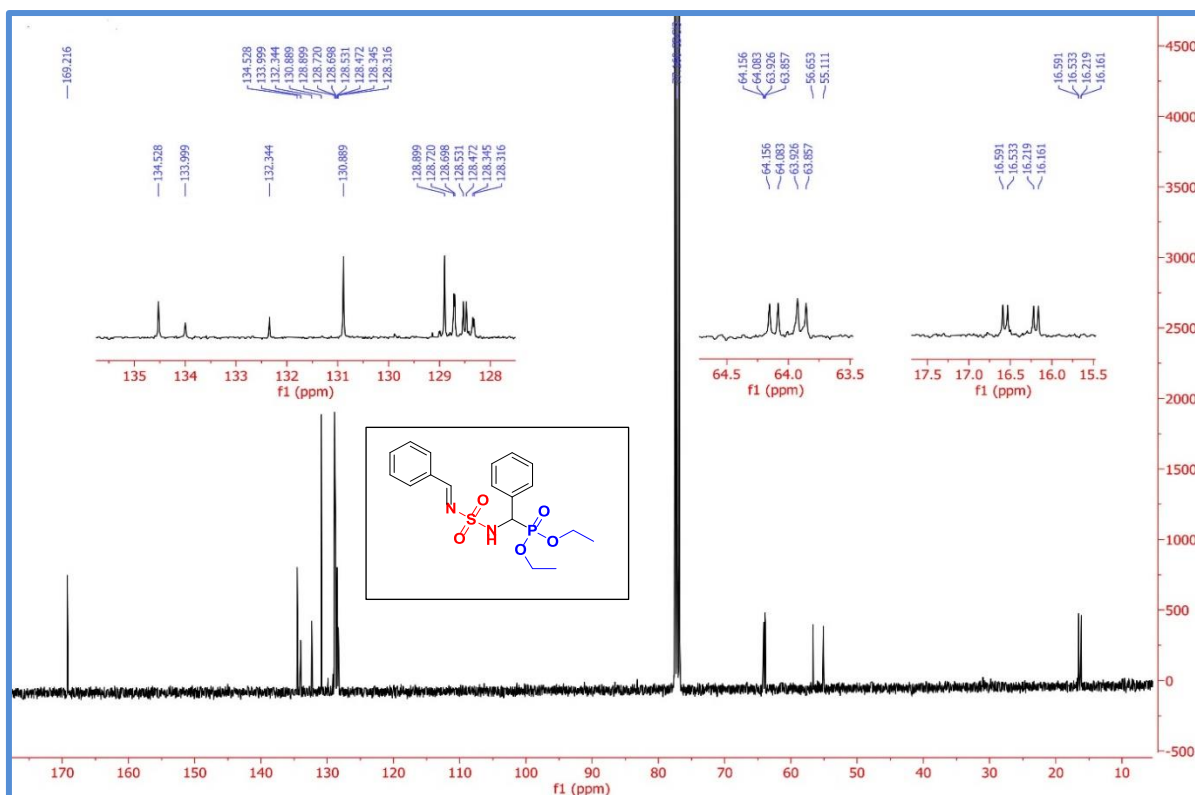
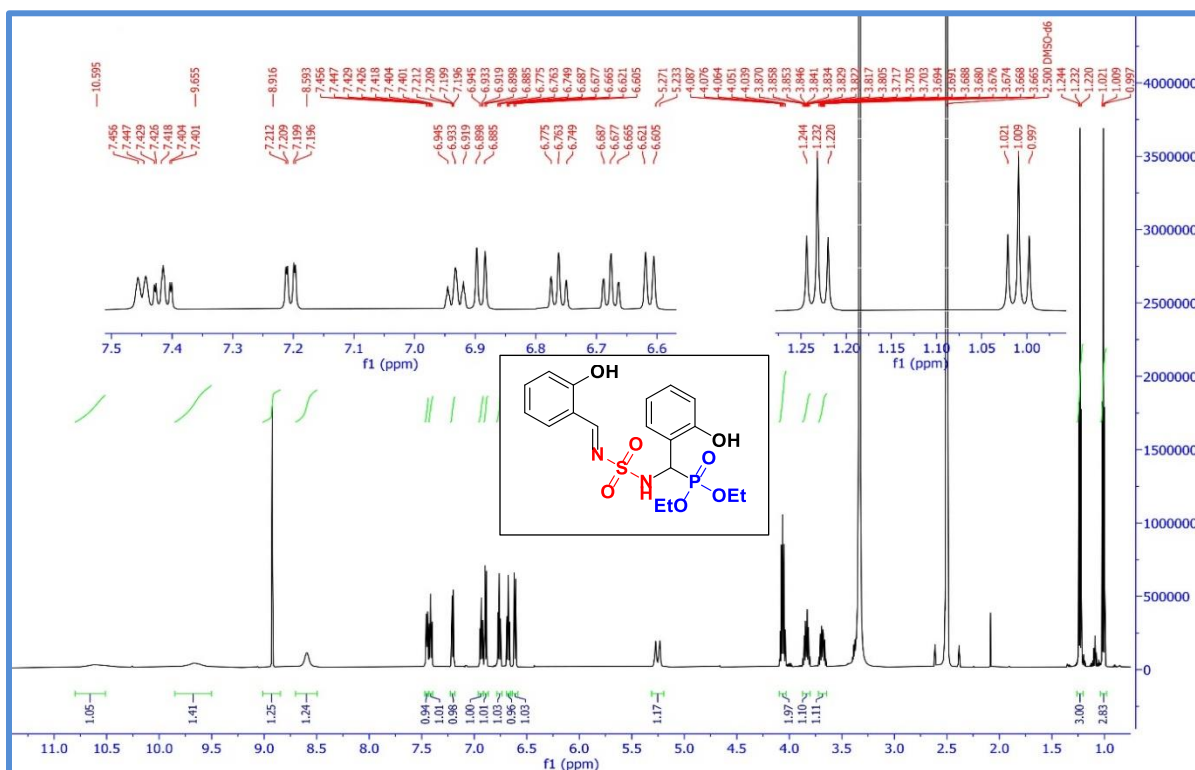
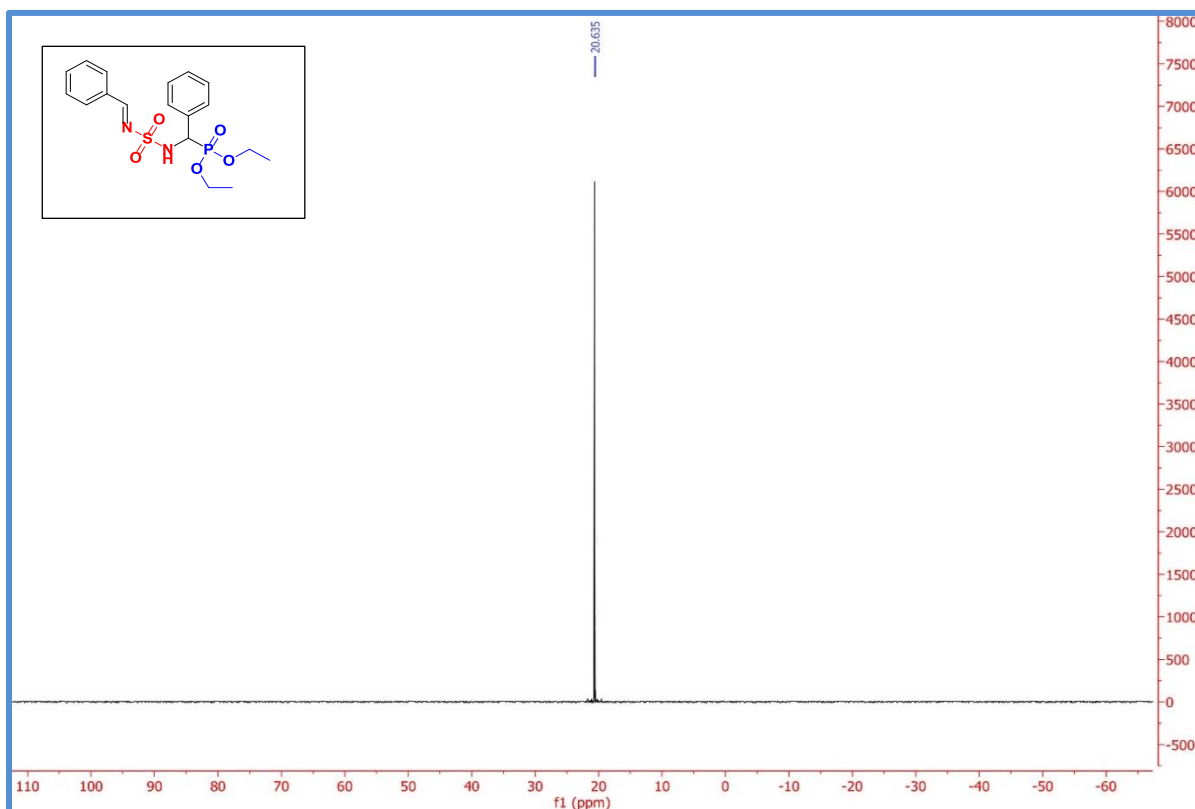


Figure 44. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.6.1



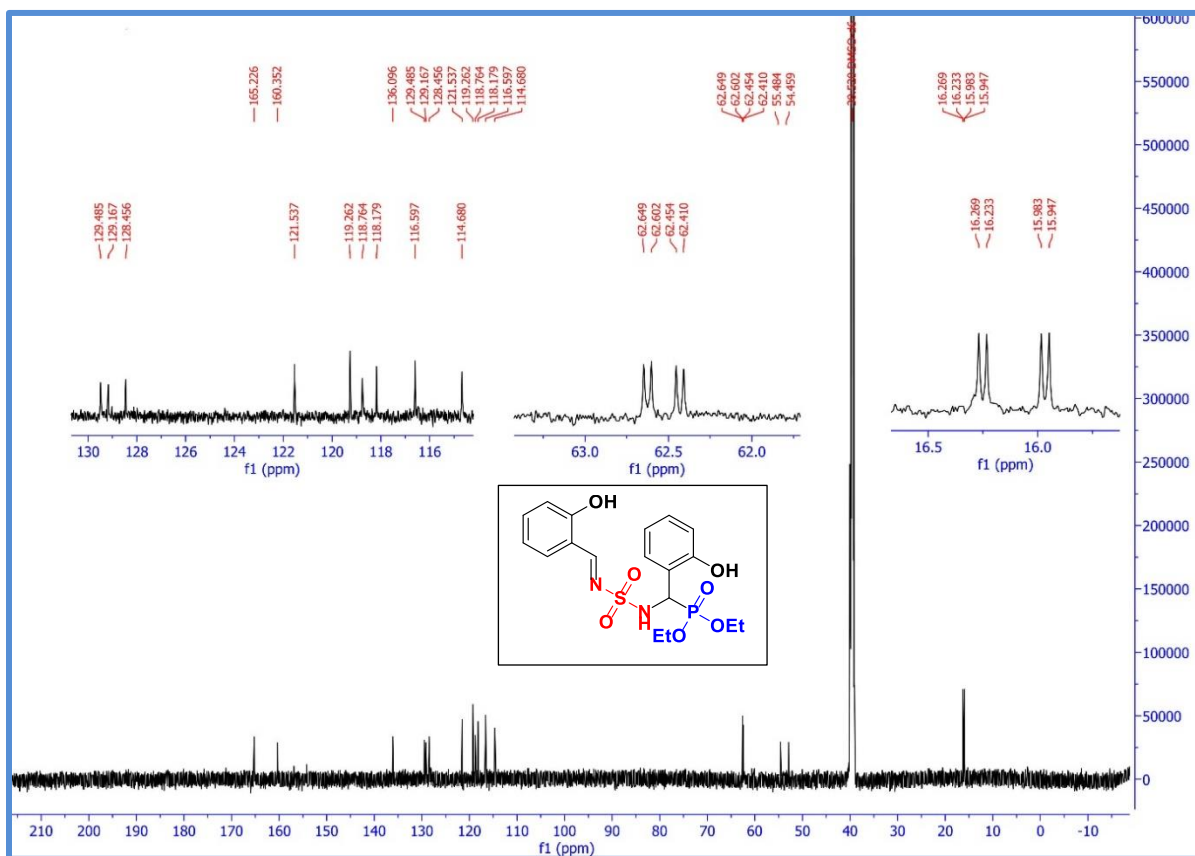


Figure 47. Spectre RMN ^{13}C du composé IV.6.2