



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار - عنابة

UNIVERSITÉ BADJI-MOKHTAR-ANNABA-
BADJI-MOKHTAR-ANNABA- UNIVERSITY

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Doctorat**

Filière: Chimie

Spécialité: Chimie pharmaceutique

THÈME

**Nouvelles approches de synthèse des dérivés d'énaminone
et de sulfamidophosphonate. Complexation, étude bio-
informatique et activité biologique.**

Présentée par: M^{lle} Rayenne REDJEMIA

Devant le jury

M^{me} Houria DJEBAR-BERRABEH	Présidente	Pr. Université Badji-Mokhtar. Annaba
M^{me} Malika BERREDJEM	Directrice de thèse	Pr. Université Badji-Mokhtar. Annaba
Mr Abdeslem BOUZINA	Co-encadrant	MCA. Université Badji-Mokhtar. Annaba
M^{me} Mounia MERABET	Examinatrice	Pr. Université Badji-Mokhtar. Annaba
M^{me} Christelle MARMINON	Examinatrice	MCA. Université Claude Bernard. Lyon 1
Mr Mekki KADRI	Examineur	Pr. Université 8 mai 1945. Guelma

Année Universitaire: 2023/2024

Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limite de mes chers parents qui ne cessent de me donner avec amour le nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui.

Je vous remercie de tout mon cœur pour votre encouragement et pour votre éducation

*Merci **PAPA** chéri, merci **MAMAN** chérie.*

Que dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur.

*A ma sœur **KHAOULA** et mon frère **MOHAMED RASSIM** ceux avec qui je partage tous les moments d'émotion*

*A ma très chère grand-mère **MéMé** et sans oublier à la pensée de **JEDI** que dieu lui accorde dans son vaste paradis*

A mes chers grands parents maternels,

A mes tantes, mes oncles, mes cousines et mes cousins.

A tous les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mes études

Remerciement

Les recherches menées dans le cadre de cette thèse ont été effectuées au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA), Groupe: Synthèse des Biomolécules et Modélisation Moléculaire (SBMM) à l'Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie, Faculté des sciences, département de chimie.

Mes premiers remerciements vont à **Dieu**, le tout puissant, qui grâce à lui j'ai eu la force et le courage pour achever ce modeste travail.

Toutes mes reconnaissances et mes plus vifs remerciements s'adressent au **Professeure Malika BERREDJEM** ma directrice de thèse, la personne qui m'a donné la chance d'être sous sa supervision et qui m'a permis d'approfondir et travailler à l'aise dans un vaste domaine de Science. Je vous remercie tellement d'avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, d'avoir m'accompagner tout au long de ce parcours et m'enseigner les bonnes qualités de la recherches. Je vous remercie ainsi pour tous vos précieux conseils que vous m'avez donné depuis mon premier jour au laboratoire jusqu'au la rédaction de cette thèse. Madame vous êtes un exemple d'une maman et d'une professeure exceptionnelle pour moi.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je suis reconnaissante envers madame **Houria DJEBAR-BERRABEH** professeure à l'université d'Annaba, d'avoir eu l'opportunité de présider le jury de cette thèse.

Je suis extrêmement reconnaissante envers madame **Christelle MARMINON** Maître de conférences à l'Université de Lyon 1, d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail et de participer à ce jury.

Je souhaite également exprimer mes sincères remerciements envers monsieur **Mekki KADRI** professeur à l'université de Guelma, pour avoir accepté d'évaluer mon travail et de participer à ce jury.

Je suis profondément reconnaissante envers madame **Mounia MERABET** professeure à l'université d'Annaba, pour l'honneur qu'elle m'a accordé et pour avoir examiné mon travail de thèse.

Je tiens à remercier évidemment mon Co-encadrant **Abdeslem BOUZINA** pour son soutien durant la réalisation de ce travail.

Remerciement

Je tiens également à remercier monsieur **Riad BEN MANSOUR** maître-assistant à l'université de Sfax, pour sa réalisation de l'activité biologiques et l'interprétation des résultats obtenus.

Je remercie **Seif-Eddine DJOUAD** enseignant à l'université de Batna ainsi que **Ali DEKIR** docteur à l'université d'Annaba pour leur réalisation de l'étude de Docking moléculaire, et aussi pour l'interprétation des résultats obtenus.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude envers **Rania BAHADI** docteur à l'université de Batna, pour sa réalisation de l'étude DFT ainsi que pour son aide, son soutien et son encouragement tout au long de mon parcours. Sans oublier de remercier chaleureusement ma confidente **Racha GHODBANE** la personne dont elle est présente avec moi dans les bons moments comme dans les pires.

Je remercie également tous les membres de l'équipe du **Laboratoire de Chimie Organique Appliqué (LCOA)**, en particulier **Billel BELHANI, Mohammed AISSAOUI** et **Ismahane GRIB** qui ont fait preuve de patience et de bienveillance dans nos échanges.

Je remercie tous les personnes avec qui j'ai partagé des beaux souvenirs notamment Meriem, Achraf et Yousra.

الهدف الأساسي للكيمياء العضوية هو اكتشاف تراكيب جديدة نشطة بيولوجياً ذات أهمية بيولوجية في مختلف الميادين. في البداية، قمنا بتصنيع عائلتين من الجزيئات الحيوية بنجاح، وهما بيتا-إينامينون وسلفاميدوفوسفونات، وذلك باستخدام ظروف بسيطة وسريعة وصديقة للبيئة، باستخدام الموجات فوق الصوتية كطريقة تنشيط خضراء.

كما حددنا أيضاً السمية الخلوية النسبية لسلفاميدوفوسفونات مقارنةً بعقار مضاد للسرطان، كلورامبوسيل. تم تقييم النشاط المضاد للورم لهذه المركبات في المختبر على خطوط خلايا هيلا البشرية (سرطان عنق الرحم الظهاري).

ثم استُخدمت السلفاميدوفوسفونات التي تم تخليقها بعد ذلك كربيطة في تفاعلات التعقيد مع النحاس (II) من أجل الحصول على معقدات نحاسية ذات أهمية دوائية.

أخيراً، تم إجراء دراسة نظرية على مشتقات السلفاميدوفوسفونات التي تم تصنيعها باستخدام الالتحام الجزيئي و نظرية الدالة الوظيفية للكثافة من أجل تحسين التفاعل الكيميائي والفائدة البيولوجية للجزيئات المُصنَّعة.

تم استخدام طرق الرنين المغناطيسي النووي بكل أنواعها ^1H ، ^{13}C ، والرنين النووي ^{31}P ، والأشعة تحت الحمراء والأشعة فوق البنفسجية المرئية لتحديد الخصائص الهيكلية للمنتجات المُصنَّعة.

الكلمات المفتاحية: بيتا-إينامينون، سلفاميدوفوسفونات، التشعيع فوق الصوتي، نظرية الدالة الوظيفية للكثافة، النشاط المضاد للأورام، الالتحام الجزيئي، التعقيد.

Résumé

L'objectif fondamental de la chimie organique réside dans la découverte de nouvelles structures bioactives, présentant un intérêt biologique dans divers domaines.

Au début, nous avons réussi à synthétiser deux familles de biomolécules, à savoir les β -énaminones et les sulfamidophosphonates, dans des conditions simples, rapides et respectueuses de l'environnement, en utilisant les ultrasons comme méthode d'activation verte.

Nous avons également déterminé la cytotoxicité relative des sulfamidophosphonates par rapport à un médicament anticancéreux, le Chlorambucil. Une activité antitumorale a été évaluée *in vitro* de ces composés sur des lignées cellulaires humaines *HeLa* (cancer épithélial du col de l'utérus).

Par la suite, les sulfamidophosphonates synthétisés ont été employés en tant que ligands dans des réactions de complexation avec le Cu(II) dans l'objectif d'obtenir des complexes de cuivre présentant un intérêt pharmacologique.

Enfin, une étude théorique a été effectuée sur les dérivés sulfamidophosphonates synthétisés en utilisant le docking moléculaire et la DFT afin d'optimiser la réactivité chimique ainsi que l'intérêt biologique des molécules synthétisés.

Les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR et UV-Visible ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

Mots clés : β -énaminones, sulfamidophosphonates, irradiation ultrasonique, DFT, activité antitumorale, docking moléculaire, complexation.

Abstract

The fundamental objective of organic chemistry reside in the discovery of new bioactive structures, of biological interest in various fields.

Firstly, we have successfully synthesized two families of biomolecules, namely β -enaminones and sulfamidophosphonates, at simple, fast and environmentally friendly conditions, using ultrasound as the green activation method.

We also determined the relative cytotoxicity of sulfamidophosphonates compared to the anticancer drug Chlorambucil. Antitumor activity of these compounds was evaluated *in vitro* on human *HeLa* cell lines (epithelial cervical cancer).

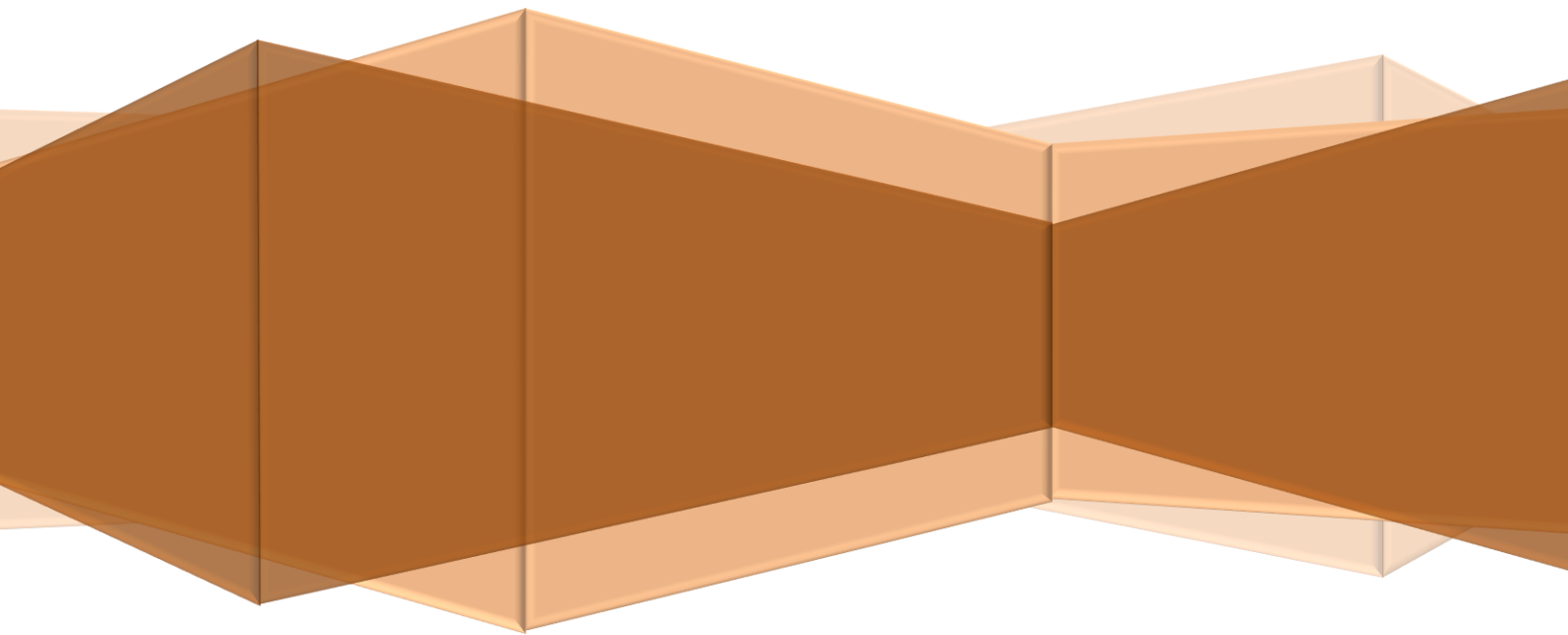
Subsequently, the synthesized sulfamidophosphonates were employed as ligands in complexation reactions with Cu(II) with the aim of obtaining copper complexes of pharmacological interest.

Finally, a theoretical study was carried out on the synthesized sulfamidophosphonate derivatives using molecular docking and DFT to optimize the chemical reactivity and biological interest of the synthesized molecules.

^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, IR and UV-Visible spectroscopic methods were used to establish the structural characteristics of the synthesized products.

Key words: β -enaminones, sulfamidophosphonates, ultrasonic irradiation, DFT, antitumor activity, molecular docking, complexation.

Liste des figures



Liste des figures

Figure		Page
1	Prolifération des cellules cancéreuse.	01
2	Exemples d'énaminones présentant des propriétés thérapeutiques.	03
3	Exemples de sulfamidophosphonates présentant des propriétés thérapeutiques.	04
<u>Chapitre I</u>		
I.1	Structure générale des énaminones.	10
I.2	Formes tautomères du motif énaminone.	10
I.3	Enaminones à activité antibactérienne.	11
I.4	Enaminones à activité anti-inflammatoire.	12
I.5	Enaminone à activité antituberculeuse.	13
I.6	Enaminones à activité anticancéreuse.	13
I.7	Enaminones trifluorométhylés à activité anticonvulsivante.	14
I.8	Sites réactifs du système énaminone.	17
<u>Chapitre II</u>		
II.1	Structure générale des phosphonates.	22
II.2	Structures générale d'acide aminé et son analogue phosphonique.	22
II.3	Structures d' α -aminophosphonates à activité anticancéreuse.	23
II.4	Structure d' α -aminophosphonate à activité antiproliférative.	24
II.5	Structure d' α -aminophosphonate à activité antibactérienne.	25
II.6	α -aminophosphonate à activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.	25
II.7	Structures d' α -aminophosphonates à activité antivirale (anti-TMV).	26
II.8	Structures des sulfamidophosphonates à activité antituberculeuse.	32
II.9	Structures des sulfamidophosphonates à activité antibactérienne.	33
<u>Chapitre III</u>		
III.1	Domaines du son en fonction de la fréquence.	45
III.2	Représentation schématique du phénomène de cavitation.	45
III.3	Bac à ultrason.	49
III.4	La sonotrode.	49
III.5	Fréquences et Longueurs d'ondes des Micro-ondes.	51
III.6	Exemples d'appareillages micro-ondes.	52

Liste des figures

Chapitre IV

IV.1	Exemples de complexe polyatomique.	60
IV.2	Exemple de ligand chélatant.	63
IV.3	Exemple d'un ligand pontant.	64
IV.4	Exemple de ligand ambidantés.	64
IV.5	Exemples de ligands macrocycles.	65
IV.6	Diagramme d'interaction général pour un complexe ML _n à 18 e.	67
IV.7	Structure des complexes cuivrique.	69
IV.8	Complexes à base du rubidium.	70

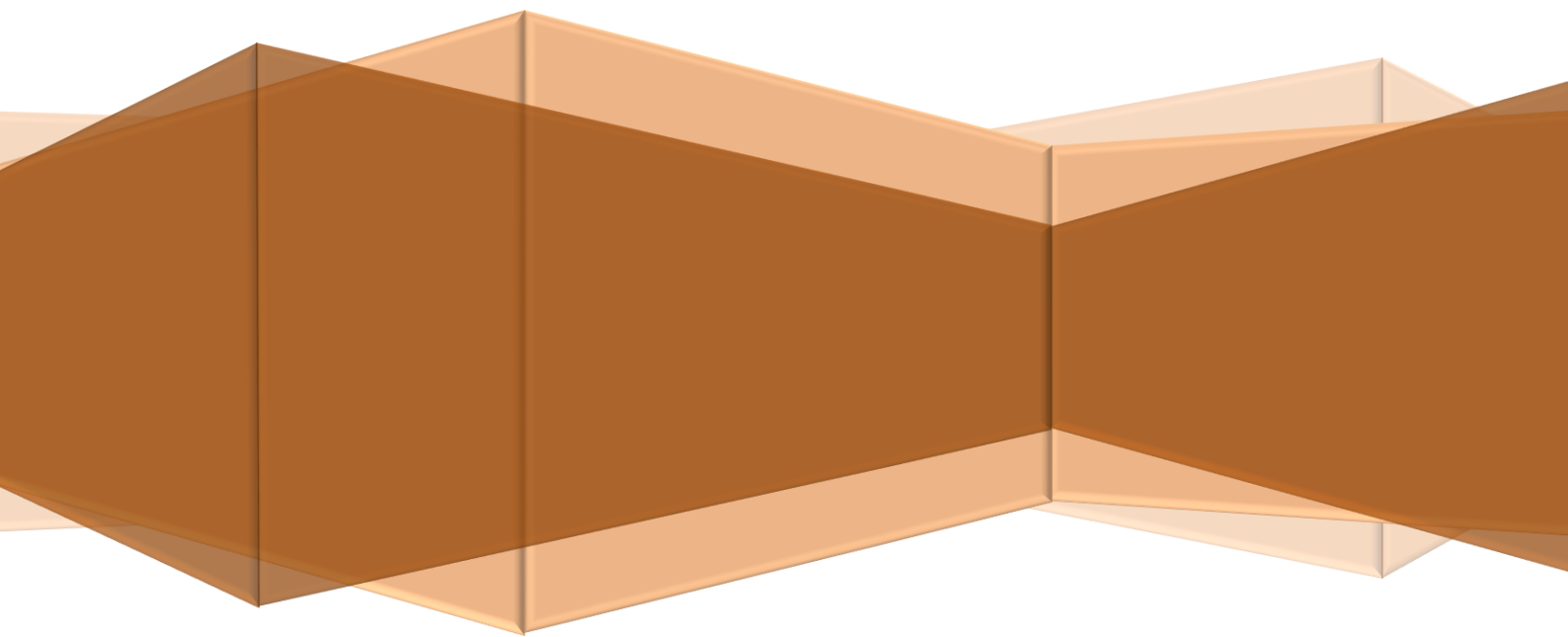
Chapitre V

V.1	Spectre RMN ¹ H de l'énaminone V.3.1 .	78
V.2	Spectre RMN ¹³ C de l'énaminone V.3.1 .	78
V.3	Spectre IR de l'énaminone V.3.1 .	79
V.4	Spectre RMN ¹ H de sulfamidophosphonate V.7.1 .	84
V.5	Spectre de RMN ¹³ C de sulfamidophosphonate V.7.1 .	85
V.6	Spectre RMN ³¹ P de sulfamidophosphonate V.7.1 .	85
V.7	Spectre IR de sulfamidophosphonate V.7.1 .	86
V.8	Ortep du composé V.7.1 .	88
V.9	L'emballage cristallin du composé V.7.1 , vu depuis l'axe b, montrant une double couche le long d'un axe c.	89
V.10	Validation du protocole de connexion: docké et co-cristallisé (4-sulfamoylbenzoate de méthyle) dans la protéase principale SARS-CoV-2 après calcul de l'Autodoc.	91
V.11	Disposition de liaison 3D gauche et 2D droite des composés V.7.1 , V.7.2 , V.7.3 et V.7.4 après calculs d'attachement dans le site actif de la protéase principale SARS-CoV-2.	94
V.12	Disposition de liaison 3D gauche et 2D droite des composés V.7.5 , V.7.6 et V.7.7 après calculs d'emballage dans le site actif de la protéase principale SARS-CoV-2.	95
V.13	Re-docking du ligand co-cristallisé B4W (PDB ID: 2XM8).	97
V.14	Structure du ligand co-cristallisé (B4W) en complexe avec CHK2 (PDB: 2XM8).	98
V.15	Structure du site de liaison de la poche du composé (V.7.1-V.7.3) -	101

Liste des figures

	ATP et de l'enzyme (CHK2).	
V.16	Structure du site de liaison de la poche des composés (V7.4-V.7.6) - ATP et de l'enzyme (CHK2).	102
V.17	Structures optimisées des sulfamidophosphonates V.7.1	103
V.18	Niveau d'énergie de E_{HOMO} , E_{LUMO} et E_{gap} pour tous les composés synthétisés (V.7.1-V.7.7) calculés par la méthode B3LYP/6-31G (d,p).	106
V.19	MEP formé par la géométrie de la densité totale sur le potentiel électrostatique dans le vide pour tous les composés synthétisés (V.7.1-V.7.7).	107
V.20	Radar lié aux propriétés physicochimiques des composés (V.7.1-V.7.7)	109
V.21	Spectre infrarouge du complexe $[Cu(C_{17}H_{23}N_2O_5PS)_2, 2H_2O]$ et son ligand.	112
V.22	Spectre infrarouge du complexe $[Cu(C_{17}H_{22}FN_2O_5PS)_2, 2H_2O]$ et son ligand.	113
V.23	Spectre UV-Vis du complexe $[Cu(C_{17}H_{23}N_2O_5PS)_2, 2H_2O]$ et son ligand.	114
V.24	Spectre UV-Vis du complexe $[Cu(C_{17}H_{22}FN_2O_5PS)_2, 2H_2O]$ et son ligand.	115
V.25	Pourcentage d'activité cytotoxique de sulfamidophosphonates (V.7.1-V.7.7).	118

Liste des schémas



Liste des schémas

Schémas		Page
<u>Chapitre I</u>		
I.1	Synthèse d'énaminone par micro-onde.	15
I.2	Synthèse d'énaminones par ultrason.	15
I.3	Synthèse d'énaminones à partir de réactifs de Gold.	15
I.4	Synthèse d'énaminones par protocole électrocatalytique.	16
I.5	Synthèse de phénylamino-énaminone.	16
I.6	Synthèse d'énaminones à partir de réactif de Togni.	17
I.7	Synthèse de quinoléines-2,5-diones.	18
I.8	Synthèse des indolizines.	18
I.9	Synthèse des phénoxy-énaminone.	19
<u>Chapitre II</u>		
II.1	Réaction de Kabachnik-Fields.	27
II.2	Mécanisme d'imine proposé par Kabachnik-Fields.	27
II.3	Mécanisme d' α -hydroxyphosphonate proposé par Kabachnik-Fields.	28
II.4	Réaction de Pudovik.	28
II.5	Hydrophosphonylation asymétrique d'imines aromatiques catalysée par des dérivés de quinine chiraux.	29
II.6	Synthèse d' α -aminophosphonates sous ultrasons.	29
II.7	Synthèse d' α -aminophosphonates sous micro-ondes.	30
II.8	Synthèse d' α -aminophosphonates en présence des nanoparticules NiO.	31
II.9	Synthèse d' α -aminophosphonate en présence de réactif d'Eaton.	31
II.10	Synthèse de sulfamidophosphonates sous ultrason.	33
II.11	Synthèse de sulfamidophosphonates dérivé de quinoleine/quinolone.	34
II.12	Synthèse de sulfamidophosphonates dérivés de sulfamide.	35
II.13	Synthèse de sulfamidophosphonates sous micro-ondes.	35
II.14	Synthèse de sulfamidophosphonates dérivés de tosylpipéridine.	35
II.15	Synthèse de sulfamidophosphonates dérivés de pyrazole.	36
II.16	Synthèse des sulfamidophosphonates à partir des sulfonylimine.	37

Liste des schémas

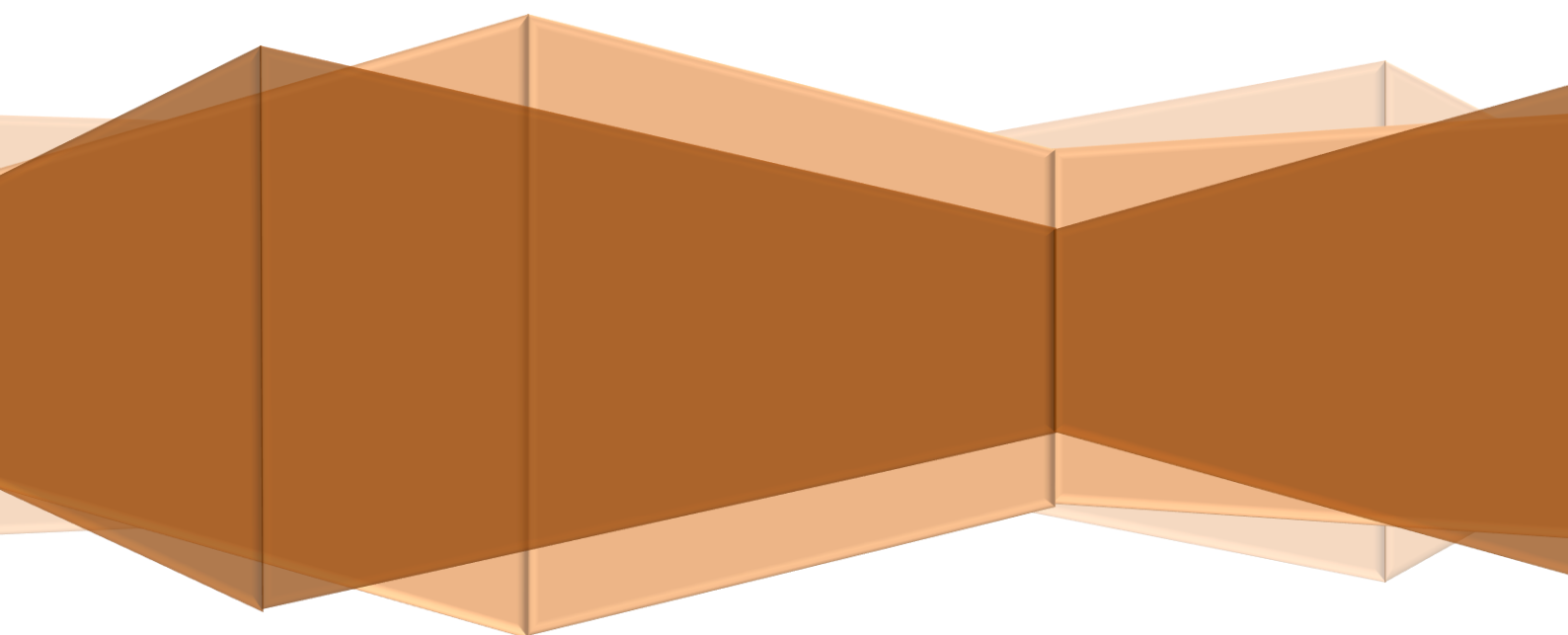
Chapitre III

III.1	Synthèse des α -aminophosphonates par ultrason.	50
III.2	Synthèse des oxazaphosphinanes par ultrason.	50
III.3	Synthèse de 3-aminoimidazopyridines sous irradiation micro-onde.	53
III.4	Synthèse de 2,4-diméthoxy-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinolin-6(7H)-ones.	53

Chapitre V

V.1	Synthèse des β -énaminones.	72
V.2	Mécanisme réactionnel proposé.	79
V.3	Synthèse des Sulfamidophosphonates.	80
V.4	Mécanisme réactionnel proposé.	82
V.5	Synthèse des complexes (V.8.1-V.8.1).	110

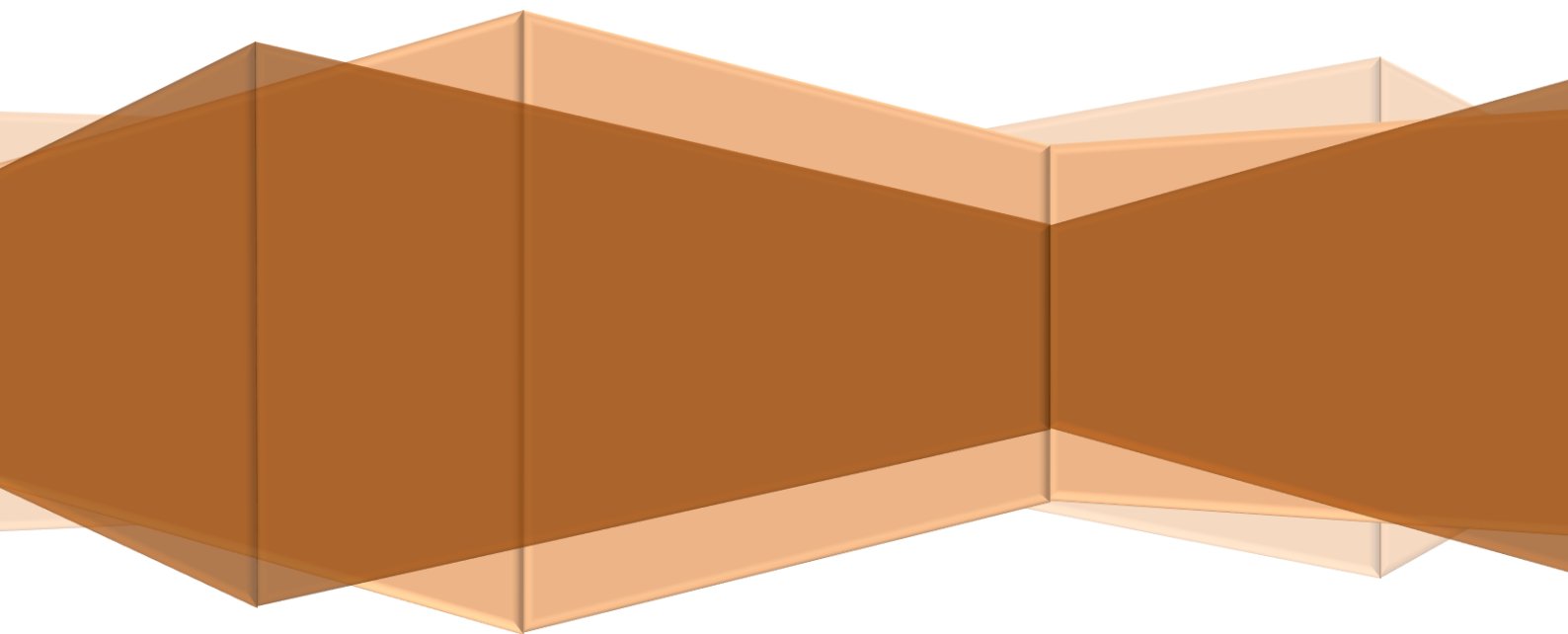
Liste des tableaux



Liste des tableaux

Tableaux		Page
	<u>Chapitre IV</u>	
IV.1	Géométrie des complexes	61
	<u>Chapitre V</u>	
V.1	Optimisation de l'effet catalyseur sur la réaction du modèle sous irradiation par ultrason.	73
V.2	Optimisation de l'effet du solvant sur la réaction du modèle en présence de CuBr.	74
V.3	Caractéristiques physico-chimiques des β -énaminones.	74
V.4	Optimisation du temps de réaction et du solvant pour la synthèse de sulfamidophosphonates.	80
V.5	Caractéristiques des dérivés de sulfamidophosphonates synthétisés.	81
V.6	Données cristallographiques et paramètres de raffinement pour le composé V.7.1.	86
V.7	Distances en (Å) et les angles ($^{\circ}$) des liaisons hydrogène du composé V.7.1.	88
V.8	Points d'adhésion et d'énergie de liaison (kcal/mol) des sulfamidophosphonates synthétisés avec le composé de référence (4-sulfamoylbenzoate de méthyle) vis-à-vis la protéase principale SARS-CoV-2 par étude de docking moléculaire.	91
V.9	Analyse des interactions (liaison hydrogène et interaction hydrophobe) des sulfamidophosphonates synthétisés avec le composé de référence contre la protéase principale SARS-CoV-2.	92
V.10	Propriétés des composés V.7.1-V.7.6 et du ligand co-cristallisé (B4W) après docking.	98
V.11	E_{HOMO} , E_{LUMO} , E_{GAP} calculés, la mollesse (S), dureté absolue (η), potentiel chimique (μ), électronégativité absolue (χ), charges électroniques supplémentaires (ΔE_{gap}) indice de nucléophilie (ω) et indice d'électrophilicité (ω) de tous les composés synthétisés V.7.1-V.7.7 au niveau DFT/B3LYP/6-31G (d).	104
V.12	Paramètres pharmacocinétiques des sulfamidophosphonates synthétisés	108
V.13	Caractéristiques physico-chimiques des complexes synthétisés.	111
V.14	Activité cytotoxique de sulfamidophosphonates V.7.1-V.7.7 déterminée par l'essai MTT.	117

Liste des abréviations



Liste des abréviations

CCM	Chromatographie sur couche mince	Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire	δ	Déplacement chimique
IR	Infrarouge (spectroscopie)	J	Constante de couplage
s	Singulet	σ	Fréquences d'absorption (IR)
d	Doublet	R_f	Rapport frontal
dd	Doublet de doublet	M	Masse molaire
t	Triplet	UV	Ultraviolet
q	Quadruplet	US	Ultrason
p	Pentuplet	t.a	Température ambiante
sx	sextuplet	R	Radical
sp	septuplet	m/z	Masse par charge élémentaire
m	Multiplet		

Unités et constantes physiques

atm	Atmosphère	ppm	partie par million
°C	Degré Celsius	éq	Equivalent
Hz	Hertz	g	Gramme
KHz	Kilohertz	mg	Milligramme
MHz	Mégahertz	kg	Kilogramme
m	Mètre	W	Watt
cm	Centimètre	λ	longueurs d'onde
mol	Mole	l	Litre
t	Temps	ml	Millilitre
h	heure	µg	Microgramme
min	Minute	µm	Micromètre
s	Seconde	µM	Micromolaire
Å	ångström	F	Point de fusion
mA	Milliampère	K	Kelvin

Groupements chimiques

Alk	Alkyle	Pr	Propyle
Et	Ethyle	Ph	Phényle

Liste des abréviations

Me	Méthyle	Ar	Aryle
Bu	Butyle	Ac	Acétyle

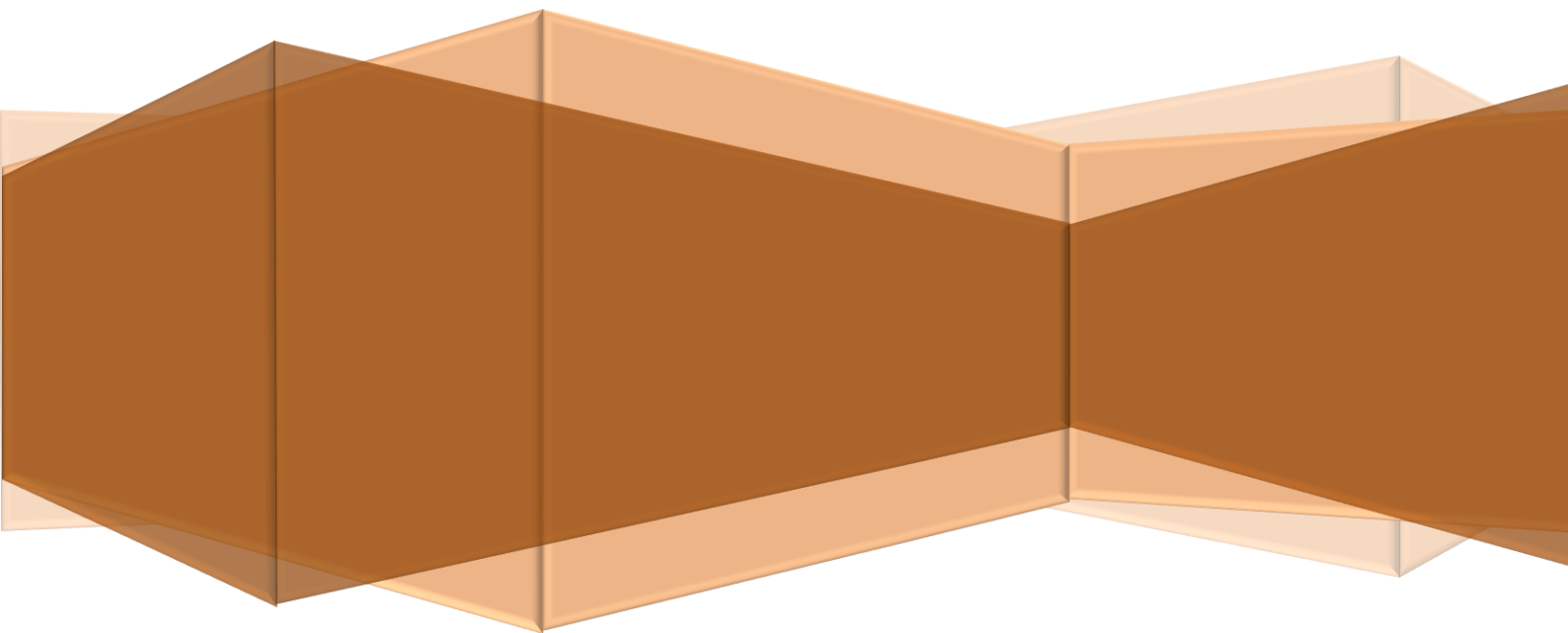
Solvants/ Réactifs

DCM	Dichlorométhane	TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
MeOH	Méthanol	TEA	Triéthylamine
EtOH	Ethanol	TEAA	acétate de triéthylammonium
DMSO	diméthylsulfoxyde	Réactif d'Eaton	Phosphorus pentoxide
DMF	Diméthylformamide	DABCO	Diazabicyclooctane
TFA	Acide trifluoroacétique	DBDMH	Diméthylhydantoïne
THF	Tétrahydrofurane	Tf₂O	Anhydride triflique
CH₃CN	Acétonitrile	NaH	Hydruure de sodium
		Mg(Cl₄O)₂	perchlorate de magnésium

Autres abréviations

MO	Micro-ondes	RMSD	Root Mean Square Deviation
))))	Irradiation ultrasonore	AChE	Acétylcholinestérase
hσ	Photochimie	BuChE	Butylacétylcholinestérase
e.e	Excès énantiomérique	COX 2	Cycloxygénase 2
SN	Substitution nucléophile	CI	Concentration inhibitrice
MCR	Réaction multicomposant	CMI	Concentration minimale inhibitrice
DFT	Théorie de la densité fonctionnelle	IC₅₀	Concentration donnant 50% de l'inhibition maximale
OM	Orbital moléculaire	DE₅₀	Dose efficace médiane
HOMO	Highest occupied molecular orbital	MTT	MTT bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital	VEGR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2
Egap	Ecart d'énergie EHOMO-ELUMO	PTP1B	inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase
ΔE	Différence d'énergie	PDE5	phosphodiesterase

Sommaire



Dédicace	
Remerciements	
ملخص	
Résumé	
Abstract	
Sommaire	
Liste d'abréviations	
Liste des schémas	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	02

Chapitre I: Les énaminones

Généralité sur les énaminones	10
I.1. Activités biologiques des énaminones	10
I.1.1. Enaminones comme agents antibactériens	10
I.1.2. Enaminones comme agents anti inflammatoires et analgésiques	11
I.1.3. Enaminones comme agents Antituberculeux	12
I.1.4. Enaminones comme agents anticancéreux	13
I.1.5. Enaminones comme agents Anticonvulsivants	14
I.2. Méthodes de synthèse des énaminones	14
I.2.1. Synthèse d'énaminones par micro-onde	14
I.2.2. Synthèse d'énaminones par ultrason	15
I.2.3. Synthèse d'énaminones à partir de réactif de Gold	15
I.2.4. Synthèse d'énaminones par protocole électrocatalytique	15
I.2.5. A partir de 5-trifluorométhyl-dicétone	16
I.2.6. A partir de réactif de Togni	16
I.3. Réactivité des énaminones	17
I.3.1. Synthèse de quinoléines-2,5-diones à partir des énaminones	17
I.3.2. Synthèse des indolizines à partir de pyridyl-énaminones	18
I.3.3. Synthèse des phénoxy-énaminone	18
Conclusion	19
Références bibliographiques	20

Sommaire

Chapitre II: Les α -aminophosphonates & les sulfamidophosphonates

Généralité sur les phosphonates	22
II.1. α -Aminophosphonates	22
II. 1.1. Activités pharmacologiques des α -aminophosphonates	23
II.1.1.1. α -Aminophosphonates comme agents anticancéreux	23
II.1.1.2. α -aminophosphonates comme agents antiproliférative	24
II.1.1.3. α -aminophosphonates comme agents antibactériens	24
II.1.1.4. α -Aminophosphonates comme inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	25
II.1.1.5. α -Aminophosphonates comme agents antiviraux (TMV)	26
II.1.2. Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates	26
II.1.2.1. Réaction de Kabachnik-Fields	26
II.1.2.2. Réaction de Pudovik	28
II.1.2.3. Synthèse assistée par des ultrasons	29
II.1.2.4. Réaction assistée par Micro-onde	30
II.1.2.5. Synthèse d' α -aminophosphonates en présence des nanoparticules	30
II.1.2.6. Synthèse d' α -aminophosphonate en présence du réactif d'Eaton	31
II.2. Les sulfamidophosphonates	31
II.2.1. Activité biologique des sulfamidophosphonates	32
II.2.1.1. Sulfamidophosphonates comme agents antituberculeux	32
II.2.1.2. Sulfamidophosphonates comme agents antibactériens	32
II.2.2. Méthode de synthèse de sulfamidophosphonates	33
II.2.2.1. Réaction assistée par ultrason	33
II.2.2.3. Réaction assistée par micro-onde.	34
II.2.2.4. Réaction en présence de catalyseurs	35
Conclusion	37
Références bibliographiques	38

Chapitres III: Chimie verte, l'ultrason et le micro-onde

III.1. Développement de la chimie verte	41
III.2. Les douze principes de la chimie verte	42
III.2. Les ultrasons	44
III.2.1. Généralités sur les ultrasons	44
III.2.2. Origine	45
III.2.3. Phénomène de cavitation	46

Sommaire

III.2.3.1 Classement des cavitations	47
III.2.3.1.1. Cavitation acoustique	47
III.2.3.1.2. Cavitation hydrodynamique	47
III.2.3.1.3. Cavitation optique	47
III.2.3.1.4. Cavitation des particules	47
III.2.4. Domaines d'applications des ultrasons	47
III.2.5. La sonochimie	48
III.2.5.1. Matériels utilisés en sonochimie	49
III.3. Réactions activées par l'ultrason en synthèse organique	50
III.3.1. Synthèse d' α -aminophosphonates	50
III.3.2. Synthèse des oxazaphosphinanes	50
III.4. Les micro-ondes	51
III.5. Réactions assistées par micro-onde	52
III.5.1. Synthèse de 3-aminoimidazopyridines	52
III.5.2. Synthèse des dérivés de 2,4-diméthoxy-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinolin-6(7H)-ones	53
Conclusion	53
Références bibliographiques	55

Chapitre IV: Les complexes

IV.1. Les complexes de coordination	58
IV. 1.1. Classification des complexes	59
IV.1.2. Structures géométriques des complexes	59
IV.2. Les ligands	61
IV.2.1. Les différents types de ligands	61
IV.2.1.1. Ligand chélatant	62
IV.2.1.2. Les ligands pontants	62
IV.2.1.3. Les ligands ambidantés	63
IV.2.1.4. Les ligands macrocycles	63
IV.3. Nature des liaisons dans les complexes de coordination	64
IV.3.1. Théorie de la liaison de valence	64
IV.3.2. Théorie du champ cristallin	64
IV.3.3. Théorie des orbitales moléculaires (OM)	64
IV.4. Règle des dix-huit électrons	65
IV.5. Domaine d'application des complexes	66

Sommaire

IV.5.1. Analyse inorganique	67
IV.5.2. Industrie	67
IV.5.3. Médecine	67
IV.5.4. Complexes biologiques importants	67
IV.6. Réactions de complexation	67
IV.6.1. Complexe à partir des sulfanilamides	68
Conclusion	69
Références bibliographiques	70

Chapitre V: Résultats & discussion

V.1. Synthèse des β -énaminones	72
V.1.1. Mécanisme réactionnel proposé	79
V.2. Synthèse des sulfamidophosphonates	80
V.2.1. Mécanisme réactionnel proposé	82
V.3. Etude cristallographique	86
V.3.1. Données de diffraction par rayons X et structures cristallines de composé	86
V.7.1	
V.4. Etude de docking moléculaire	89
V.4.1. Interactions avec le SARS-CoV-2	89
V.4.2. Résultats de docking moléculaire	90
V.4.3. Kinase de point de contrôle 2	96
V.4.4. Résultats de docking moléculaire	97
V.5. Etude DFT	103
V.5.1. Optimisation de la géométrie	103
V.5.2. Les orbitales moléculaires frontières	103
V.5.3. Surface de potentiel électrostatique moléculaire	106
V.6. Etude ADME	108
V.7. Préparation des complexes	110
V.7.1. Caractérisation des complexes de cuivre(II) avec les sulfamidophosphonates	111
V.7.1.1. Analyse des spectres infrarouges des ligands et des complexes	111
V.7.1.2. Analyse des spectres d'absorption électronique des ligands et des complexes	113
V.8. Activité antitumorale de sulfamidophosphonates	115
V.8.1. Protocole expérimental: (Maintenance des cellules dans la culture)	115

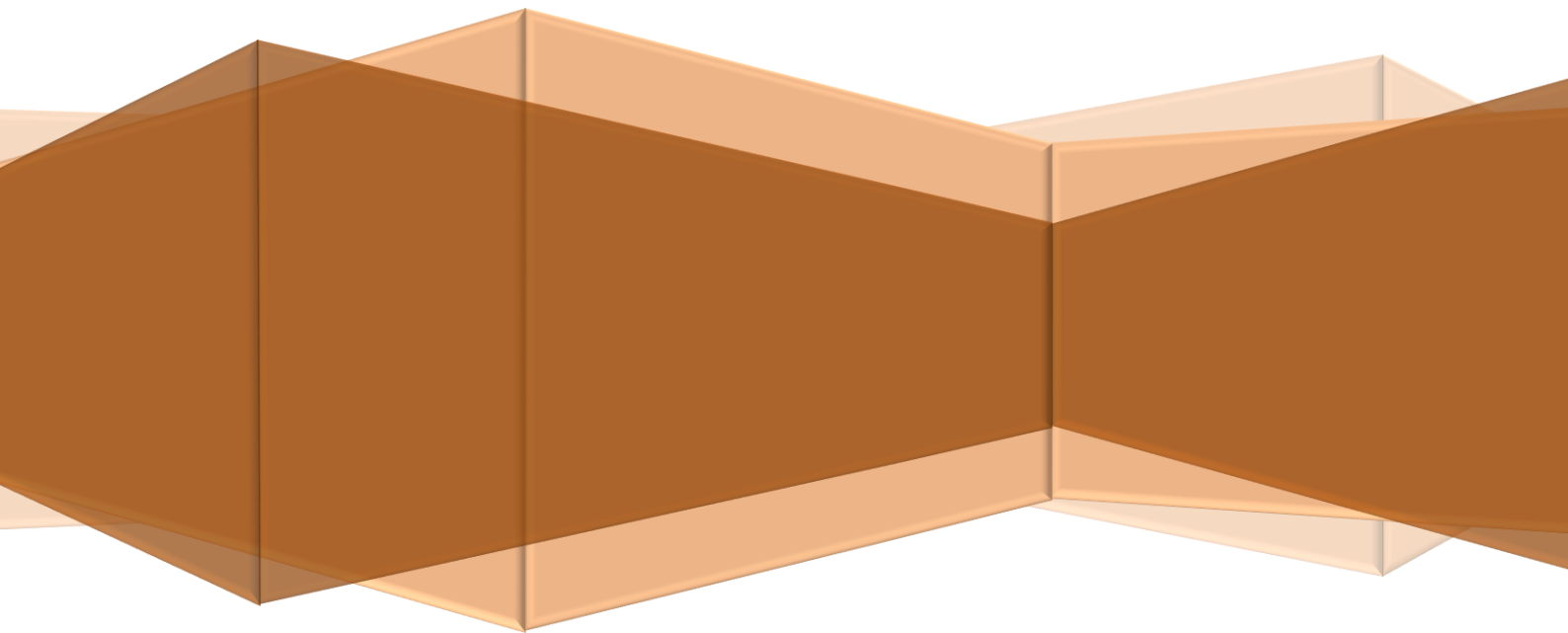
Sommaire

V.8.2. Test de cytotoxicité cellulaire	116
V.8.3. Interprétation des résultats	117
Conclusion	118
Références bibliographiques	119

Chapitre VI: Partie expérimentale

VI.1. Conditions générales	123
VI.2. Méthodes de synthèse	125
VI.2.1. Mode opératoire de la synthèse des β -énaminones (V.3.1- V.3.17)	125
VI.2.2. Mode opératoire de la synthèse des sulfamidophosphonates (V.7.1-V.7.7)	136
VI.2.3. Mode opératoire des complexes préparé de cuivre(II)	142
Conclusion générale	182

Introduction générale



Introduction générale

L'impact significatif, les coûts associés, et le nombre encore élevé de cas fatals font du cancer un problème majeur en santé publique. Il y a plusieurs siècles, cette maladie dévastatrice n'était pas aussi fréquente car l'espérance de vie était moins élevée, mais ces dernières années le cancer est devenu l'une des principales causes de mortalité.

Le cancer est la maladie des altérations pathophysiologiques dans le processus inhérent à la division cellulaire [1], est apparu comme un trouble important responsable d'un grand nombre de décès chaque année dans le monde [2]. Plus de 19,3 millions (19,300,000) de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués et signalés récemment, ce qui a entraîné environ 10 millions de décès selon les données rapportées[3].

C'est un processus en plusieurs étapes caractérisé par une signalisation proliférative soutenue, une évation des suppresseurs de croissance, une résistance à la mort cellulaire, une réplication immortelle, une induction et une invasion de l'angiogenèse et une activation des métastases.

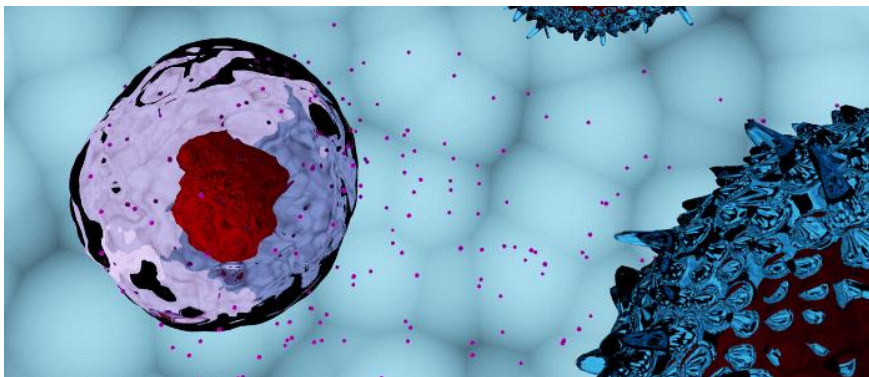


Figure 1. Prolifération des cellules cancéreuses.

Malgré les avancés dans le domaine de thérapie, la plupart des cancers présentent des rechutes, probablement en raison de l'échappement des cellules souches cancéreuses qui survivent et régénèrent la tumeur.

Par conséquent, le traitement des tumeurs malignes constitue un défi majeur pour la technologie médicale moderne. Parmi les traitements du cancer disponibles on trouve: la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. Pour guérir quelques types de cancers ou réduire la prolifération des cellules cancéreuses, la combinaison de ces trois modes de traitement est fortement recommandée. La chirurgie et la radiothérapie servent à traiter des cancers localement. La chimiothérapie est encore la principale méthode utilisée en raison de sa grande efficacité. Elle agit partout dans le corps et sert surtout à détruire les cellules cancéreuses qui se sont déjà répandues. Cette dernière est le traitement le plus utilisé et

Introduction générale

quelque fois la seule capable de traité certains cancers. Cependant, la chimiothérapie conventionnelle souffrait généralement de plusieurs limitations, telles qu'une sélectivité non spécifique, une faible biodisponibilité, une résistance sévère aux médicaments et des effets indésirables graves pour les tissus sains [4-6]. De plus en plus de preuves indiquent que la conception ciblée de médicaments est l'une des solutions les plus efficaces.

Les incidences émergentes de cancer dans le monde qui provoquent des millions de décès chaque année ont généré la nécessité et la demande de développer de nouveaux agents anticancéreux avec de meilleurs profils de sécurité et une meilleure sélectivité contre les cellules tumorales [7-10].

En réponse à ce besoin, nous étions intéressés par la synthèse de deux familles de biomolécules: les **β -énaminones** et les **sulfamidophosphonates**.

Les β -énaminones sont des intermédiaires clés importantes dans la synthèse organique et qui ont été largement utilisés dans la chimie médicinale. Ces composés sont employés comme substrats de départ appropriés pour le développement d'une diversité de molécules biologiquement actives [11]. Les énamines sont des syntons polyvalents en raison de leur promptitude à l'attaque électrophile et nucléophile [12]. Elles sont considérées comme des traitements prometteurs en raison de leurs effets anticonvulsivant [13], anti-inflammatoire [14], anticancéreux [15], antibactérien [16] et cytogénétiques [17] dont le système conjugué de la fonction énamine est considéré comme un groupe fonctionnel important dans les médicaments [18].

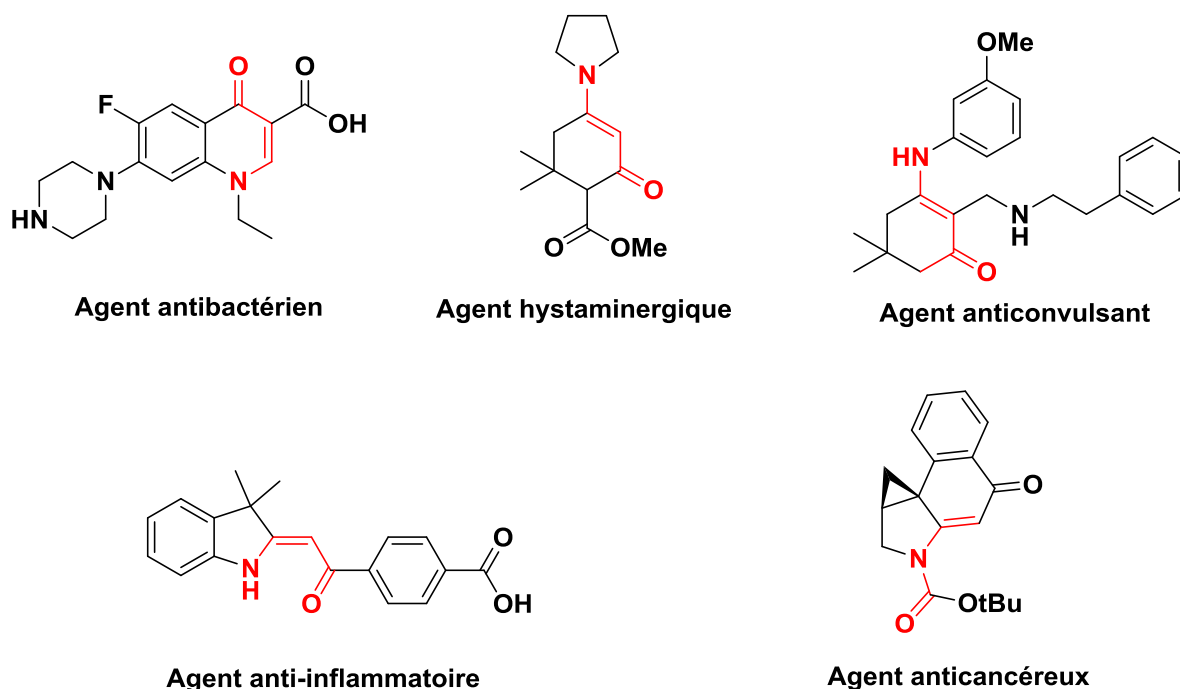
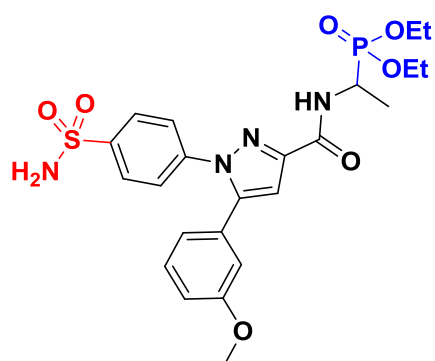


Figure 2. Exemples d'énaminones présentant des propriétés thérapeutiques.

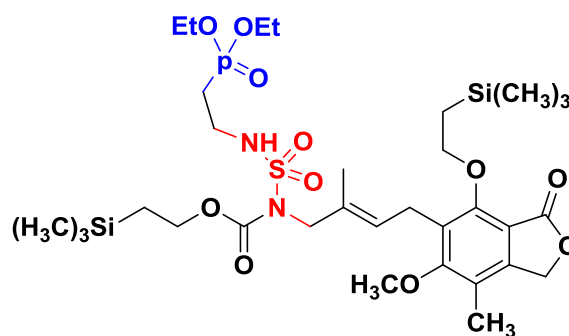
D'un autre côté, il existe deux autres familles qui représentent des classes très importantes de composés dans la chimie organique et médicinale; les sulfonamides et les phosphonates [19-26].

En effet, la fonctionnalité des sulfonamides constitue le motif structural d'une variété de médicaments et de composés bioactifs dotés d'activités antibactériennes [27], antitumorales [28], anti-inflammatoires [29], hypoglycémiques [30], antipsychotiques [31], et inhibitrice de la protéase [21]. Ainsi que le groupe fonctionnel des phosphonates présente un large spectre d'activité biologique et de composés bioactifs.

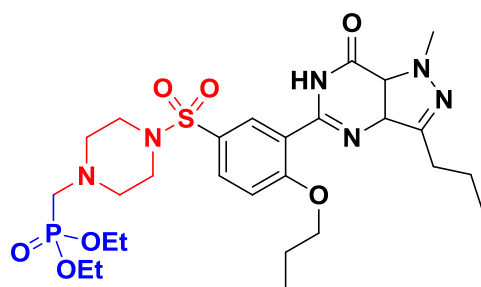
La combinaison de deux pharmacophores tels que le sulfonamide et le phosphonate a vu un regain d'intérêt la dernière décennie pour la synthèse des sulfamidophosphonates. Ces derniers présentent une classe importante de composés organophosphorés qui jouent un rôle primordial dans la chimie pharmaceutique. En raison de leurs propriétés intéressantes, ces molécules possèdent divers activités biologiques importantes, dont certaines ont été employés comme inhibiteur de la phosphodiesterase PDE5 *in vitro* [32], inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase PTP1B [33], anticancéreux [34], antiviraux et anti-inflammatoire [35], ainsi que comme insecticides [36].



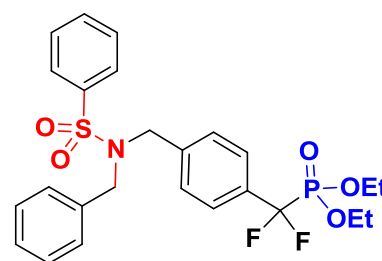
Agent anticancéreux



Agent anti-inflammatoire



Inhibiteur de la PDE5



Inhibiteur de la PTP1B

Figure 3. Exemples de sulfamidophosphonates présentant des propriétés thérapeutiques.

Dans ce contexte, nous avons préparé ces deux familles par des méthodes vertes. Le développement du concept de la chimie verte dans le but d'apporter des améliorations dans les procédés chimiques de manière écologique et économique incite les chercheurs à revoir leurs techniques traditionnelles et à les remplacer par d'autres méthodes plus performantes, rapides et respectueuses à l'environnement. L'emploi des solvants verts non toxiques, l'utilisation des catalyseurs et l'activation par ultrason ont la possibilité d'optimiser plusieurs facteurs.

Les sulfamidophosphonates que nous avons préparés ont été utilisés comme des ligands dans la synthèse de nouveaux complexes dans le but d'élaborer de nouveaux composés organométalliques possédant des propriétés physiques intéressantes et multiples.

Des efforts considérables ont été dédiés à l'étude des complexes de coordination des phosphonates, non seulement pour leurs propriétés utilitaires et leurs applications dans les domaines magnétiques, optiques, électroniques, catalytiques et industriels [37]; mais également pour leurs applications biomédicales comme le développement des complexes à base de métaux afin d'améliorer l'efficacité et de réduire les effets secondaires graves des

médicaments anticancéreux [38-39]. Il est considéré que les propriétés antitumorales des complexes sont affectées par la nature des composés (ligands) liés aux ions métalliques.

A cet égard, nous sommes intéressés à explorer l'influence de l'interaction des ions métalliques avec les sulfamidophosphonates sur leur activité biologique. Dans notre étude, nous avons choisi l'ion Cu(II) comme exemple d'ions métalliques de transition.

Pour valoriser nos molécules et confirmer les résultats chimiques et biologiques obtenus, une étude théorique a été réalisée sur les molécules synthétisées tels que le docking moléculaire et la théorie de la fonctionnelle de la densité « DFT ».

Ce modeste manuscrit se divise en deux grandes parties:

La première partie concerne la bibliographie et elle se compose de quatre chapitres :

Le premier chapitre est dédié à une étude bibliographique sur les β -énaminones, en exposant leur intérêt pharmacologique, ainsi que les méthodes d'accès à ces composés.

Dans **le deuxième chapitre**, nous avons consacré nos recherches sur la synthèse des α -aminophosphonates et des sulfamidophosphonates, leurs intérêts biologiques, ainsi que leurs méthodes de synthèse décrites dans la littérature.

Le troisième chapitre, concerne les techniques de la chimie verte utilisées dans différentes réactions organiques, le développement des ultrasons et les micro-ondes et leurs applications ont été présentées dans ce chapitre.

Le quatrième chapitre présente les diverses applications des complexes de coordination, ainsi que des généralités sur la classification des ligands

La seconde partie comporte deux chapitres;

Tous les résultats de nos travaux concernant les méthodes de synthèse des β -énaminones et des sulfamidophosphonates. Ainsi que la complexation des ligands phosphonate synthétisés et les différentes études théoriques sera discutés et interprété dans **le cinquième chapitre**.

Le sixième chapitre qui est le dernier volet de ce travail rassemble les protocoles expérimentaux des synthèses effectuées et la caractérisation des molécules préparées.

Le manuscrit se termine par une conclusion générale, des perspectives et une annexe qui regroupe les travaux publiés.

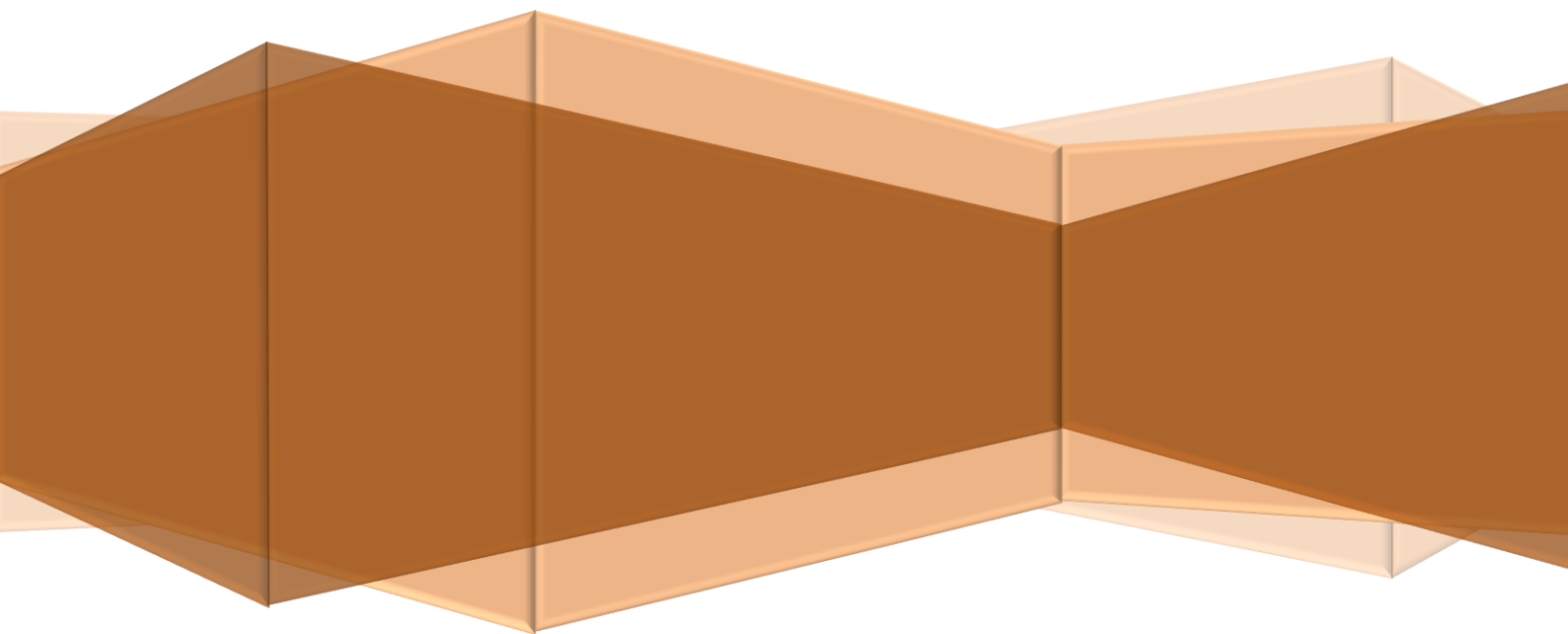
Références bibliographique

- [1] Matthews, H.K.; Bertoli, C.; de Bruin, R.A.M. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2022**, 23 (1), 74–88.
- [2] Hanahan, D. *Cancer Discov.*, **2022**, 12 (1), 31–46.
- [3] Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Parkin, D.M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray F. *Int. J. Cancer.*, **2021**, 149 (4), 778–789.
- [4] Gou, Y.; Wang, J.; Chen, S.F.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Zhang, W.; Yang, F. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 123, 354–364
- [5] Shi, J.; Kantoff, P.W.; Wooster, R.; Farokhzad, O.C. *Nat. Rev. Cancer.*, **2016**, 17, 20–37.
- [6] Mou, Q.; Ma, Y.; Zhu, X.; Yan, D. *J. Controlled Release.*, **2016**, 230, 34–44.
- [7] Desai, A.; Scheckel, C.; Jensen, C.J.; Orme, J.; Williams, C.; Shah, N.; Leventakos, K.; Adjei, A.A. *JAMA Netw. Open.*, **2022**, E2144923.
- [8] Peng, L.; Wang, Z.; Stebbing, J.; Yu, Z. *Curr. Opin. Oncol.*, **2022**, 34 (1), 89–94.
- [9] Xu, M.; Peng, R.; Min, Q.; Hui, S.; Chen, X.; Yang, G.; Qin S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, 114748.
- [10] Ziggrossi, A.; Hong, L.K.; Ekyalongo, R.C.; Cruz-Alvarez, C.; Gornick, E.; Diamond A.M.; I. Kastrati. *Oncogene*. **2022**, 41 (9), 1263–1268.
- [11] a) Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A.J.; *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 461–491. b) Elassar, A.-Z.A.; El-Khair, A.A. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8463–8480. c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2629–2632. d) Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 372–374. e) Goutham, K.; Ashok Kumar, D.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Narender, R.; Karunakar, G.V. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (21), 11162–11168.
- [12] Elassar A.-Z.A.; El-Khair, A.A. *Tetrahedron*, **2003**, 59(43), 8463–8480.
- [13] Kase, Y.; Saita, M.; Takahama, K.; Masaki, K.; Miyata, T. *Jpn. J. Pharmacol.* **1974**, 24, 86.
- [14] Dannhardt, G.; Bauer, A.; Nowe, U.; *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 256–263.
- [15] Boger, D.L.; Ishizaki, T.; Wyoski, J.R.J.; Munk, S.A.; Kitos, P.A.; Suntornwat, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6461–6463.
- [16] The 4-Quinolones; Anti Bacterial Agents *in vitro*; Crumplin, G.C.? Ed.; Springer. London. **1990**.
- [17] De Vreese, R.; Grootaert, C.; D'hoore, S.; Theppawong, A.; Van Damme, S.; Van Bogaert, M.; Van Camp, J.; D'hooghe, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 123, 727–736.
- [18] Simoni, D.; Rizzi, M.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Marchetti, J.P.; Invidiata, F.; Labbozzetta, M.; Poma, P.; Carina, V.; Notarbartolo, M.; Alaimo, A.; D'Alessandro, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 845.
- [19] Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C.T. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 925–953.
- [20] Das, T.C.; Quadri, S.A.; Farooqui, M.; *Chem. Biol. Interact.*, **2018**, 8, 194–204.
- [21] Supuran, C.T.; Casini, A.; Scozzafava, A.; *Med. Res. Rev.*, **2003**, 5, 535–558.

Introduction générale

- [22] Supuran, C.T.; Innocenti, A.; Mastrolorenzo, A.; Scozzafava, A.; *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2004**, 4, 189-200.
- [23] Knox, C.; Law, V.; Jewison, T.; Liu, P.; Ly, S.; Frolkis, A.; Pon, A.; Banco, K.; Mak, C.; Neveu, V.; Djoumbou, Y.; Eisner, R.; Guo, A.C.; Wishart, D.S. *Nuclei Acids Res.*, **2011**, 39, 1035-1041.
- [24] Chen, L.; Ao, Z.; Jayappa, K.D.; Kobinger, G.; Liu, S.; Wu, G.; Wainberg, M.A.; Yao, X. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2013**, 57, 3547-3554.
- [25] Kołaczek, A.; Fusiarz, I.; Ławecka, J.; Branowska, D.; *Chemik*, **2014**, 68, 620-628.
- [26] Ajeet, A.K. Kumar, M.A. *Am. J. Pharmaco. Sci.*, **2015**, 3, 18-24.
- [27] Drew J. *Science*, **2000**, 287, 1960–1964.
- [28] Supuran C.T. *IDrugs* **2002**, 5, 1075–1079.
- [29] Kennedy J. F., Thorley M.: *Pharmaceutical Substances*, 3rd ed., Kleeman A., Engel J., Kutscher B., Reichert D.: Thieme: Stuttgart, **1999**.
- [30] Boyd A.E. *Diabetes*, **1988**, 37, 847–850.
- [31] Diouf, O.; Depreux, P.; Lesieur, D.; Poupaert, J.H.; Caignard, D.H. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 715.
- [32] Kim, D.K.; Young, J.; Lee, H.; Park, J.; Minh Thai, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2099–2103.
- [33] Holmes, C.P.; Li, X.; Pan, Y.; Xu, C.; Bhandari, A.; Moody, C.M.; Miguel, J.A.; Ferla, S.W.; De Francisco, M.N.; Frederick, B.T.; Zhou, S.; Macher, N.; Jang, L.; Irvine, J.D; Grove J.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4336–4341.
- [34] Zhang, B.; Hu, X.T.; Gu, J.; Yang, Y.S.; Duan, Y.T.; Zhu, H.L. *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104390-104400.
- [35] Watkins, W.J.; Cho, A. Preparation of Phosphonate Derivatives of Mycophenolic Acid as Anticancer, Antiviral and Anti-Inflammatory Agents. WO2006047661, 4 May **2006**.
- [36] Timmler, H.; Wegler, R.; Unterstenhafer, G. Procédé de Fabrication de Dérivés Phosphorylés de Sulfonyle Urethanes. FR1,403,523A, 18 June **1965**.
- [37] Etaiw, S.E.D.H.; El-Bendary, M.M. *Polyhedron*, **2015**, 87, 383-389.
- [38] Tusek-Bozic, L. *Curr. Med. Chem.*, **2013**, 20, 2096–2117.
- [39] Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 815–862.

Chapitre I
Les énaminones



Généralité sur les énaminones

L'intérêt des énaminones pour la chimie n'a cessé de croître ces dernières années et a fait l'objet de plusieurs publications [1]. Les énaminones sont des énamines de composés β -dicarbonyles qui sont généralement d'origine synthétique et facile à obtenir [2]. Ils sont connus sous le nom d'amides vinylogènes (**Figure I.1**) et consistent en un système conjugué d'un groupe amino lié par une double liaison à un groupe carbonyle. Les énaminones ont été largement utilisés dans la synthèse organique comme précurseurs d'une grande variété de composés biologiquement actifs [3, 4]. Ils sont efficaces comme blocs de construction dans la synthèse des composés acycliques, aromatiques et hétérocycliques, tels que les indoles, la tétrahydropyridine, la tétrahydropyrimidine, les carbazoles, les quinoléines, les acridines ou les phénanthridines.

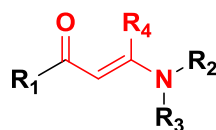


Figure I.1. Structure générale des énaminones.

Le motif énaminone peut adopter trois différentes formes tautomères : une forme énol-imine, une forme céto-imine et une céto-énamine, comme il est indiqué dans la **Figure I.2**.

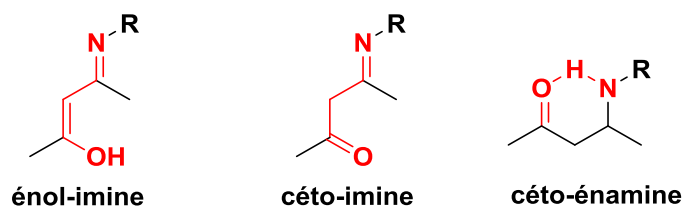


Figure I.2. Formes tautomères du motif énaminone.

I.1. Activités biologiques des énaminones

Il a été démontré dans la littérature que les analogues contenant le motif énaminone offrent une efficacité dans une grande variété de classes de médicaments, parmi les exemples présentés, nous citons :

I.1.1. Enaminones comme agents antibactériens

De nouveaux analogues d'énaminones acycliques liées aux aminophénols à substitution méthyle ont été explorés par *Cindric et al.* [5] pour leur activités antibactériennes et

cytotoxiques, en utilisant un simple réarrangement structurel des groupes hydroxyle et méthyle.

Les composés présentés dans la **Figure 1.3** ont été testés contre les cellules **THP-1** et **HepG2** pour la cytotoxicité et l'activité antibactérienne contre quatre souches courantes (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Moraxella catarrhalis*). Les données de cytotoxicité pour les six énaminones ont montré des valeurs **IC₅₀** supérieures à 100 mM dans les deux cellules, ce qui montre que les énaminones ne nuisent pas aux cellules.

Une analyse a révélé que le fait d'avoir un groupe hydroxyle en position para par rapport au groupe méthyle sur le cycle aromatique améliore l'activité antibactérienne. Cette découverte confirme également qu'un groupe hydroxyle doit être en position 2 par rapport à l'énaminone, car une activité antibactérienne plus faible est observée dans les composés **I.3** et **I.6** qui possèdent un groupe hydroxyle en position 4 par rapport à l'énaminone. Cette étude conclut que la modification de la structure des énaminones avec les groupes aromatiques correctement substitués pourrait améliorer les activités antibactériennes de cette classe d'énaminones.

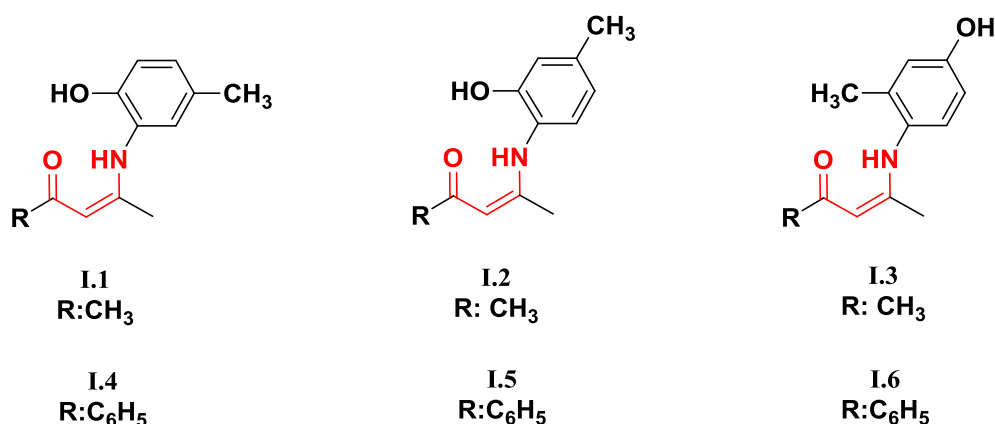


Figure I.3. Enaminones à activité antibactérienne.

I.1.2. Enaminones comme agents anti-inflammatoires et analgésiques

Kumar et al. [6] ont utilisé une stratégie de conception de médicaments basée sur la cible pour étudier les activités inhibitrices de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) de nouveaux analogues d'énaminones cycliques (**Figure I.4**). Les médicaments qui agissent sur cette cible en inhibant son effet possèdent des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques comme le célécoxib et le rofécoxib.

Le motif énaminone cyclique a été identifié comme un nouvel échafaudage pour l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2 avec des activités anti-inflammatoires et analgésiques. Trois

composés **I.7**, **I.8** et **I.9** ont principalement inhibé la COX-2 avec un indice de sélectivité de 74.09, 19.45 et 108.68, respectivement, et ont été évalués pour leur activité anti-inflammatoire *in vivo* dans un test d'œdème de patte de rat induit par la carraghénane. L'activité anti-inflammatoire de **I.7** était comparable à celle du célécoxib à la dose de 12,5 mg/kg. Cependant, les composés **I.8** et **I.9** étaient plus efficaces en comparant au célécoxib aux doses de 12,5 mg/kg et 25 mg/kg et présentaient également une activité anti-inflammatoire comparable à celle du **Diclofénac**[®].

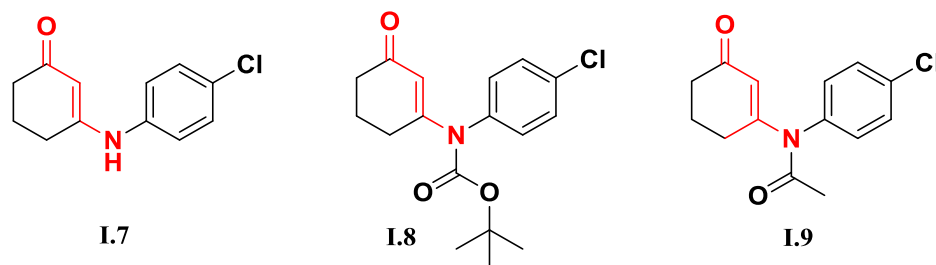


Figure I.4. Enaminones à activité anti-inflammatoire.

I.1.3. Enaminones comme agents Antituberculeux

L'acide (+)-usnique est un produit du métabolisme secondaire des lichens qui montre un large éventail de propriétés biologiques. Intéressés par ces activités pharmacologiques et pour exploiter leur potentiel, *Bangalore et al.* [7] ont décrit la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles conjugués à l'acide usnique énaminone pour la bioévaluation des activités antituberculeuses et antibactériennes. Un aperçu des résultats du test montre que la plupart des nouveaux usnic-enaminone triazoles sont actifs au-dessus d'une concentration de 10 mM. Parmi les composés synthétisés, le dérivé de saccharine à groupement *O*-sulfobenzimidinyle **I.10** (**Figure I.5**) s'est avéré être l'analogue le plus actif, inhibant le *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) H37R à une valeur de CMI de 2,5 μ M légèrement meilleure que l'**Isoniazide**[®] avec une valeur de CMI 2,9 mM.

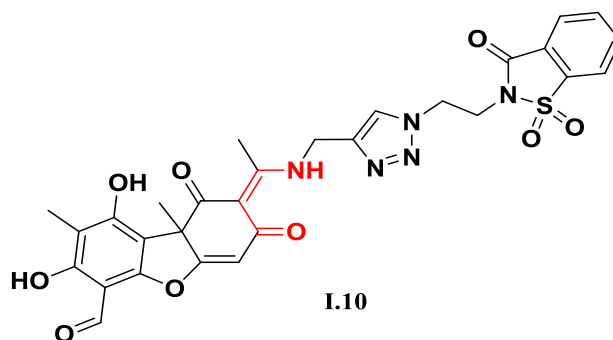


Figure I.5. Enaminone à activité antituberculeuse.

I.1.4. Enaminones comme agents anticancéreux

Une nouvelle classe d'agents anticancéreux potentiels de dérivés de thiouréido-benzènesulfonamide portant le motif énaminone a été conçu et synthétisée par *Ghorab et al.* [8] qui agissent sur le récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR2). Cette conception était basée sur l'utilisation du pharmacophore de deux inhibiteurs courants du VEGFR2; **Sorafénib**[®] et **Sunitinib**[®] pour créer de nouveaux analogues, qui ont été testés pour leurs activités antitumorales et anticancéreuses.

L'évaluation des composés synthétisés contre les cellules de carcinome hépatocellulaire HEPG2 *in vitro* a montré que les composés **I.11** et **I.12** (**Figure I.6**) substitués du groupe ester se sont deux agents anticancéreux les plus actifs avec des valeurs **IC**₅₀ respectivement 0,12 mM et 0,29 mM par rapport au **Sorafénib**[®] (**IC**₅₀=1,06 mM) qui est le médicament de référence.

Ces composés ont été évalués pour leur capacité inhibitrice *in vitro* de l'enzyme VEGFR2 kinase. La capacité de radiosensibilisation des composés les plus prometteurs a été étudiée, ce qui a montré une augmentation de l'effet de destruction cellulaire du rayonnement après combinaison avec les composés synthétisés qui a révélé une **IC**₅₀ abaissée de près de 50 %.

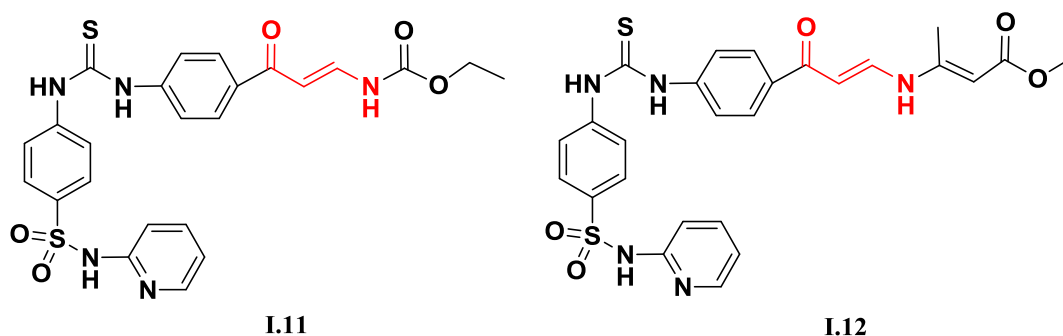


Figure I.6. Enaminones à activité anticancéreuse.

I.1.5. Enaminones comme agents Anticonvulsivants

Malgré les progrès réalisés pour la découverte de nouveaux médicaments antiépileptiques, l'épilepsie reste un besoin médical non satisfait. Une série d'énaminone trifluorométhylés a été synthétisée par *Apraku et al.* [9] et testée pour leur activité anticonvulsivante à l'aide d'un test de saisie par électrochoc maximal (MES); d'un test sous-cutané de pentylène-tétrazole (scPTZ) et d'un test de neurotoxicité. Parmi les composés testés la 3-(4-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzylamino)-5 (trifluorométhyl)cyclohex-2-énone **I.13** (**Figure I.7**) a montré

une DE_{50} de 23,47 mg/kg, lorsqu'elle est administrée par voie orale à des rats, et le composé 3-(4-chlorophénylamino)-5-(trifluorométhyl)cyclohex-2-énone **I.14**, a présenté une DE_{50} de 62,39 mg/kg. Alors que dans les mêmes conditions, la carbamazépine commerciale a montré une DE_{50} de 28,20 mg/kg. Aucune neurotoxicité n'a été observée jusqu'à une dose de 300 mg/kg pour tous les composés testés. Le groupe fluoré sur le cycle benzénique, permettra aux analogues de conserver une activité anticonvulsivante, avec une meilleure efficacité et peu ou pas de neurotoxicité.

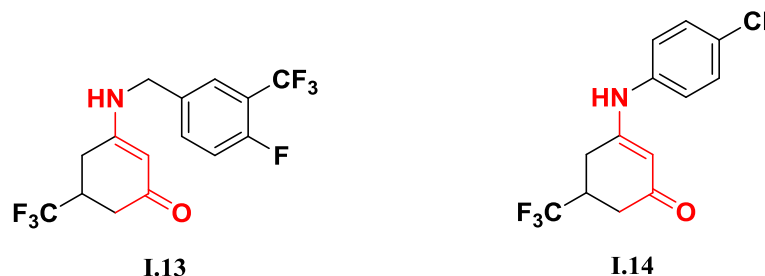


Figure I.7. Énaminones trifluorométhylés à activité anticonvulsivante.

I.2. Méthodes de synthèse des énaminones

I.2.1. Synthèse d'énaminones par micro-onde

Contrairement aux méthodes conventionnelles qui utilisent un chauffage classique dont l'inconvénient d'être lent, une autre méthode verte de synthèse plus avantageuse à cause de sa rapidité, facilité et sa simplicité à mettre en œuvre, en utilisant des irradiations aux micro-ondes pour préparer l'énaminone *N*-substituée **I.17** [10] par addition d'amines primaires **I.16** sur le 1,3-dicétone **I.15** en absence du solvant et du catalyseur (Schéma I.1).

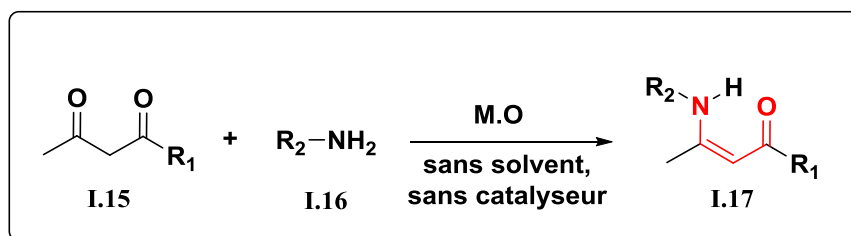


Schéma I.1. Synthèse d'énaminone par micro-onde.

I.2.2. Synthèse d'énaminones par ultrason

Un protocole efficace et simple de synthèse des β -énaminones et des β -énamino-esters **I.18** à l'aide d'oxyde de nickel sous sonication par ultrasons a été développé par Shendage *et al* [11].

La sonication par ultrasons déclenche la formation d'énaminones à partir d'un dicarbone et une amine primaire dans des conditions douces pendant 20 min. L'oxyde de nickel s'est avéré être un catalyseur efficace, hétérogène, stable à l'humidité, robuste et recyclable.

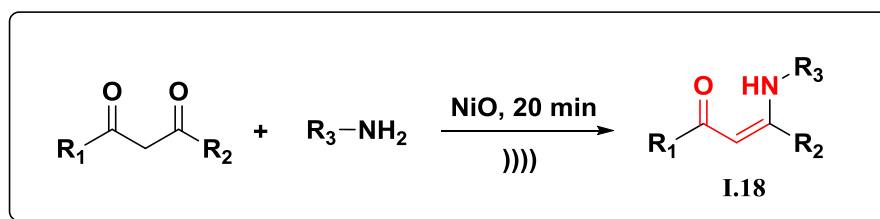


Schéma I.2. Synthèse d'énaminones par ultrason.

I.2.3. Synthèse d'énaminones à partir de réactif de Gold

Schuppe *et al.* [12] ont développés une série d'énaminones (I.21a-i) à partir d'acétophénone I.19 et une variété de réactif de Gold (I.20 a-i) en présence de *t*-BuOLi dans le THF (Schéma I.3). Les dérivés sont obtenus de bons rendements.

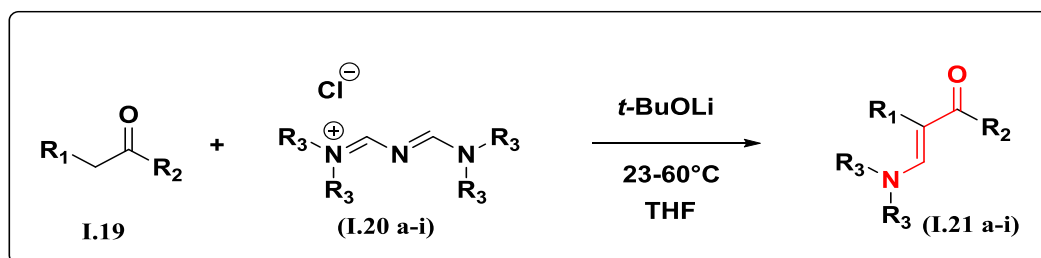


Schéma I.3. Synthèse d'énaminones à partir de réactifs de Gold.

I.2.4. Synthèse d'énaminones par protocole électrocatalytique

Un protocole électrocatalytique respectueux de l'environnement a été rapporté par Kong *et al.* [13] pour la synthèse d'énaminones I.24 à partir d'une acylation électrochimiquement décarboxylative des azotures de vinyle I.22 avec des α -céto-acides I.23 sous électrolyse à courant constant sous 3,0 mA dans un mélange de solvants de CH₃CN et H₂O en présence de l'iodure de tertbutylammonium (*n*-Bu₄NI) comme un double rôle de catalyseur redox à 40 °C (Schéma 1.4).

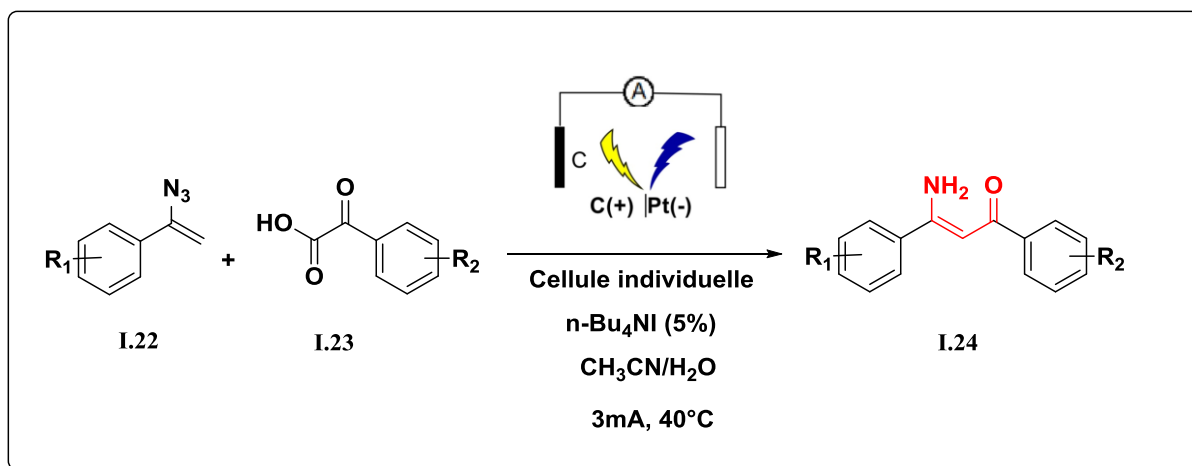


Schéma I.4. Synthèse d'énaminones par protocole électrocatalytique.

I.2.5. A partir de 5-trifluorométhyl-dicétone

Une Méthode synthétique simple a été développée par *Apraku et Okoro* [9] pour la synthèse de dérivés de phénylamino-énaminone **I.27** (Schéma I.5) par la condensation de trifluorométhyl-dicétone **I.25** avec un phénylamine substituée **I.26** en présence de l'acide paratoluènesulfonique et de l'acide acétique à reflux pendant 4h.

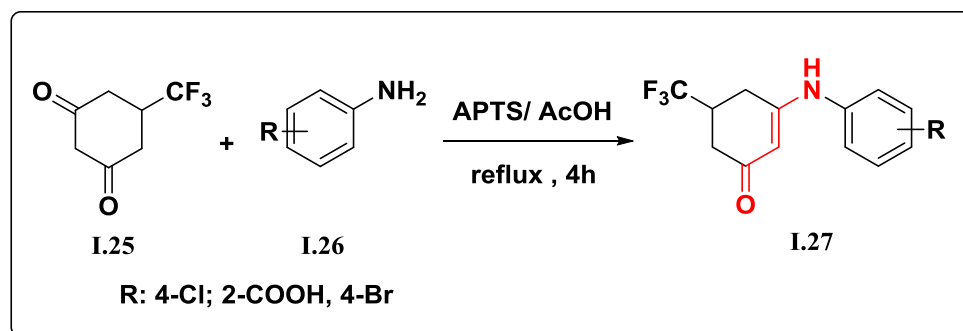


Schéma I.5. Synthèse de phénylamino-énaminone.

I.2.6. A partir de réactif de Togni

Wang et al. [14] ont décrit une oxyamination formelle catalysée par le sulfure de cuivre et le phénanthroline à partir d'alcènes **I.28** avec des amines **1.30** et le réactif de Togni **I.29** dans l'acétonitrile en utilisant l'oxygène moléculaire qui a été développé pour la première fois, offrant une simple méthode performante pour la synthèse d'une gamme de divers amino- α -oxokétène **I.31**.

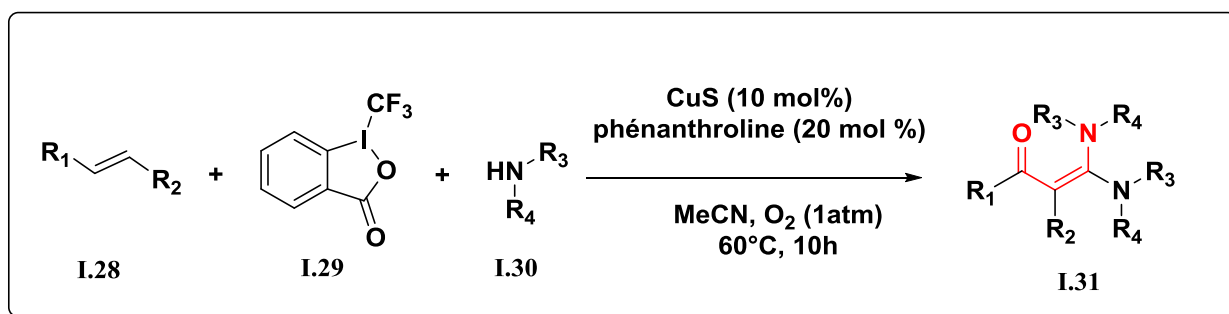


Schéma I.6. Synthèse d'énaminones à partir de réactif de Togni.

I.3. Réactivité des énaminones

La réactivité du système énaminone peut être attribuée à une combinaison de la nucléophilie délocalisée des énamines et de l'électrophilie délocalisée des énonés. Cette combinaison unique crée un système conjuguais «push-pull», où le substituant amine cède la densité d'électron, et le substituant carbonyle l'accepte, leur polyvalence en tant qu'intermédiaires synthétiques fournit un excellent échafaudage pour la synthèse organique [15-16].

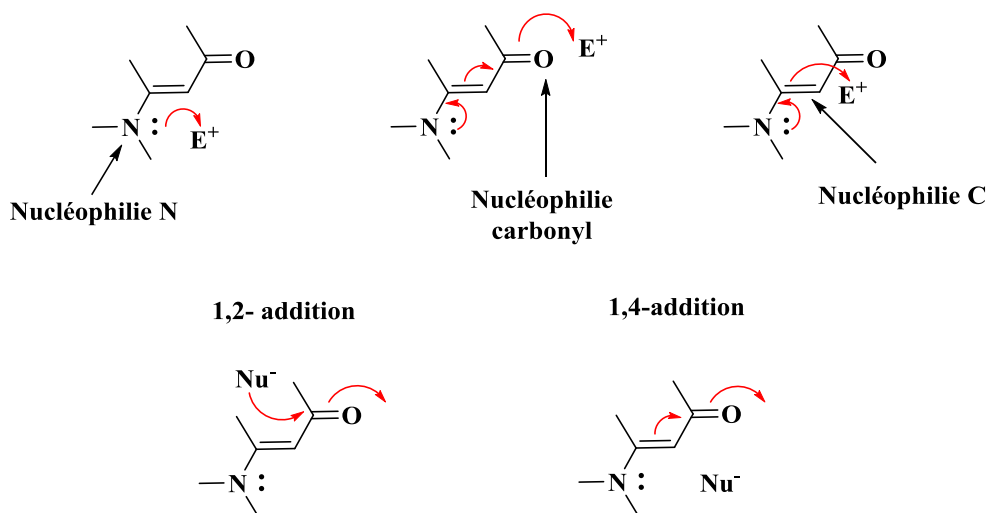


Figure I.8. Sites réactifs du système énaminone.

I.3.1. Synthèse de quinoléines-2,5-diones à partir des énaminones

Chen et Liang [17] ont rapporté la synthèse de quinoléines-2,5-diones **I.34** à partir des énaminones dérivées de cyclohexane-1,3-dione **I.32** et les azlactones oléfiniques **I.33** via une catalyse par transfert de phase en utilisant le TBAB. Cette réaction de Michael/ammonolyse permet d'accéder rapidement à des composés architecturalement complexes et diverses portant

un groupe amide secondaire en position C-3 avec des rendements modérés à excellents (53–94 %) (Schéma I.7).

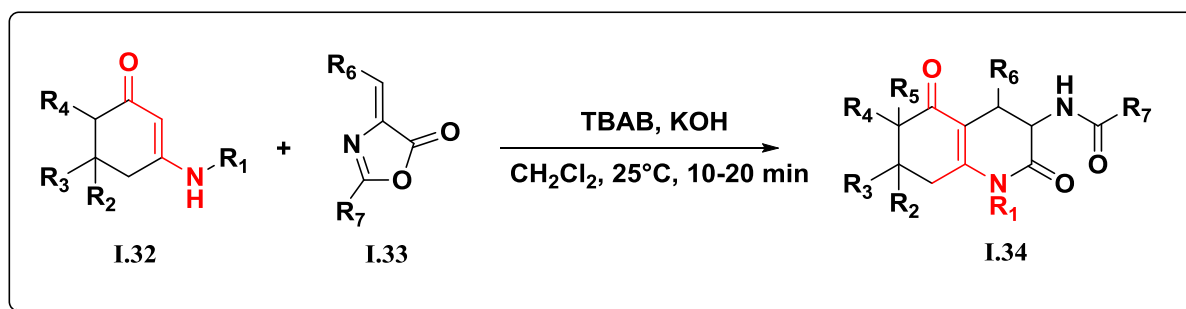


Schéma I.7. Synthèse de quinoléines-2,5-diones.

I.3.2. Synthèse des indolizines à partir de pyridyl-énaminones

Une méthode régiosélective a été élaborée par *Zhang et al.* [18] pour la synthèse de dérivés d'indolizine **I.37** par la réaction de pyridyl-énaminones **I.35** et de thiophénols/thioalcools **I.36** dans des conditions douces en présence de Tf₂O et de DABCO dans l'acétonitrile (Schéma I.8). Divers dérivés d'indolizine riches en électrons ont été obtenus avec un rendement allant jusqu'à 94% via l'addition sélective de 1,4 de triflate de vinyle iminium cyclisation/aromatisation en tandem, ce qui a permis la construction simultanée de liaison C – N et C – S.

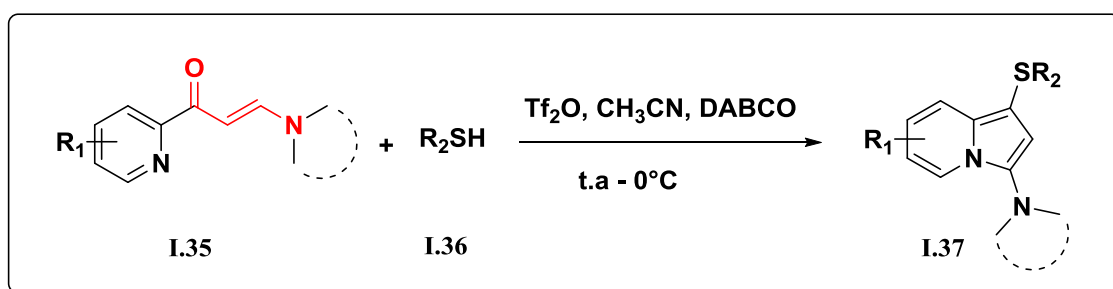


Schéma I.8. Synthèse des indolizines.

I.3.3. Synthèse des phénoxy-énaminone

Une réaction de couplage croisé hautement efficace favorisée par le 1,3-dibromo 5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH) a été développée par *Duan et al.* [19] entre les énaminones **I.38** et les phénols **I.39** (Schéma I.9). Cette méthode offre un accès direct à une large gamme d'aminophénoxyalcènes (phénoxy-énaminone) **I.40** dans des conditions douces. Les principales caractéristiques avantageuses de cette méthode comprennent une large portée de substrat et une bonne tolérance de groupe fonctionnel, une simplicité opérationnelle et des matériaux de départ facilement disponibles.

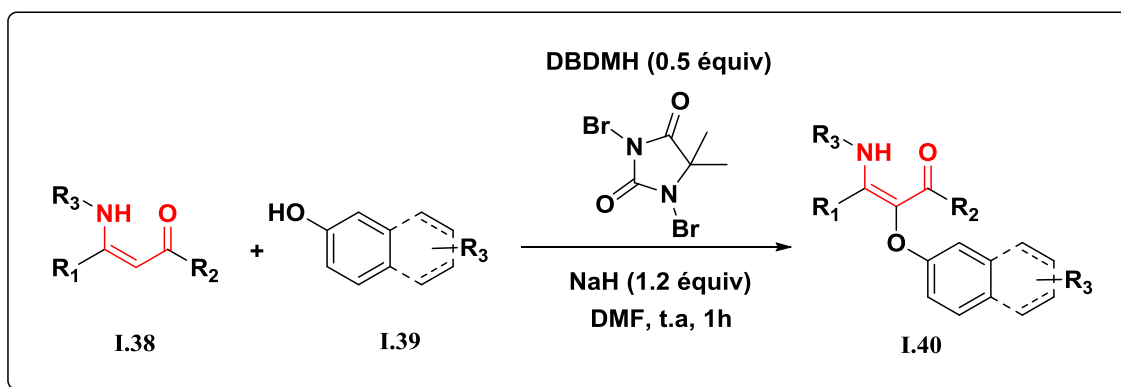


Schéma I.9. Synthèse des phénoxy-énaminone.

Conclusion

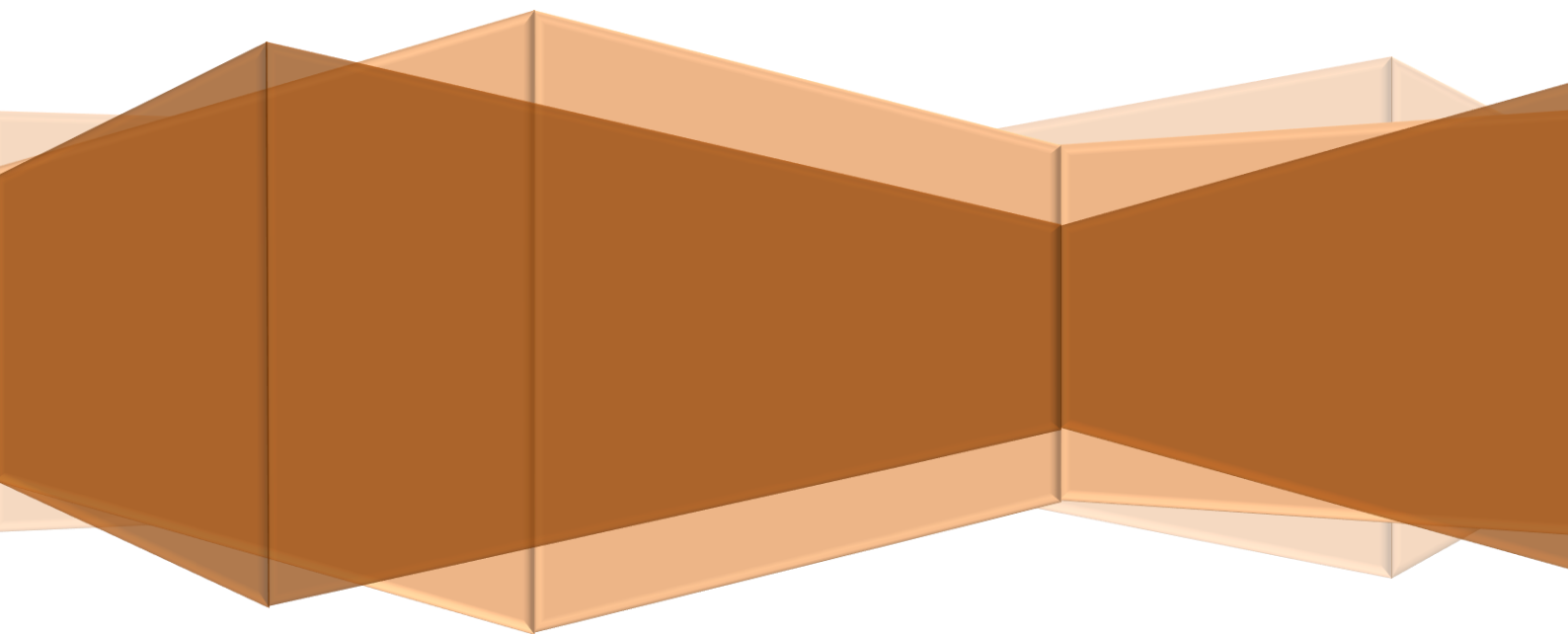
Dans ce chapitre nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les énaminones dans lequel nous nous sommes basés sur leur grande variété d'activités pharmacologiques en fonction de leurs structures. Nous avons aussi montré les différents modes de synthèses de ces molécules, ainsi que leurs réactivités chimiques.

Références bibliographiques

- [1] Amaye, I.J.; Haywood, R.D.; Mandzo, E.M.; Wirick, J.J.; Jackson-Ayotunde, P.L. *Tetrahedron*, **2021**, 83, 131984-131998.
- [2] Kascheres, C. *Braz. J. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 945-969.
- [3] Khodairy, A. *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 612-621.
- [4] Nagaraju, V.; Purnachander, D.; RaoMangina, N.S.V.M.; Suresh, S.; Sridhar, B.; Karunakar, G.V. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 3011-3023.
- [5] Cindric, M.; Rubcic, M.; Hrenar, T.; Pisk, J.; Cvijanovic, D.; Lovric, J.; Vrdoljak, V. *J. Mol. Struct.*, **2018**, 1154, 636-642.
- [6] Kumar, R.; Saha, N.; Purohit, P.; Garg, S.K.; Seth, K.; Meena, V.S.; Dubey, S.; Dave, K.; Goyal, R.; Sharma, S.S.; Banerjee, U.C.; Chakraborti, A.K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 182, 111601-111652.
- [7] Bangalore, P.K.; Vagolu, S.K.; Bollikanda, R.K.; Veeragoni, D.K.; Choudante, P.C.; Misra, S.; Sriram, D.; Sridhar, B.; Kantevari S. *J. Nat. Prod.*, **2020**, 83, 1, 26-35.
- [8] Ghorab, M.M.; Ragab, F.A.; Heiba, H.I.; El-Gazzar, M.G.; El-Gazzar, M.G.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 1464-1470.
- [9] Apraku, J.; Okoro, C.O. *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, 27, 161-166.
- [10] Andrade, C.K.Z.; Barreto, A.F.S.; Silva, W.A. *ARKIVOC.*, **2008**, 7, 226-232.
- [11] Shendage, S.S.; Nagarkar, J.M. *Curr. Chem. Lett.*, **2013**, 2, 145-152.
- [12] Schuppe, A.W.; Cabrera, J.M.; McGeoch, C.L.B.; Newhouse, T.R. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 3643-3651.
- [13] Kong, X.; Liu, Y.; Lin, L.; Chen, Q.; Xu, B. *Green chem.*, **2019**, 21, 3796-3801.
- [14] Wang, L.; Qi, C.; Guo, T.; Jiang, H. *Org. Lett.*, **2019**, 21, 2223-2226.
- [15] Bhat, M.; Al-Omar, M.; Naglah, A.; Khan, A. *J. Chem.*, **2019**, 2019, 1-10.
- [16] Lukashenko, A.V.; Osipov, D.V.; Osyanin, V.A.; Klimochkin, Y.N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2016**, 52, 1817-1821.
- [17] Chen, L.; Liang, W. *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20, 3201-3210.
- [18] Zhang, C.; Wang, W.; Zhu, X.; Chen, L.; Luo, H.; Guo, M.; Liu, D.; Liu, F.; Zhang, H.; Li, Q.; Lin, J. *Org. Lett.*, **2023**, 25, 1192-1197.
- [19] Duan, X.; Liu, K.; Meng, Z.; Guo, Y.; Li, H.; Liu, N.; Qu, W.; Duan, X.; Ma, J. *Tetrahedron Lett.*, **2022**, 107, 154111.

Chapitre II

Les aminophosphonates & les sulfamidophosphonates



Généralités sur les phosphonates

Les phosphonates sont des composés organiques de la famille des organophosphorés pentavalents contenant le groupement $\text{C-PO}(\text{OR})_2$, où R peut représenter un alkyle ou un aryle (**Figure II.1**). Ce sont à l'origine des dérivés de l'acide phosphonique H_3PO_4 [1]. Ils ont été découverts pour la première fois en 1865 par le chimiste russe Nikolai Alexandrovitch Menshutkin [2]. Ces composés possèdent des propriétés intéressantes liées à leur capacité à piéger les ions métalliques. Dans les phosphonates la liaison (P-O) est remplacée par la liaison (C-P), cela permet d'accéder à des composés actifs, plus stables et lipophiles ce qui les rend résistants à l'hydrolyse par les phosphatases.

Les phosphonates ont une faible toxicité et sont facilement solubles dans l'eau, et ils sont non volatils et peu solubles dans les solvants organiques.

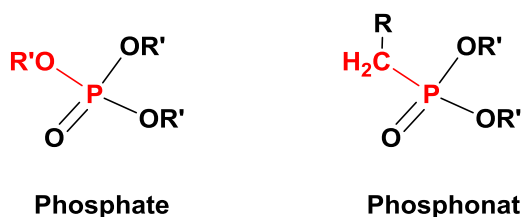


Figure II.1. Structure générale des phosphonates.

II.1. α -Aminophosphonates

Les composés α -aminophosphonates et les acides α -aminophosphoniques représentent une classe spécifique de phosphonates aux propriétés uniques qui forment des analogues structuraux avec les acides α -aminés [3], dans lequel le groupe carboxyle $-\text{COOH}$ est remplacé par l'acide phosphonique $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ (**Figures II.2**). La présence d'atomes d'azote dans les α -aminophosphonates augmente leur capacité à chélater les métaux et à former des complexes stables.



Figure II.2. Structures générales d'acide aminé et son analogue phosphonique.

En tant qu'analogues d'acides aminés, ils ont été très bien considérés dans le domaine de la chimie médicinale en raison de leurs activités biologiques potentielles [4,5].

II. 1.1. Activités pharmacologiques des α -aminophosphonates

Au cours des dernières années, plusieurs dérivés d' α -aminophosphonate ont démontré une grande efficacité thérapeutique dans le traitement de nombreuses maladies. Parmi les exemples décrits dans la littérature, nous citons :

II.1.1.1. α -Aminophosphonates comme agents anticancéreux

Gundluru *et al.* [6] ont développé de nouveaux dérivés de thiazolyl α -aminophosphonate (**Figure II.3**) par une réaction d'un aldéhyde avec diverses arylamines et le diéthyle phosphite catalysée par le β -CD-SO₃H. Les composés synthétisés ont été criblés pour évaluer leur activité anticancéreuse contre le cancer du sein (**MCF-7** et **MDA-MB-231**), de la prostate (**DU-145**), du foie (**HepG2**) et les lignées cellulaires cancéreuses *HeLa* avec le dosage de la sulfarodamine-B (SRB). Les composés **II.3**, **II.4** et **II.5** ont montré une bonne activité anticancéreuse avec des valeurs **IC₅₀** meilleures par rapport à celle du médicament standard **Adriamycin**[®] dont le composé **II.4** (R= 4-NO₂) exerce un pourcentage d'inhibition extrêmement plus élevé. Grâce à la fixation aux cibles *in silico*, l'activité anticancéreuse des composés conçus s'est révélé en empêchant l'ADN topoisomérase II et la tubuline polymérase. La stratégie de conception fournit une base pour évaluer cette classe de molécules pour leur activité anticancéreuse et également être utilisée pour justifier la conception et la synthèse d'une nouvelle bibliothèque de composés pour l'activité anticancéreuse.

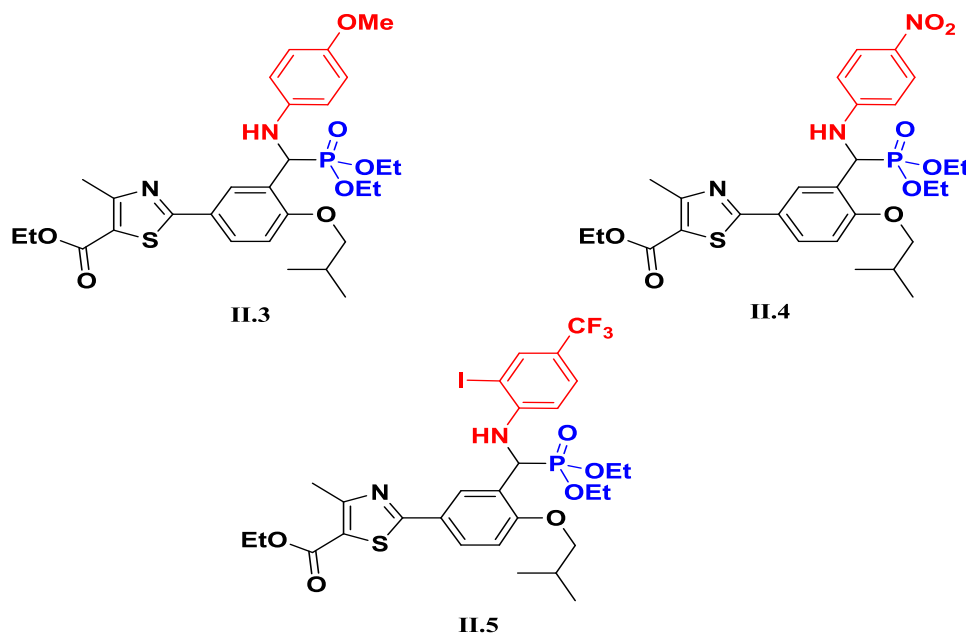
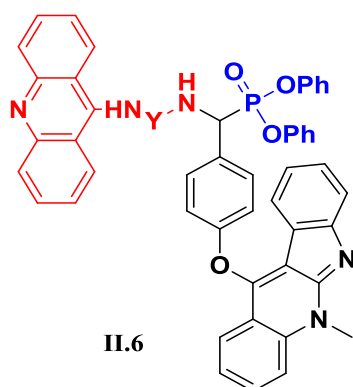


Figure II.3. Structures d' α -aminophosphonates à activité anticancéreuse.

II.1.1.2. α -aminophosphonates comme agents antiproliférative

Une synthèse de nouveaux α -aminophosphonates dérivé de Neocryptolepine a été démontrée par *Ahmed et al.* [7] dont l'activité antiproliférative de tous ces dérivés synthétisés a été évaluée contre les lignées de cellules cancéreuses humaines **HCT-116**, **MCF-7**, **HepG2** et **A549**. Les résultats examinés ont prouvé que la plupart des composés rapportés sont puissants, en particulier l'hybride **II.6a** qui a montré l'activité la plus élevée contre les lignées cellulaires cancéreuses **MCF-7**, **HepG2** et **A549** avec IC_{50} 8,2, 23,1 et 19,4 μ M, respectivement. Cette activité est significativement plus élevée que la **Doxorubicine**[®] médicament standard. De plus, le composé **II.6f** (Y= (CH₂)₃N(CH₂)₄(CH₂)₃) a montré l'activité la plus puissante contre la lignée cellulaire cancéreuse **HCT-116** avec une IC_{50} de 2,4 μ M supérieure au référent (IC_{50} = 10,90 μ M) (**Figure II.4**).



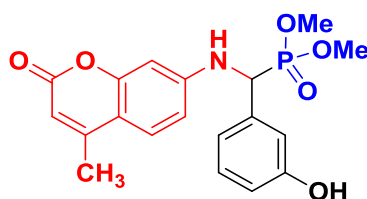
Y: a[0], b[(CH₂)₂], c[(CH₂)₃], d[(CH₂)₂NH(CH₂)₂], e[(CH₂)₃NH(CH₂)₃], f[(CH₂)₃N(CH₂)₄(CH₂)₃]

Figure II.4. Structure d' α -aminophosphonate à activité antiproliférative.

II.1.1.3. α -aminophosphonates comme agents antibactériens

Des aminophosphonates de coumarine uniques en tant que nouveaux agents antibactériens ont été conçus et synthétisés par *Yang et al.* [8] pour lutter contre la résistance bactérienne sévère. L'évaluation de la bioactivité a identifié que le 3-hydroxyphényl aminophosphonate **II.7** (**Figure II.5**) à faible activité hémolytique présentait non seulement un excellent pouvoir d'inhibition contre *Staphylococcus aureus* à faible concentration (0,5 μ g/mL) *in vitro*, mais aussi un pouvoir antibactérien considérable *in vivo*. De plus, la combinaison médicamenteuse de ce composé avec la **Norfloxacin**[®] pourrait améliorer l'efficacité antibactérienne. Des explorations mécanistes ont montré que cette molécule était capable de détruire l'intégrité de la membrane cellulaire, ce qui entraînait une fuite de protéines et une inhibition du

métabolisme et elle pourrait aussi s'intercaler dans la paire de bases d'ADN pour entraver la fonction biologique normale.



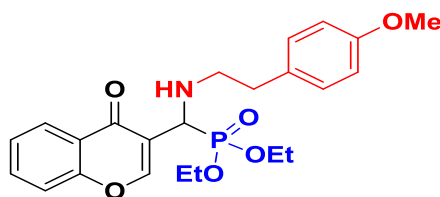
II.7

Figure II.5. Structure d' α -aminophosphonate à activité antibactérienne.

II.1.1.4. α -Aminophosphonates comme inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La maladie d'Alzheimer (MA) est associée à un dysfonctionnement progressif de l'accumulation de β -amyloïde et des neurones cholinergiques entraînant une perte de mémoire, des troubles du langage, une diminution des capacités intellectuelles et des troubles cognitifs irréversibles.

Une série de nouveaux composés d' α -aminophosphonates dérivés de chromone a été synthétisés et évalués pour leurs activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE) par *Shaikh et al.* [9] dont la lipase pancréatique porcine a été utilisée comme catalyseur. L'activité inhibitrice contre l'AChE variait entre 0,103 et 5,781 μ M, tandis que pour la BuChE, les activités variaient entre 8,619 et 18,789 μ M. Les résultats montrent que parmi les divers composés synthétisés, la plus forte inhibition de l'AChE a été trouvée pour les composés contenant des analogues d'amines aliphatiques, tandis que dans le cas de BuChE, les amines aromatiques ont démontré une activité supérieure par rapport aux amines aliphatiques. Le composé **II.8** s'est avéré être l'inhibiteur le plus puissant de l'AChE avec une valeur IC_{50} de $0,103 \pm 0,24 \mu$ M et a inhibé l'AChE par inhibition de type mixte (**Figure II.6**). Il était deux fois plus puissant que la **Tacrine**[®], 35 fois plus puissant que la **Galantamine**[®] et 50 fois plus puissant que la **Rivastigmine**[®].



II.8

Figure II.6. α -aminophosphonate à activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.

II.1.1.5. α -Aminophosphonates comme agents antiviraux (TMV)

Le virus de la mosaïque du TABAC (TMV) est l'un des virus végétaux les plus étudiés qui peut provoquer une déformation et un rabougrissement des feuilles, des fleurs et des fruits des plantes infectées.

Une série d' α -aminophosphonates de dérivés hydrazone a été synthétisée et évaluée pour ses activités antivirales par *Tian et al.* [10]. Ces composés ont montrés de bons résultats, qui étaient similaire à ceux témoins de la **Ningnannycin**[®] et de la **Dufulin**[®]. Le composé **II.9** substitué par le groupement (2-OH, 5-CH₃) sur les cycles benzéniques a présenté une excellente activité contre le TMV, avec des valeurs de 65,1 % d'activité curative, 74,3 % d'activité protectrice et 94,3 % d'activité d'inactivation, significativement supérieures à celles du médicament référent (**Figure II.7**).

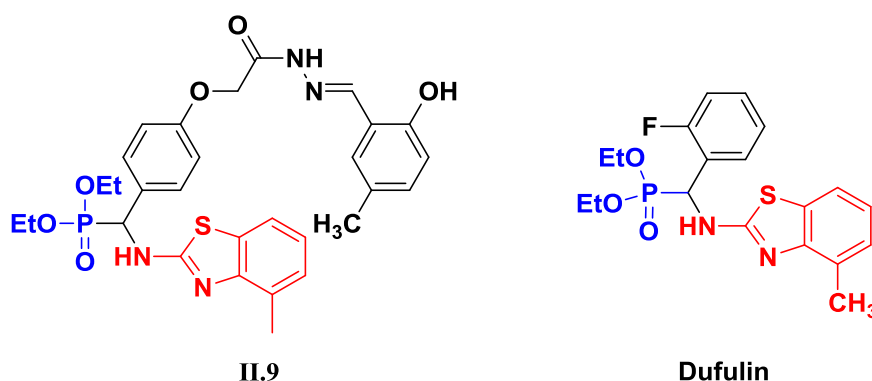


Figure II.7. Structures d' α -aminophosphonates à activité antivirale (anti-TMV).

II.1.2. Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates

II.1.2.1. Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de Kabachnik-Fields, aussi appelée condensation de phospho-Mannich, est l'une des voies de synthèse classiques la plus répandues pour les aminophosphonates et ses dérivés (**Schéma II.1**). Cette réaction révolutionnaire a été rapportée pour la première fois en 1952, lorsque Kabachnik et Medved [11] et Fields [12] ont proposé indépendamment une réaction à trois composants en une seule étape entre une amine **II.10**, un composé carbonyle **II.11** et un composé hydrophosphoryle **II.12** pour donner des α -aminophosphonates **II.13** [13].

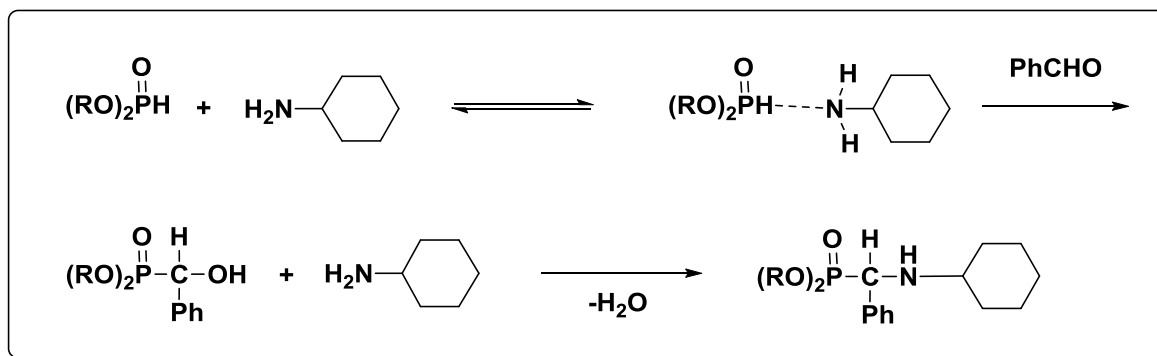


Schéma II.3. Mécanisme d' α -hydroxyphosphonate proposé par Kabachnik-Fields.

Bien que la réaction Kabachnik-Fields est un travail de pionnier en synthèse organique, la plupart de ces réactions ont réussi en utilisant des catalyseurs ou des solvants en quantités stœchiométriques. Ou plutôt, des contributions limitées ont été apportées à la synthèse sans catalyseur.

II.1.2.2. Réaction de Pudovik

La réaction de Pudovik connue sous le nom d'aza-Pudovik est l'une des voies les plus polyvalentes pour la formation de liaisons carbone-phosphore (Schéma II.4) et implique l'ajout de composés contenant une liaison P-H labile avec des systèmes insaturés (alcènes, alcynes, carbonyles, imines) [17,18].

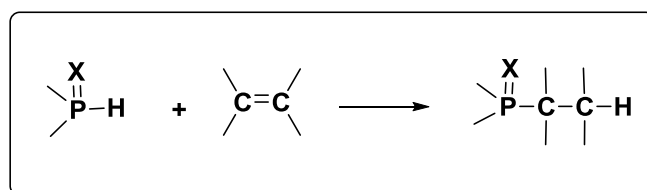


Schéma II.4. Réaction de Pudovik.

Des dérivés α -aminophosphonates ont été préparés par cette réaction, à partir des imines, tandis que les bases de Schiff aliphatiques sont assez rarement utilisées [19,20]. Des synthèses asymétriques de dérivés α -aminophosphonates ont également été décrites en appliquant des matières premières chirales ou des catalyseurs chiraux. De nombreux exemples et revues sont décrits dans la littérature.

Des dérivés de quinine chiraux ont également été utilisés comme catalyseurs dans l'hydrophosnylation asymétrique d'imines aromatiques II.14. Les α -aminophosphonates souhaité II.15 ont été obtenus avec d'excellents rendements (93–99%) et valeurs ee (91–99%) après la réaction à température ambiante pendant 12 h (Schéma II.5) [21]

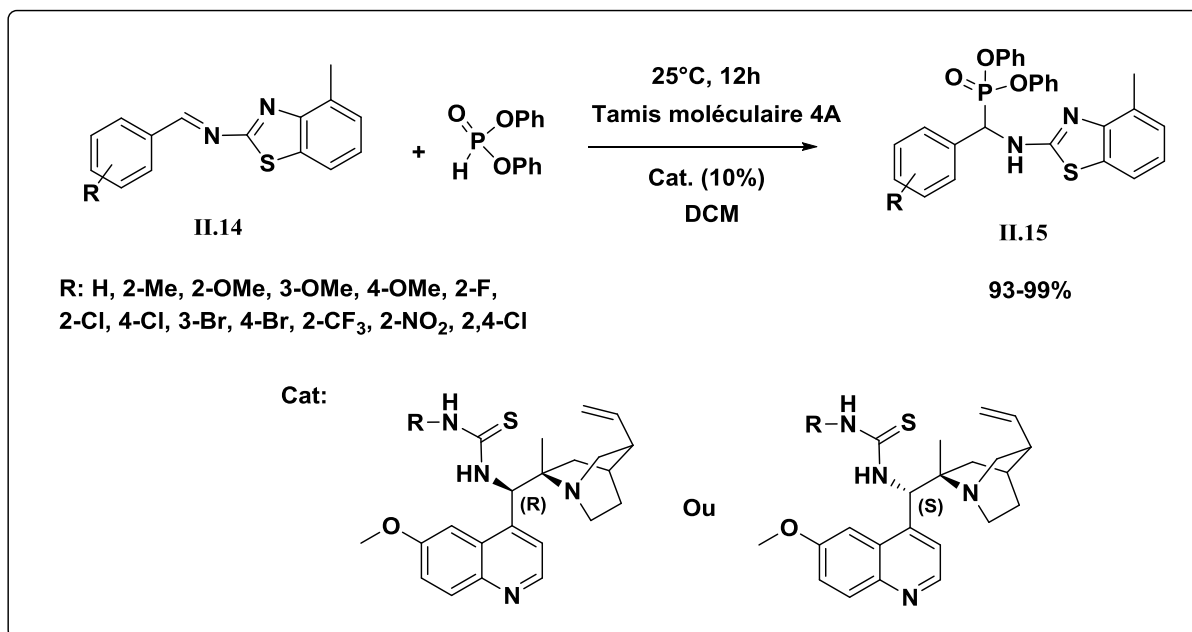


Schéma II.5. Hydrophosphonylation asymétrique d'imines aromatiques catalysée par des dérivés de quinine chiraux.

II.1.2.3. Synthèse assistée par des ultrasons

Dans le cadre de la préparation de molécules bioactives en utilisant des méthodes vertes Bahadi *et al.* [22] ont suggéré une approche pour la synthèse de nouveaux dérivés d'aminophosphonate II.19 par une réaction « one-pot » selon la méthode de Kabachnik-Fields. La réaction consiste à faire réagir un aminophénol II.16, une variété d'aldéhyde II.17 et la triéthylphosphite II.18, en absence de tout solvant ou catalyseur dans un bain à ultrasons à température ambiante, les produits attendus sont obtenus avec de bons rendements compris entre 72 et 93% (Schéma II.6).

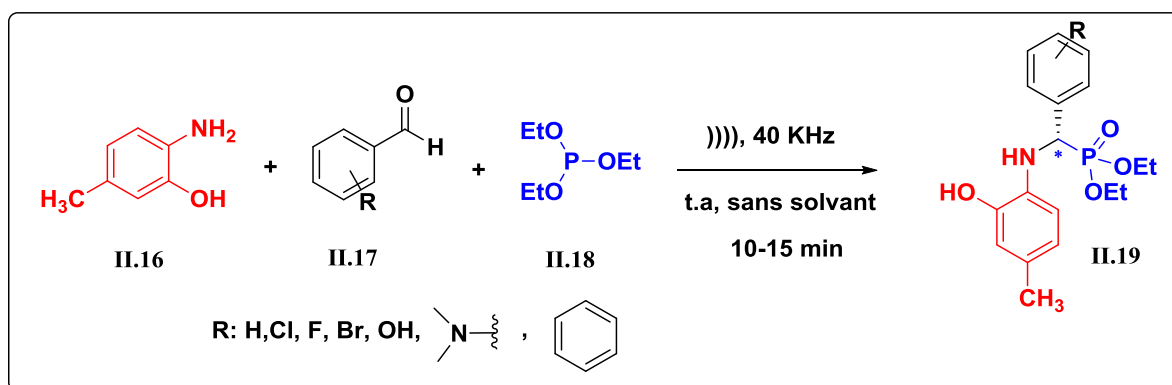


Schéma II.6. Synthèse d' α -aminophosphonates sous ultrasons.

II.1.2.4. Réaction assistée par Micro-onde

Rajkoomar *et al.* [23] ont décrit une série d' α -aminophosphonate **II.23** à partir de 2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde **II.20**, des divers anilines substitués **II.21**, et de diéthyl phosphite **II.22** dans le THF sous irradiations micro-ondes pendant 20 min (schéma II.7). La concentration du catalyseur et l'effet de différents solvants ont été examiné aussi au cours de ce travail. Un rendement élevé (85-96 %) a été obtenu lorsque la quantité optimale du catalyseur est de (0.000172 mol).

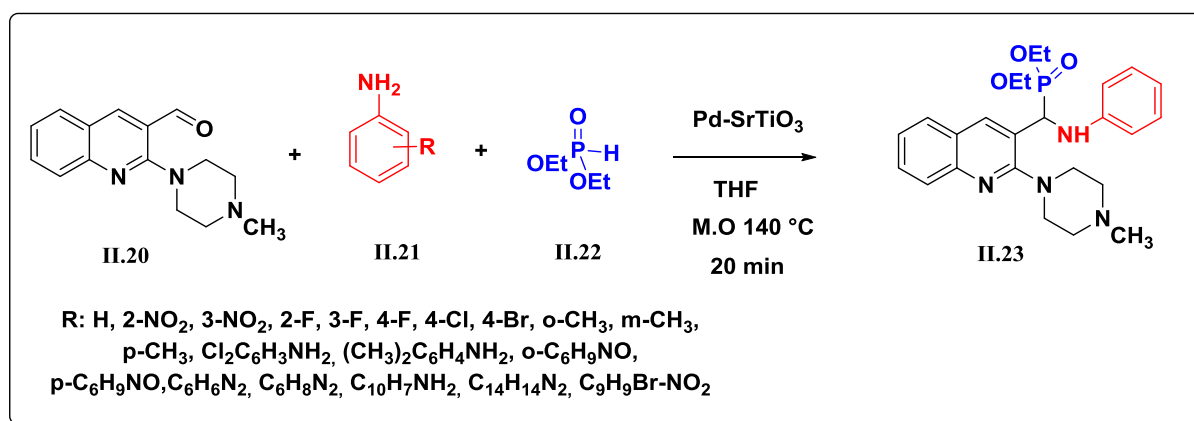
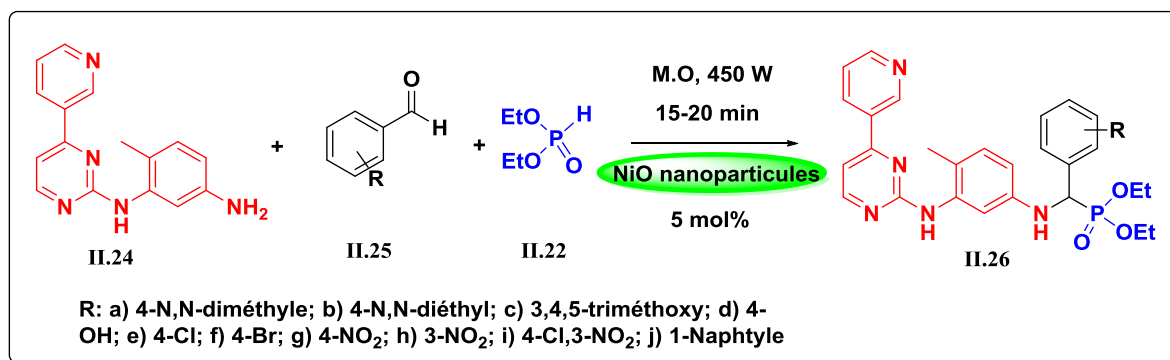


Schéma II.7. Synthèse d' α -aminophosphonates sous micro-ondes.

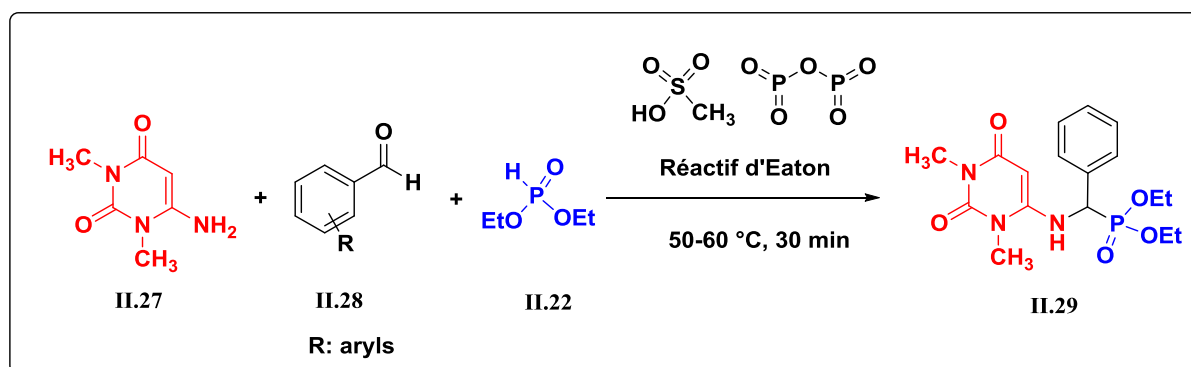
II.1.2.5. Synthèse d' α -aminophosphonates en présence des nanoparticules

La synthèse d'une série de nouveaux dérivés α -aminophosphonates **II.26** de l'intermédiaire Imatinib a été réalisée par Aita *et al.* [24] via la réaction de Kabachnik-Field à trois composants en une seule étape par la condensation de *N*-(5-amino-2-méthyl phényl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine amine **II.24** avec des aldéhydes aromatiques substitués appropriés **II.25** et de diéthyl phosphite **II.22** sous irradiation micro-ondes et dans des conditions sans solvant en utilisant des nanoparticules de NiO comme catalyseur réutilisable et hétérogène. (Schéma II.8). Cette réaction a été effectuée dans les mêmes conditions en prenant des nanocatalyseurs comme les nanoparticules de TiO₂, ZnO, MgO et NiO. Les nanoparticules de NiO ont bien prosélytisé la réaction en donnant un rendement élevé (90-96%).

Schéma II.8. Synthèse d' α -aminophosphonates en présence des nanoparticules NiO.

II.1.2.6. Synthèse d' α -aminophosphonate en présence du réactif d'Eaton

Rasool *et al.* [25] ont synthétisé une nouvelle série d' α -aminophosphonates **II.29** avec d'excellents rendements (78 à 95%) par une réaction à trois composants en une seule étape *via* la réaction de Kabachnik–Fields à partir de 6-amino 1, 3-diméthyluracile **II.27**, des aldéhydes aromatiques **II.28** et le diéthyle phosphite **II.22** en utilisant le réactif d'Eaton (pentoxyde de phosphore dans l'acide méthanesulfonique) comme un catalyseur respectueux de l'environnement (Schéma II.9).

Schéma II.9. Synthèse d' α -aminophosphonate en présence de réactif d'Eaton.

II.2. Les sulfamidophosphonates

Les sulfonamides sont des structures chimiques organiques dans lesquelles un groupe sulfonyle est lié à un groupe amine ($-\text{SO}_2\text{-NR}_1\text{R}_2$) et ont été caractérisés pour la première fois en 1932 comme agent antibactérien synthétique par le chimiste allemand Gerhard Domagk [26]. En raison de leur action biologique immense, les sulfonamides jouent un rôle primordial en chimie médicinale et en chimie organique.

Les sulfamidophosphonates font partie d'une classe spécifique de composés organophosphorés, qui se distingue par la présence d'un motif sulfonamide et d'un groupe phosphonate. En effet l'association de deux pharmacophores dans la même structure fait encore aujourd'hui l'objet de recherches dans le domaine médical [27].

II.2.1. Activité biologique des sulfamidophosphonates

II.2.1.1. Sulfamidophosphonates comme agents antituberculeux

La tuberculose (TB) est la principale cause de décès dans le monde due à une infection bactérienne. La rareté des médicaments efficaces pour traiter la maladie et les problèmes aggravés dus au développement de la résistance aux traitements thérapeutiques disponibles et à la synergie TB-VIH poussent les chimistes médicaux à rechercher de nouveaux chémotypes anti-Mtb. De nouveaux sulfonamidophosphonates (II.30-II.32) ont été identifiés comme nouveau chémotype anti-Mtb par *Bahgat et al.* [28] et évalués pour l'activité anti-TB contre Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rv. Les composés les plus actifs non cytotoxiques pour les lignées cellulaires RAW 264.7 se sont avérés avoir des valeurs de CMI entre 1,56 $\mu\text{g/mL}$ et 3,125 $\mu\text{g/mL}$ plus puissante que le médicament standard **Pyrazinamide**[®] (CMI de 6,25 $\mu\text{g/mL}$) (Figure II.8).

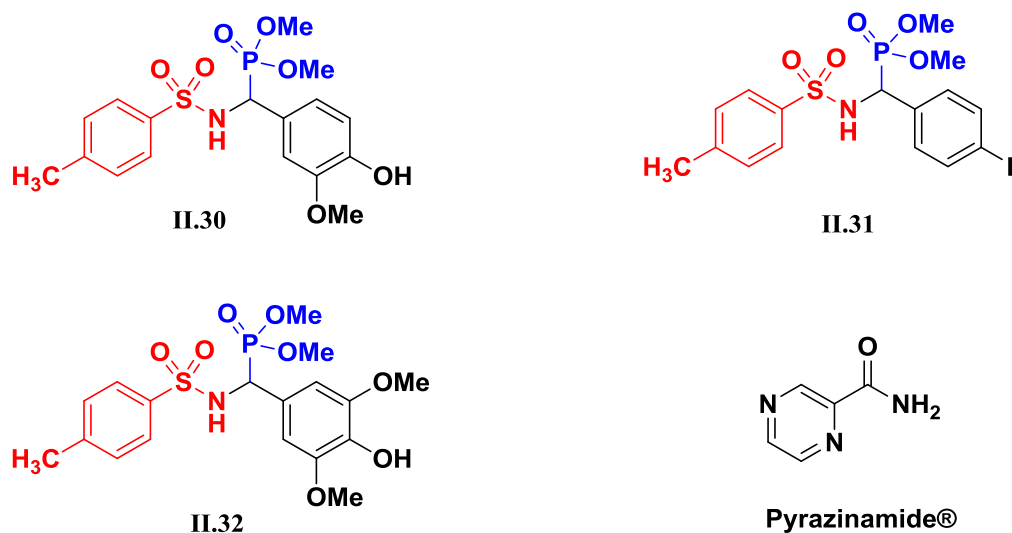


Figure II.8. Structures des sulfamidophosphonates à activité antituberculeuse.

II.2.1.2. Sulfamidophosphonates comme agents antibactériens

Bazine et al. [29] ont développés de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates contenant le motif quinoline ou quinolone, ces composés ont été évalués *in vitro* pour leur activité antibactérienne contre les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922 et

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853) et Gram positif (*Staphylococcus aureus* ATCC 27923), en plus de trois souches cliniques (*E. coli* 1, *P. aeruginosa* 1 et *S. aureus* 1).

La plupart des composés ont montré des activités inhibitrices plus puissantes contre toutes les souches bactériennes testées par rapport à la référence **Sulfaméthoxazole**[®] avec une faible valeur de concentration minimale inhibitrice (CMI) allant de 0,125 à 8 $\mu\text{g/ml}$.

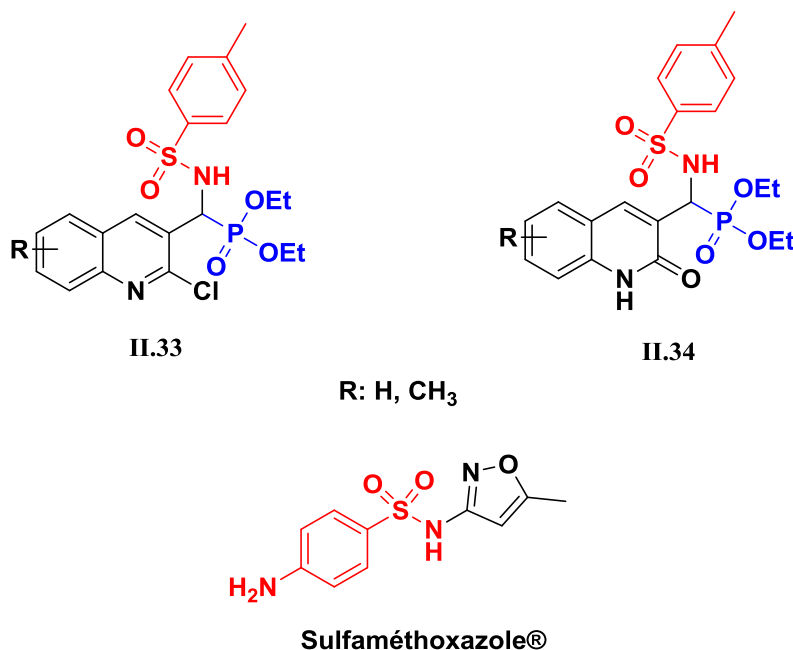


Figure II.9. Structures des sulfamidophosphonates à activité antibactérienne.

II.2.2. Méthode de synthèse de sulfamidophosphonates

II.2.2.1. Réaction assistée par ultrason

Guerfi et al. [30] ont préparés une nouvelle série de sulfamidophosphonates **II.37** via la réaction de Kabachnik-Fields. La synthèse consiste à faire réagir le *N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide **II.35**, divers aldéhydes aromatiques **II.36** et le triéthyle phosphite **II.18** sans solvant et à température ambiante sous irradiations ultrasoniques. Les produits résultants ont été obtenus avec des rendements élevés après 30-60 min.

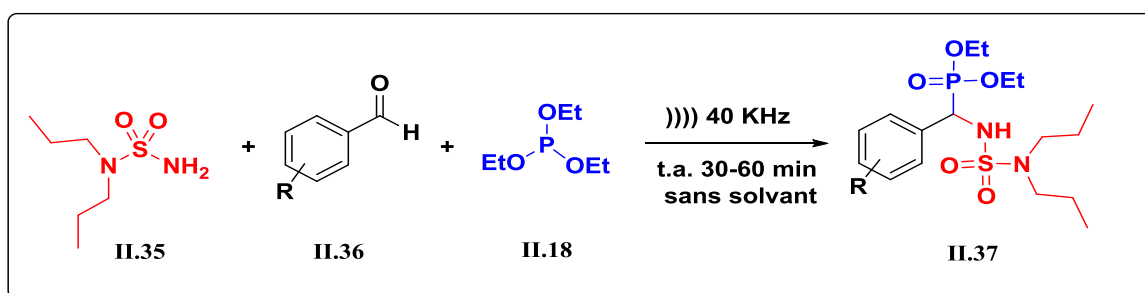


Schéma II.10. Synthèse de sulfamidophosphonates sous ultrason.

Une série de nouveaux dérivés sulfamidophosphonates contenant le motif quinoléine ou quinolone (**II.41-II.42**) a été conçue et synthétisée par *Bazine et al.* [29] (Schéma) via la réaction de Kabachnik-Fields à partir de quinoline/quinolone carbaldéhyde (**II.38-II.39**), sulfonamide **II.40** et le triéthylphosphite **II.18** en présence de liquide ionique acétate de triéthylammonium sous irradiation ultrasonique. Les composés ont été obtenus avec de bons rendements

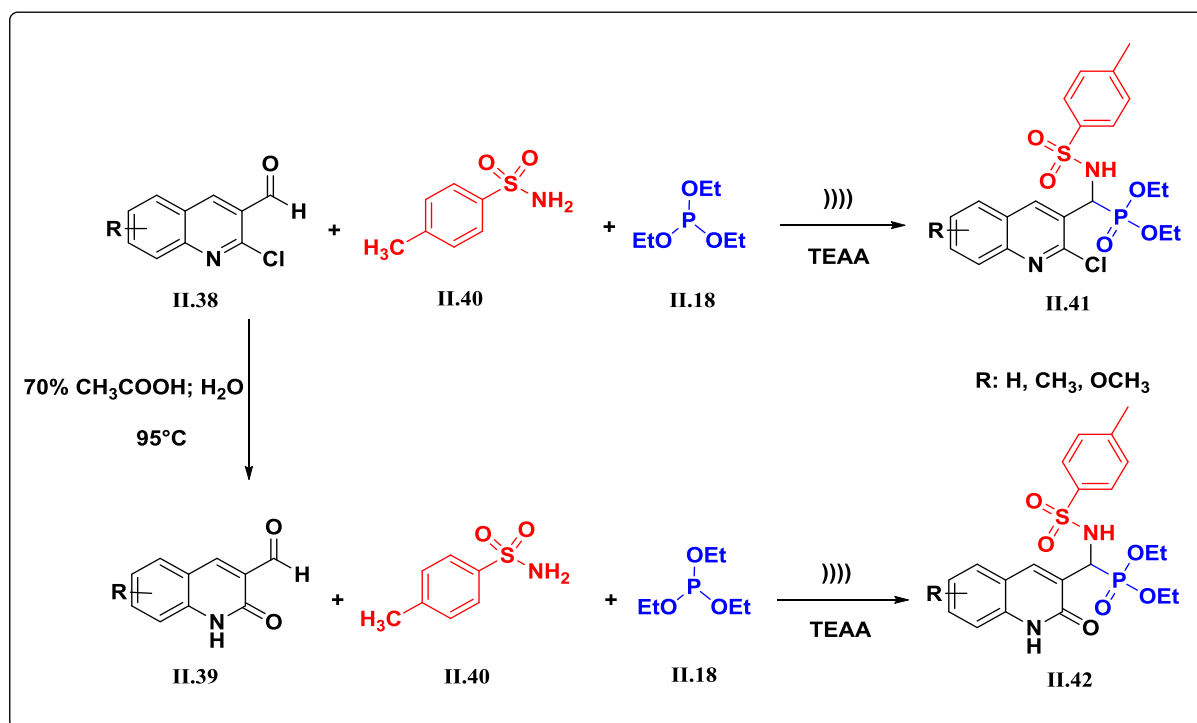


Schéma II.11. Synthèse de sulfamidophosphonates dérivé de quinoléine/quinolone.

II.2.2.3. Réaction assistée par micro-onde.

Récemment, de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates **II.44** ont été synthétisés par *Ghodbane et al.* [31] selon une réaction multicomposante (Schéma II.12). Cette réaction a été accomplie par la condensation de sulfamide **II.43**, de divers aldéhydes aromatiques **II.17** et de diéthyle phosphite **II.22** via la réaction de Kabachnik-Fields sous une activation par micro-onde en utilisant de l'éthanol comme solvant. Les produits correspondants ont été obtenus avec de bons rendements.

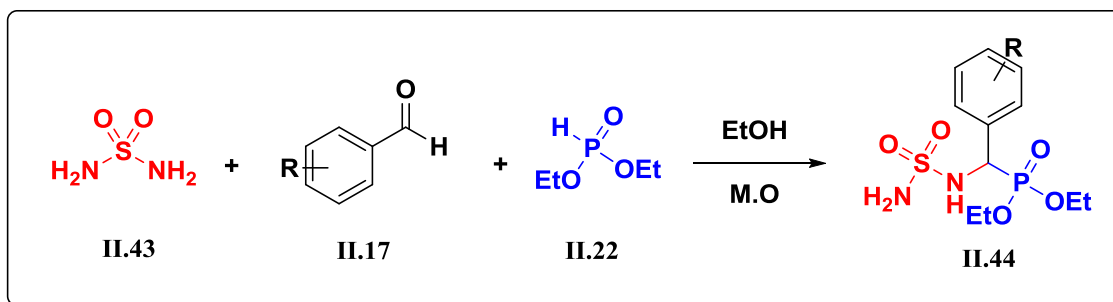


Schéma II.12. Synthèse de sulfamidophosphonates dérivés de sulfamide.

Une série de sulfamidophosphonate **II.47** a été synthétisée par *Bahgat et al.* [28] par l'action d'un arylsulfonamide **II.45**, divers aldéhydes aromatiques **II.17** et le dialkylphosphite **II.46** en présence de l'anhydride $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ comme catalyseur sous irradiations micro-ondes à 150°C (Schéma II.13). Les composés ont été obtenus avec de bons rendements (81-95%).

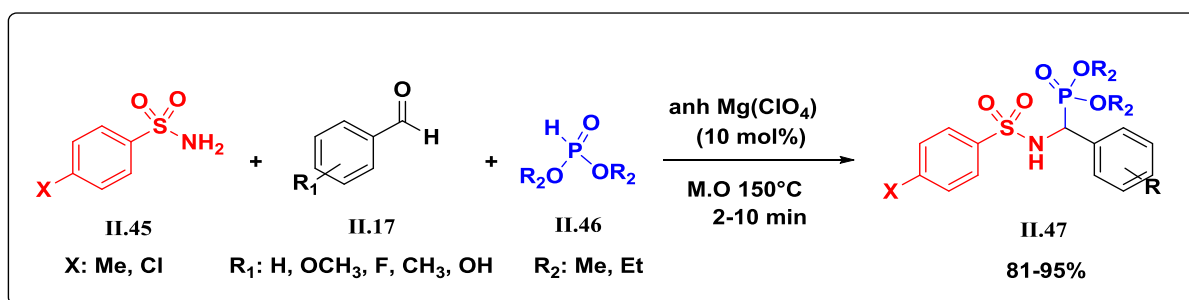


Schéma II.13. Synthèse de sulfamidophosphonates sous micro-ondes.

II.2.2.4. Réaction en présence de catalyseurs

Une série de nouveaux sulfamidophosphonates dérivés de tosylpipéridine **II.50** (Schéma II.14) ont été synthétisés par *Jiang et al.* [32] via une réaction one pot, efficacement catalysée par le perchlorate de magnésium $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, dans des conditions sans solvant à partir de 1-tosylpipéridin-4-one **II.48**, d'amines aromatiques substituées **II.49** et de diéthyle phosphite **II.22**.

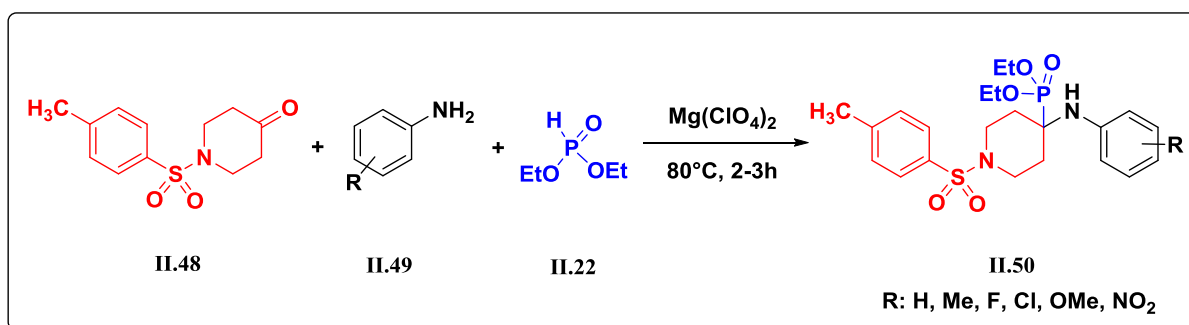


Schéma II.14. Synthèse de sulfamidophosphonates dérivés de tosylpipéridine.

En 2014, *Yavari et al.* [33] ont développé une série de sulfamidophosphonates dérivés de pyrazole à partir d'une réaction à plusieurs composants impliquant des intermédiaires de céténimine **II.53** par condensation d'alcyne **II.51** et d'azoture de sulfonyle **II.52**, avec de trialkyle (aryle) phosphite **II.54** et azadicarboxylate de diisopropyle **II.55** dans du N,N diméthylformamide (DMF) avec CuI (10 % en moles) à température ambiante. Les dérivés de sulfonamido-pyrazole N-phosphorylés **II.56** ont été obtenus avec des rendements modérés à bons (Schéma II.15).

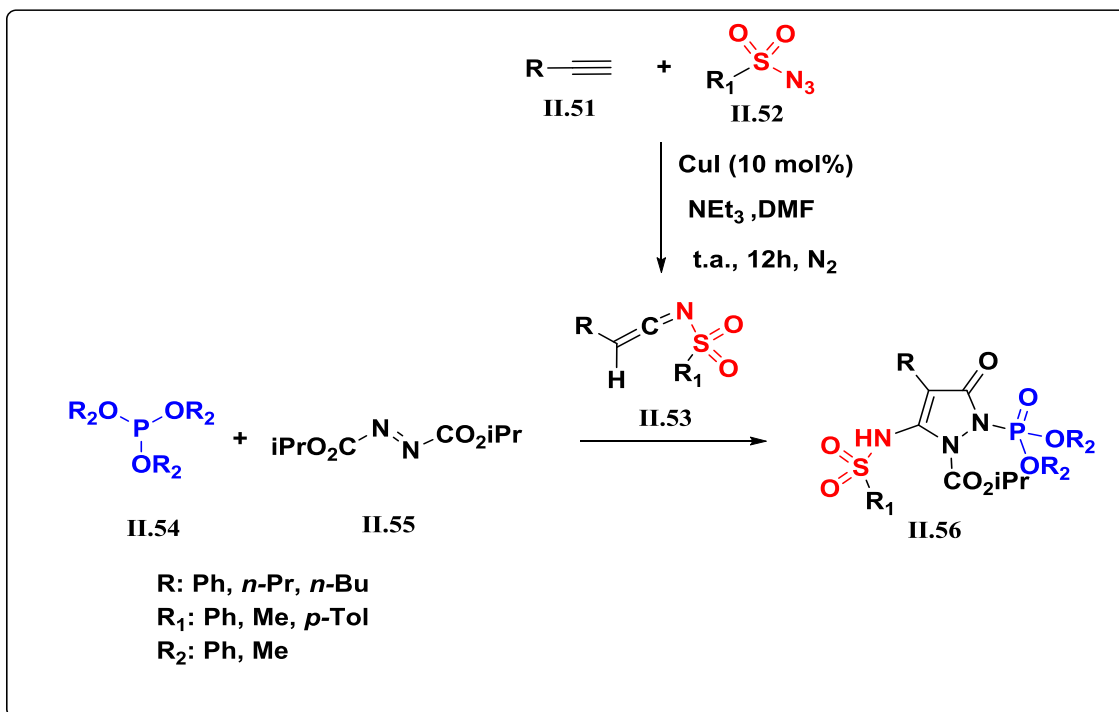


Schéma II.15. Synthèse de sulfamidophosphonates dérivés de pyrazole.

En 2018, *Karpowicz et al.* [34] ont utilisé la réaction de Pudovic pour la synthèse de nouveaux sulfamidophosphonates **II.61** par addition de dialkyle phosphite **II.60** aux sulfonylimines **II.59** en présence de K₂CO₃ dans du dichlorométhane à température ambiante. La synthèse du sulfonylimine a été réalisée par la condensation de *p*-toluènesulfonamide **II.57** avec de divers aldéhydes **II.58** en présence de Ti(OC₂H₅)₄ comme catalyseur (Schéma II.16).

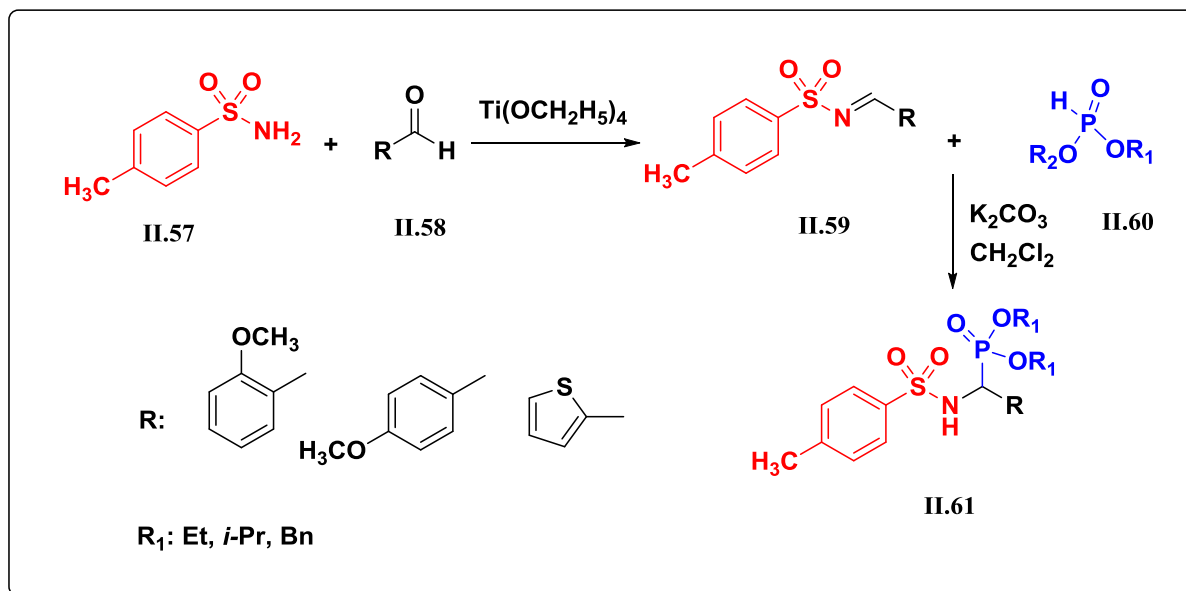


Schéma II.16. Synthèse des sulfamidophosphonates à partir des sulfonylimine.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous focalisons sur la recherche bibliographique des deux familles de composés phosphorylés: les α -aminophosphonates et les sulfamidophosphonates.

Au début, nous avons mis en évidence les α -aminophosphonates en exposant leurs propriétés pharmacologiques, les différentes méthodes de synthèse à partir de divers composés et réactifs, ainsi que leur réactivité.

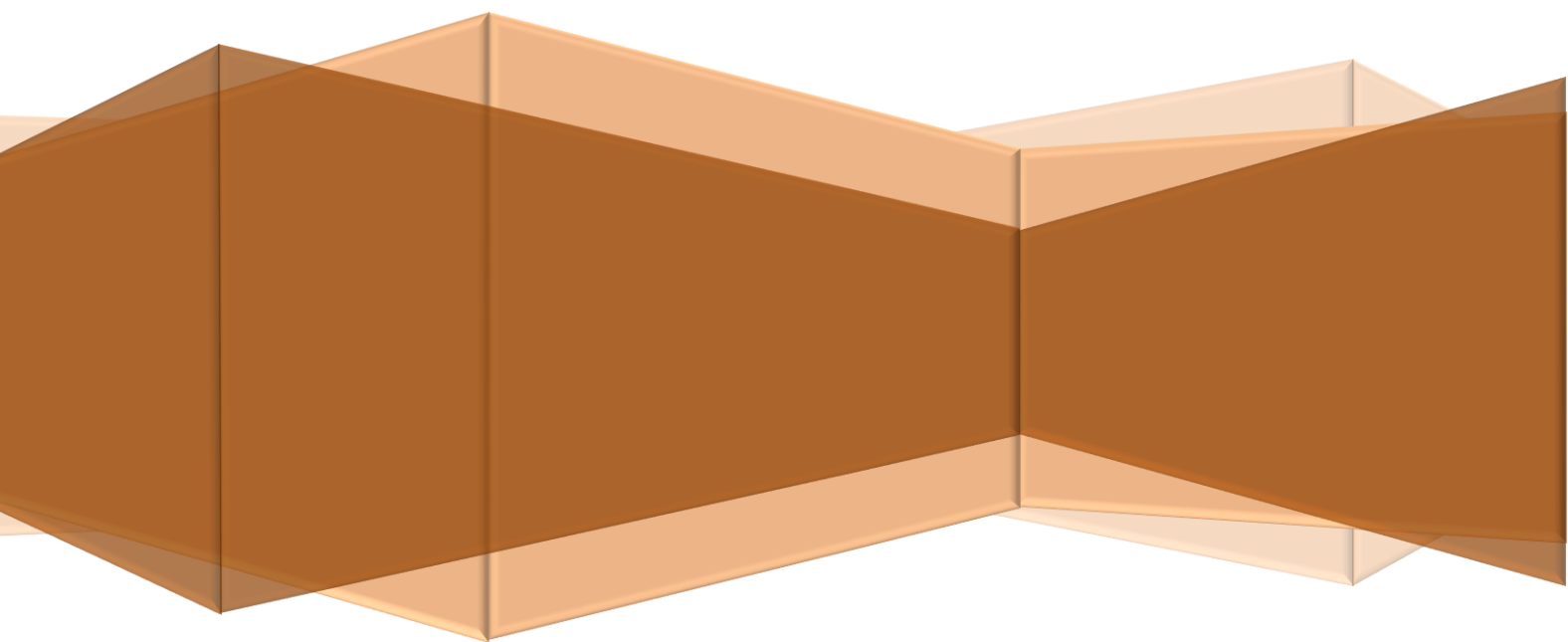
Par la suite, une étude bibliographique a été réalisée pour évaluer l'importance pharmacologique des sulfamidophosphonates et les diverses méthodes d'accès à ces composés.

Références bibliographiques

- [1] Richardson, R. M. *New Synthesis and Reactions of Phosphonates*, University of Iowa, **2012**
- [2] Menshutkin, N. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 133, 317-320.
- [3] Naydenova, E.D.; Todorov, P.T.; Mateeva, P.I.; Zamfirova, R.N.; Pavlov, N.D.; Todorov, S.B. *J. Amino Acids*, **2010**, 39, 1537–1543.
- [4] Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 5955–5980.
- [5] Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, **2001**, 1, 301–312.
- [6] Gundluru, M.; Badavath, V.N.; Shaik, H.Y.; Sudileti, M.; Nemallapudi, B.R.; Gundala, S; Zyryanov, G.V.; Cirandur, S.R. *Res. Chem. Intermed.*, **2021**, 47, 1139–1160.
- [7] Ahmed, A.A.S.; Awad, H.M.; El-Sayed, I.E.-T.; El Gokha, A.A. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2020**, 17, 1211–1221.
- [8] Yang, X-C.; Zeng, C-M.; Avula, S.R.; Peng, X-M.; Geng, R-X.; Zhou C-H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 245, 114891.
- [9] Shaikh, S.; Dhavan, P.; Ramana, M.M.V.; Jadhav, B.L. *Mol. Divers.*, **2021**, 25, 811–825.
- [10] Tian, J.; Ji, R.; Wang, H.; Li, S.; Zhang, G. *org. Chem., section of the journal frontiers in chemistry*, **2022**, 10, 40-46.
- [11] Kabachnik, M.I.; Medved, T. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.*, **1952**, 83, 689-692.
- [12] Fields, E.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1528-1531.
- [13] Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules*, **2012**, 11, 12821–12835.
- [14] Cherkasov, R.A.; Galkin, V.I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 10, 857–882.
- [15] Galkin, V.I.; Zvereva, E.R.; Sobanov, A.A.; Galkina, I.V.; Cherkasov, R.A. *Zhur. Obsch. Khim.*, **1993**, 63, 2224–2227.
- [16] Galkina, I.V.; Sobanov, A.A.; Galkin, V.I.; Cherkasov, R.A. *Russ. J. Gen. Chem.*, **1998**, 68, 1398–1401.
- [17] (a) Kirby, A.J.; Warren, S.G. *The Organic Chemistry of Phosphorus*; Elsevier Publishing Co.: New York, 1967. (b) Emsley, J.; Hall, D. *The Chemistry of Phosphorus*; Harper & Row Publishers: New York, 1976. (c) Wolfsberger, V.W. *Chem. Zeit.*, **1988**, 53.
- [18] Pudovik, A.N.; Konovalova, I.V. *Synthesis*, **1979**, 1979, 81-96.
- [19] Ali, T.E.; Abdel-Kariem, S.M. *Arkivoc.*, **2015**, (vi), 246.
- [20] Abdel-Rahman, R.M.; Ali, T.E.; Abdel-Kariem, S.M. *Arkivoc.*, **2016**, (i), 183
- [21] Zhang, G.; Hao, G.F.; Pan, J.; Zhang, J.; Hu, D.; Song, B.A. *J. Agric. Food Chem.*, **2016**, 64, 4207-4213.
- [22] Bahadi, R.; Boughoula, R.; Berredjem, M.; Bachari, K.; Bouzina, A.; Bouacida, S.; Sbartai, H.; Benalliouche F.; Redjemia R. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2022**, 197, 1150–1156.
- [23] Rajkoomar, N.; Murugesan, A.; Prabu, S.; Gengan, R.M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2020**, 195, 1031-1038.

- [24] Aita, S.; Badavath, V.N.; Gundluru, M.; Sudileti, M.; Nemallapudi, B.R.; Gundala, S.; Zyryanov, G.V.; Chamarti, N.R.; Cirandur, S.R. *Bioorg.chem.*, **2021**, 109, 104718- 104728.
- [25] Rasool, S.N.; Suresh, Ma.; Murthy, P.K.; Titinchi, S.; Basha, S.T.; Venkataramaiah, C.; Rajendra, W.; Venkateswarlu, N.; Vijaya, T.; Sampath, C.; Naga, R.C. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, **2020**, 40, 172.
- [26] Domagk, G. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **1935**; 61, 250-253.
- [27] a) Birum, G.H.; US Pat, 4,032, 601, 1977, *Chem. Abstr.*, **1977**, 87, 135933; b) Dryjanski, M.; Pratt, R.F. *Biochemistry*, **1995**, 34, 3569; c) Schudok, M.; Schwab, W.; Zoller, G.; Bartnik, E.; Buttner, F.; Weithmann, K. U.; US Pat, 6,235,727 B1, 2001, 6,500,811 B2, **2002**; d) Pochetti, G.; Gavuzzo, E.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Tortorella, P.; Consalvi, V.; Gallina, C.; Hiller, O.; Tschesche, H.; Tucker, P.A.; Mazza, F. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 923–931.
- [28] Bhagat, S.; Supriya, M.; Pathak, S.; Sriram, D.; Chakraborti, A.K. *Bioorg. Chem.*, **2018**, 82, 246-252.
- [29] Bazine, I.; Bendjedid, S.; Boukhari, A. *Arch Pharm.*, **2021**, 354, 2000291
- [30] Guerfi, M.; Berredjem, M.; Bouzina, A.; Ben Hadda, T.; Marminon, C. Otmane Rachedi. K. *Monatshefte fuer Chemie.*, **2020**, 151, 1859–1865.
- [31] Ghodbane, R.; K'Tir, H.; Bouacida, S.; Ibrahim-Ouali, M.; Aouf, Z.; Aouf, N.E. *Chemistryselect*, **2023**, 8, e202300157-e202300163.
- [32] Jiang, Z.; Zhao, J.; Gao, B.; Chen, S.; Qu, W.; Mei, X.; She, D. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*, **2013**, 188, 1026-1037.
- [33] Yavari, I.; Nematpour, M. *Tetrahedron lett.*, **2013**, 54, 5061-5063.
- [34] Karpowicz, R.; Lewkowski, J.; Stasiak, M.; Czopor, A.; Tokarz, P.; Król, A.; Rogacz, D.; Rychter, P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2018**, 193, 423–436.

Chapitre III
Chimie verte
*« L'ultrason & le
micro-onde »*



La tendance actuelle de la chimie en général, et de la chimie organique en particulier, est à la « chimie propre » ou « chimie verte », visant à minimiser les effets écologiques et toxicologiques néfastes, à maîtriser les coûts et à prévenir la pollution par la réduction ou l'élimination de l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.

La chimie verte est un domaine émergent relativement nouveau qui s'efforce de travailler au niveau moléculaire pour atteindre la durabilité. Le domaine a suscité un large intérêt au cours de la dernière décennie en raison de sa capacité à exploiter l'innovation chimique pour atteindre simultanément des objectifs environnementaux et économiques.

Elle est définie comme « la conception de produits et de procédés chimiques pour réduire ou éliminer l'utilisation et la génération de substances dangereuses» [1,2].

Le concept de la chimie verte a été introduit pour la première fois au début des années 1990 [3] dans la communauté scientifique et rapidement adopté par les médias de masse en tant que nouvelle approche de la chimie.

L'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) identifie les principaux domaines suivants pour la chimie verte :

- Utilisation des voies de synthèse alternatives (par exemple, des processus naturels tels que la photochimie et la synthèse biomimétique ou des matières premières alternatives plus inoffensives et renouvelables telles que la biomasse).
- Conditions de réaction alternatives (des exemples sont l'utilisation des solvants qui ont un impact réduit sur la santé humaine et l'environnement), ou une sélectivité accrue et une réduction des déchets et des émissions.
- Conception des produits chimiques éco-compatibles (moins toxiques que les alternatives actuelles ou intrinsèquement plus sûrs en termes de potentiel d'accident).

III.1. Développement de la chimie verte

L'initiation de la chimie verte remonte aux années 1960 lorsque Rachel Carson a écrit *Silent Spring*, un livre qui traitait de l'impact des produits chimiques sur l'écosystème. Ce livre a été une source d'inspiration pour les scientifiques et le public et a servi d'avertissement sur le potentiel de la chimie à nuire à la planète.

En 1970, l'agence de la protection environnementale (EPA) des États-Unis (une agence de réglementation fédérale dédiée à la protection de la santé des humains et de l'environnement) qui a été créée par le président Richard Nixon ; le premier mandat majeur de l'EPA interdisait l'utilisation du DDT et d'autres pesticides chimiques jugés dangereux.

Dans les années 1980, les membres de l'EPA et de l'industrie chimique ont commencé à se concentrer moins sur le nettoyage chimique et plus sur la prévention de la pollution chimique. Cela a conduit à la création du Bureau de la prévention de la pollution et des substances toxiques en 1988.

Les années 1990 ont été une décennie importante pour la chimie verte. Voici quelques-uns des événements importants survenus au cours de ces années :

1990 : Adoption de la loi sur la prévention de la pollution, qui stipule que la politique nationale des États-Unis doit se concentrer sur la prévention de la pollution plutôt que sur l'atténuation de la pollution existante.

1991 : Le bureau de la prévention de la pollution et des substances toxiques de l'EPA avait lancé un programme de subventions de recherche encourageant la refonte des produits et procédés chimiques existants afin de réduire les impacts sur la santé humaine et l'environnement.

1995 : Le président Bill Clinton aide l'EPA à créer une cérémonie annuelle de remise des prix, « Presidential Green Chemistry Challenge Awards », pour reconnaître les avancées scientifiques qui renforcent le mouvement de la chimie verte.

1997 : La création de Green Chemistry Institute (GCI) par le Dr Joe Breen et le Dr Dennis Hjeresen en tant qu'organisation à but non lucratif indépendante dédiée à l'avancement de la chimie verte.

1998: Green chemistry: Theory and Practice, qui décrit les douze principes désormais bien connus de la chimie verte.

III.2. Les douze principes de la chimie verte

En 1998, Paul Anastas et Jhon Warner ont proposé les douze principes de la chimie verte qui sont des règles de conception visent à promouvoir la durabilité dans le domaine de la chimie.

Les principes énoncés ici présentent une feuille de route pour les chimistes afin de mettre en place une logique de chimie verte dans leurs activités.

- 1. La prévention:** Il vaut mieux prévenir les déchets que traiter ou nettoyer les déchets après leur création.
- 2. Économie atomique:** Les méthodes synthétiques doivent être conçues pour maximiser l'incorporation de tous les matériaux utilisés dans le processus dans le produit final.
- 3. Synthèses chimiques moins dangereuses:** Dans la mesure du possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et générer des substances peu ou pas toxiques pour la santé humaine et l'environnement.
- 4. Concevoir des produits chimiques plus sûrs:** les produits chimiques doivent être conçus pour effectuer leur fonction souhaitée tout en minimisant leur toxicité.
- 5. Solvants et auxiliaires plus sûrs:** L'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation, etc.) doit être rendue inutile dans la mesure du possible et inoffensive lorsqu'elle est utilisée.
- 6. Conception pour l'efficacité énergétique:** Les besoins énergétiques des processus chimiques doivent être reconnus pour leurs impacts environnementaux et économiques et doivent être minimisés. Si possible, les méthodes de synthèse doivent être conduites à température et pression ambiantes.
- 7. Utilisation de matières premières renouvelables:** Une matière première ou une matière première doit être renouvelable plutôt que de s'épuiser chaque fois que cela est techniquement et économiquement possible.
- 8. Réduire les dérivés:** les dérivations inutiles (utilisation de groupes de blocage, protection/déprotection, modification temporaire des processus physiques/chimiques) doivent être minimisées ou évitées si possible, car ces étapes nécessitent des réactifs supplémentaires et peuvent générer des déchets.
- 9. Catalyse:** Les réactifs catalytiques (aussi sélectifs que possible) sont supérieurs aux réactifs stœchiométriques.

10. Conception pour la dégradation: Les produits chimiques doivent être conçus de manière à ce qu'à la fin de leur fonction, ils se décomposent en produits de dégradation inoffensifs et ne persistent pas dans l'environnement.

11. Analyse en temps réel pour la prévention de la pollution: Les méthodologies analytiques doivent être développées davantage pour permettre une surveillance et un contrôle en temps réel, en cours de processus, avant la formation de substances dangereuses.

12. Chimie intrinsèquement plus sûre pour la prévention des accidents: les substances et la forme d'une substance utilisée dans un processus chimique doivent être choisies de manière à minimiser le risque d'accidents chimiques, y compris les rejets, les explosions et les incendies.

III.2. Les ultrasons

L'ultrason est devenu aujourd'hui l'un des techniques les plus importantes de la chimie verte et des technologies émergentes. De nombreuses recherches ont montrés l'utilité des ultrasons dans un large éventail d'applications en science alimentaire, en nanotechnologie et en médecine complémentaire, où l'extraction efficace des produits naturels est importante [4]. Cependant, comme pour toutes les nouvelles technologies, les ultrasons présentent des avantages et des limites qui nécessitent une clarification pour une adaptation complète à l'échelle industrielle.

III.2.1. Généralités sur les ultrasons

Les ultrasons sont des ondes sonores mécaniques à des fréquences supérieures à 20 kHz qui dépassent le seuil d'audition humaine. C'est une forme d'énergie vibratoire produite par un transducteur à ultrasons qui convertit l'énergie électrique en énergie acoustique [5]. Les ondes de compression et de dilatation générées par l'ultrason entraînent des pressions positives et négatives qui peuvent créer des cavités dans les matériaux traités [6].

La gamme sonore s'étend jusqu'à 10 MHz et est séparée en trois gammes de fréquences différentes (**Figures III.1**).

- **Les infrasons:** inférieurs à 20 Hz.
- **Le son (audible):** comprise entre 20 Hz et 20 kHz.
- **Les Ultrasons:** supérieur à 20 kHz.

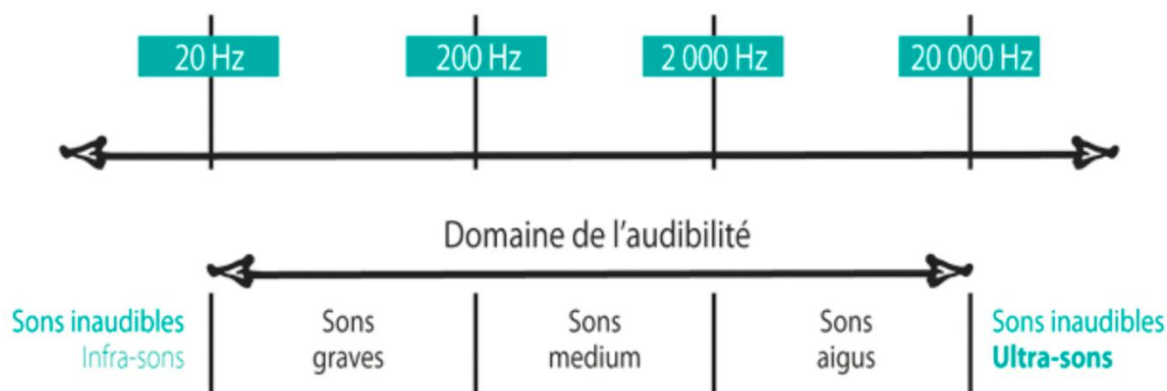


Figure III.1. Domaines du son en fonction de la fréquence.

Les ultrasons ont une vitesse de propagation de 340 m/s dans l'air et de 1500 m/s dans l'eau et ils peuvent être classés en deux catégories en fonction de la fréquence [7].

- ❖ **Les ultrasons de puissance**, sont de faibles fréquences divisées en ultrason à basse fréquence (20-100 KHz) et ultrason à haute fréquence (100 KHz-1MHz) avec des intensités acoustiques fortes, de ce fait, l'interaction de l'onde avec le milieu de propagation peut créer des modifications physico-chimiques irréversibles.
- ❖ **Les ultrasons de diagnostic**, ils possédant des faibles intensités à des hautes fréquences allant de 1 à 10 MHz, ces ultrasons sont utilisés pour leurs propriétés de propagation dans les milieux, ils n'entraînent aucune modification irréversible dans ces derniers.

III.2.2. Origine

En 1880, Pierre et Jacques Curie ont fait une découverte importante qui a finalement conduit au développement du transducteur à ultrasons moderne. Les frères Curie ont observé que lorsqu'une pression était appliquée sur des cristaux de quartz ou de sel de Rochelle, une charge électrique était générée. Cette charge était directement proportionnelle à la force qui lui était appliquée, et le phénomène était appelé "piézoélectricité" du mot grec signifiant "appuyer". De plus, ils ont démontré l'effet piézoélectrique inverse qui se produisait lorsqu'un potentiel électrique changeant rapidement était appliqué au cristal et le faisait vibrer. Les transducteurs à ultrasons actuels contiennent des cristaux piézoélectriques qui se dilatent et se contractent pour inter-convertir l'énergie électrique et mécanique, l'essence du transducteur à ultrasons.

III.2.3. Phénomène de cavitation

Plusieurs théories ont été proposées pour élucider le mécanisme d'inactivation d'un traitement par ultrasons dont la physique des processus de cavitation dans les fluides est relativement bien signalée.

En 1894, Sir John Thornycroft et Sidney Barnaby ont pu décrire pour la première fois le phénomène de cavitation. Un mécanisme possible pouvant expliquer l'induction d'une bulle de cavitation est le suivant : lorsqu'une onde ultrasonore de forte puissance est appliquée à un liquide, la structure moléculaire du milieu passe par des cycles alternés d'expansion et de compression. Lorsque les cycles d'expansion (raréfaction) et de compression traversent un milieu, la raréfaction sépare les molécules et la compression les rapproche. Si l'onde ultrasonore est suffisamment forte, le cycle d'expansion peut surmonter les forces de liaison intermoléculaires et entraîner une chute de pression soudaine et la création de bulles de substances gazeuses dans le liquide. Ces bulles grossissent avec les cycles d'expansion des ultrasons qui s'ensuivent jusqu'à ce qu'elles atteignent une taille instable, puis s'effondrent violemment (**Figure III.2**).

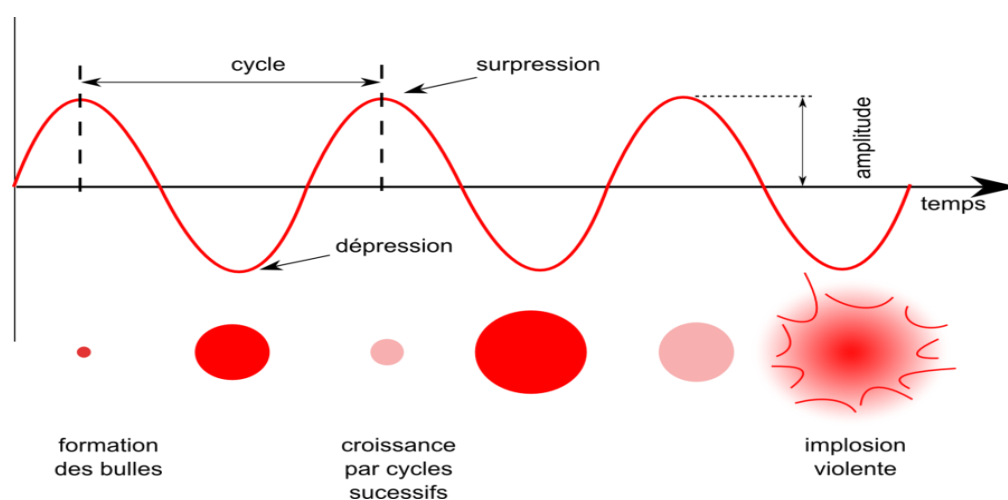


Figure III.2. Représentation schématique du phénomène de cavitation.

Ces microbulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale comparable à la température à la surface du soleil (5000 K), de très haute pression (jusqu'à 1000atm), chaque bulle de cavitation peut ainsi être considérée comme un microréacteur [8].

III.2.3.1 Classement des cavitations

Selon les principes du phénomène de cavitation, il existe différents types de cavitation listée ci-dessous [9].

III.2.3.1.1. Cavitation acoustique

Ce type de cavitation se produit lorsqu'un liquide est soumis à une onde sonore. Habituellement, les ondes acoustiques créent des variations de pression à travers le liquide et si ces variations de pression sont suffisamment importantes, les cavités se développeront. La minuscule bulle est ainsi mise en mouvement (expansion et compression). La cavitation acoustique peut être classée en cavitation stable et transitoire [10, 11].

❖ Cavitation stable

La cavitation stable est définie par la création et l'oscillation de bulles de gaz dans un liquide.

❖ Cavitation transitoire

La cavitation transitoire survient lorsque les bulles s'effondrent en libérant une grande quantité d'énergie.

III.2.3.1.2. Cavitation hydrodynamique

Ce type de cavitation est induit par une variation de pression dans un liquide en circulation.

III.2.3.1.3. Cavitation optique

Ce type de cavitation est produit par des photons de haute intensité, qui rompent le liquide.

III.2.3.1.4. Cavitation des particules

Ce type de cavitation est produit par tout autre type de particules élémentaires à haute énergie, par ex. un proton.

III.2.4. Domaines d'applications des ultrasons

Dans la littérature l'importance et l'utilisation des ultrasons dans différents domaines a connu un grand essor, par exemple:

En industrie, les ultrasons sont utilisés pour dégazer les métaux, détecter les défauts, traiter et souder certains matériaux.

En alimentation, une découpe rapide et nette des produits alimentaires fragiles tels que les fromages, les pâtes, les viandes, les poissons et les gâteaux à haute vitesse et sans pertes.

En médecine, plusieurs applications d'ultrason ont été développées dans ce domaine médical dont l'échographie par ultrasons focalisés. Ainsi ils sont utilisés dans le diagnostic et le traitement de différentes affections par « ultrasonothérapie ».

En biotechnologie, l'activation et la désactivation d'enzymes, aussi pour la manipulation et la séparation de cellules biologiques.

En géologie, Mesure de la vitesse et de l'atténuation des ultrasons dans les échantillons géologiques, comme les roches et les minéraux.

En télémétrie, mesurer les distances à l'aide d'un télémètre à ultrason au sein d'espaces vides et clos.

En chimie, c'est le domaine d'application le plus répandu, appelé aussi **Sonochimie**.

III.2.5. La sonochimie

L'activation d'une réaction traditionnelle par ultrasons a été signalée pour la première fois par *Richards* et *Loomis* [12] en 1927 qui ont mis en évidence l'oxydation des ions iodure en iode sous l'effet d'ondes ultrasonores. Depuis lors, une plus grande attention a été accordée au champ ultrasonore par les chimistes organiques [13]. Cette découverte a donné naissance à la sonochimie.

La sonochimie est une approche puissante et verte qui est utilisée pour accélérer la synthèse de composés organiques et implique l'utilisation des ultrasons pour favoriser les réactions chimiques. Le mécanisme des effets sonochimiques est lié à l'origine au phénomène de cavitation acoustique définis par des transformations chimiques observées lors de la sonication.

Les ultrasons utilisés dans la chimie sont des émissions de fréquence de 20 à 100 kHz, et ils sont désignés généralement par **US** ou représentés dans les schémas réactionnels par quatre parenthèses «))))».

III.2.5.1. Matériels utilisés en sonochimie

❖ Bac à ultrason

C'est le plus fréquent au niveau de laboratoire, générant des fréquences comprises entre 20 et 60 KHz. Le bac se compose d'une cuve en acier inoxydable sous laquelle sont installés plusieurs transducteurs ultrasonores activés par un générateur. Les ondes émises par les transducteurs se propagent par un liquide contenu dans la cuve qui généralement l'eau à travers le réacteur où les transformations chimiques ont lieu (**Figure III.3**).



Figure III.3. Bac à ultrason.

❖ Sonotrode

Ce type d'appareillage est beaucoup plus puissant en raison de l'intensité ultrasonore délivrée sur une petite surface par rapport au bain à ultrasons, opérant en général entre 20 et 200 KHz. La pointe de la sonde est immergée directement dans la solution contenant les réactifs à 1 cm environ sous la surface et à 1 cm des parois du réacteur pour éviter les chocs électriques.

Elle consiste en un générateur qui produit un courant alternatif avec la fréquence d'ultrasons requise, le transducteur convertit alors les oscillations électriques en déplacements mécaniques et un amplificateur transfère ensuite les vibrations (mécaniques) sous forme d'onde sonore à la sonotrode (**Figure III.4**) [14].



Figure III.4. La sonotrode.

III.3. Réactions activées par ultrason en synthèse organique

III.3.1. Synthèse d' α -aminophosphonates

Une méthode efficace pour la synthèse de dérivés d' α -aminophosphonate **III.2** a été développée avec différents groupes fonctionnels dans des conditions sans catalyseur et sans solvant à température ambiante dans les méthodes conventionnelles et sous ultrasons [15]. La méthode d'ultrasons offre d'excellents rendements dans des temps de réaction plus courts (Schéma III.1).

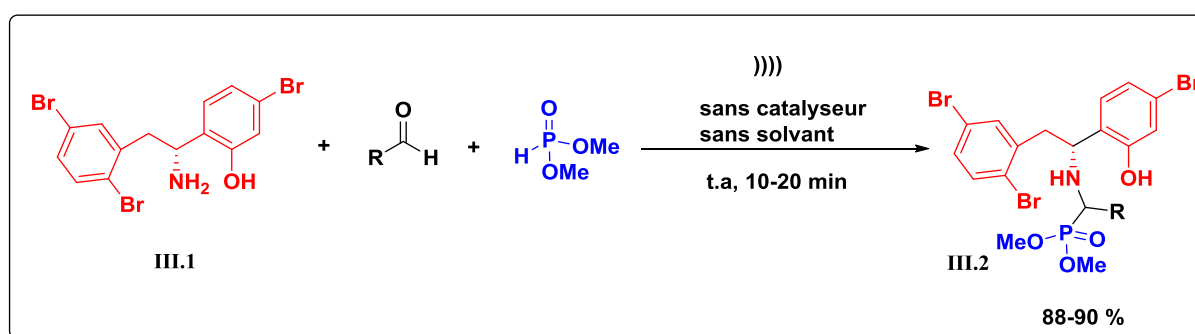


Schéma III.1. Synthèse des α -aminophosphonates par ultrason.

III.3.2. Synthèse des oxazaphosphinanes

La formation des oxazaphosphinanes **III.5** a été réalisée par *Bahadi et al* [16] en une seule étape à partir de l'aminophénol **III.3**, des différents aldéhydes **III.4** et de la triéthyle phosphite à température ambiante sous irradiations ultrasoniques sans solvant (Schéma III.2) en se basant toujours sur la réaction de **Kabachnik-Fields** qui va être accompagner par une cyclisation intramoléculaire selon la réaction de trans-estérification. Les produits résultants ont été obtenus avec de bons rendements après 30 min-2h.

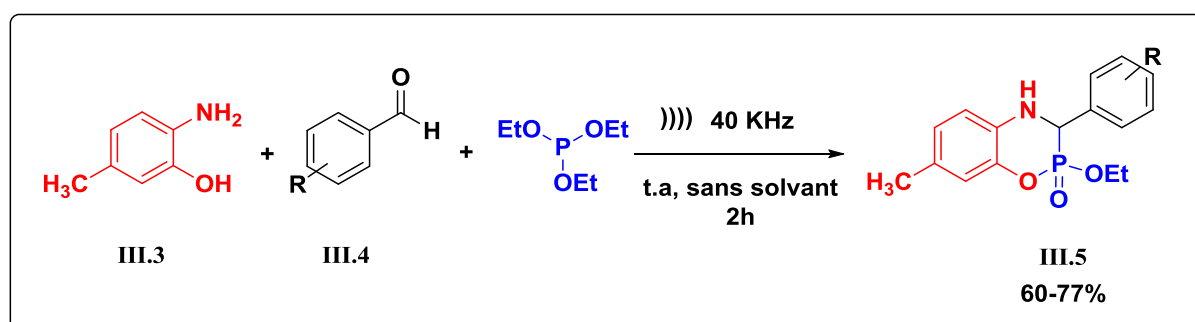


Schéma III.2. Synthèse des oxazaphosphinanes par ultrason.

III.4. Les micro-ondes

Le chauffage rapide des aliments dans la cuisine à l'aide de fours à micro-ondes a incité un certain nombre de scientifiques engagés dans différentes disciplines à explorer le potentiel de la technologie des micro-ondes dans un certain nombre de processus utiles [17].

Au cours des dernières années, l'utilisation du chauffage par micro-ondes en synthèse organique a fait l'objet d'une attention croissante depuis les premières contributions de Gedye et Giguere en 1986 [18-20].

Les micro-ondes sont des rayonnements électromagnétiques avec des fréquences comprises entre 300 MHz (0,3 GHz) et 300 GHz, et les longueurs d'onde correspondantes allant de 1 cm à 1 m, respectivement. Dans la plupart des fours, les micro-ondes utilisées ont une fréquence de 2450 MHz (c'est-à-dire une longueur d'onde = 12,25 cm).

La différence entre l'énergie des micro-ondes et d'autres formes de rayonnement, telles que les rayons X et γ , est que l'énergie des micro-ondes est non ionisante et ne modifie donc pas la structure moléculaire des composés chauffés, elle ne fournit qu'une activation thermique. L'effet de chauffage utilisé dans les transformations organiques assistées par micro-ondes est principalement dû à la polarisation diélectrique. Lorsqu'une molécule est irradiée par des micro-ondes, elle s'aligne sur le champ appliqué. Le champ électrique changeant rapidement ($2,45 \times 10^9$ Hz) affecte la molécule et par conséquent la molécule tente continuellement de s'aligner avec le champ changeant et l'énergie est absorbée.

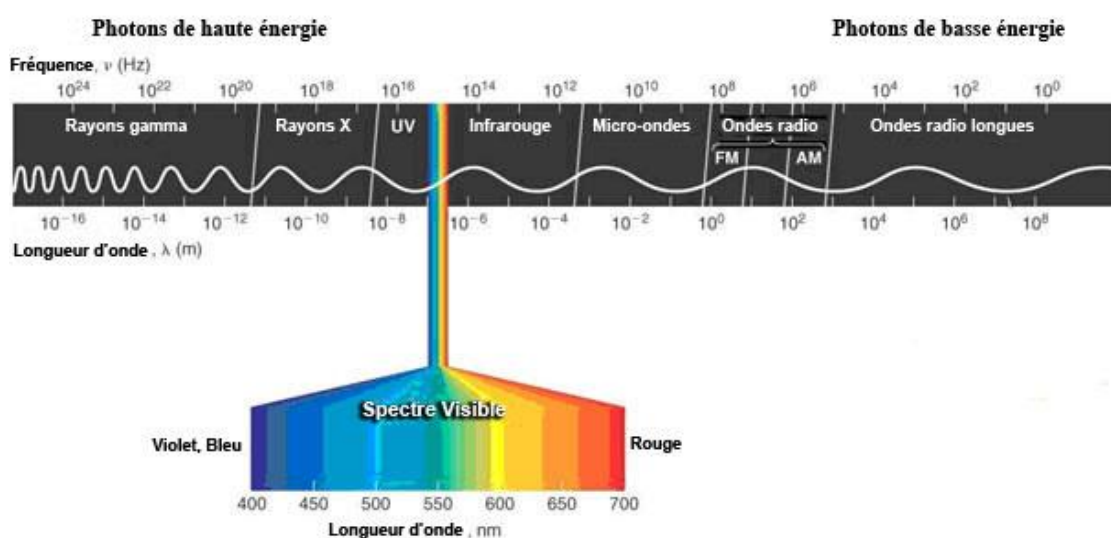
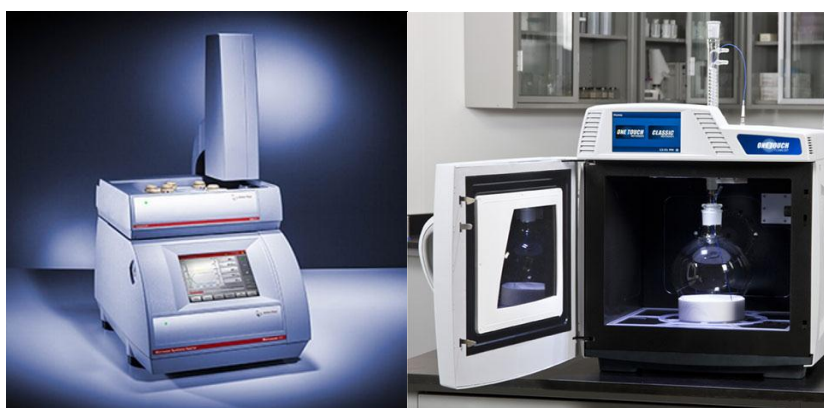


Figure III.5. Fréquences et Longueurs d'ondes des Micro-ondes.

Les micro-ondes présentent plusieurs avantages par rapport à la technologie conventionnelle :

- Source d'accélération des réactions chimiques qui est un procédé catalytique.
- Diminution remarquable du temps nécessaire pour effectuer des réactions.
- Amélioration des rendements isolés de produits.
- Des effets remarquables sur la chimio-, la régio et la stéréosélectivité .

Les réacteurs micro-onde commerciaux sont généralement des tubes en verres dans lesquelles les produits à traiter sont placés, là où l'énergie est appliquée au produit. Les deux types de réacteurs les plus employés sont le **multimode** et le **monomode**. Le chemin des ondes vers l'échantillon et la taille de la cavité MO sont différents pour les deux types d'appareils (Figure III.6).



Monomode

Multimode

Figure III.6. Exemples d'appareillages micro-ondes.

III.5. Réactions assistées par micro-onde

III.5.1. Synthèse de 3-aminoimidazopyridines

Un protocole vert rapide, rentable et sans métal a été développé par *Shareef et al* [21] pour la préparation de 3-aminoimidazopyridines **III.9** à partir de trois composants les monohydrates d'arylglyoxal **III.6**, d'amines aromatiques **III.7** et de 2-aminopyridines **III.8** (Schéma III.3). Cette réaction a été exécutée sous irradiation micro-ondes en présence d'une quantité catalytique d'iode moléculaire dans de l'éthanol, impliquant la formation de trois nouvelles liaisons C-N via un intermédiaire imine.

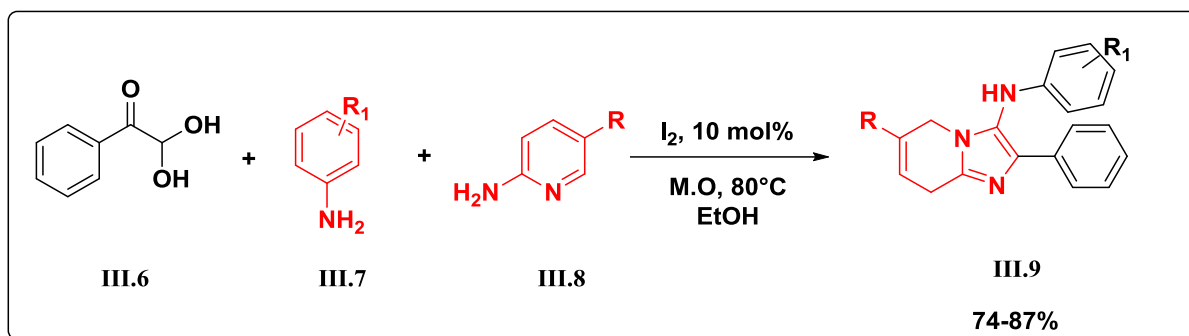


Schéma III.3. Synthèse de 3-aminoimidazopyridines sous irradiation micro-onde.

III.5.2. Synthèse des dérivés de 2,4-diméthoxy-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinolin-6(7H)-ones

Patel *et al.* [22] ont synthétisé une série simple, très efficace, rapide et pratique de 2,4-diméthoxy-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinolin-6(7H)-ones **III.13**. Cette série a été effectuée en une seule étape par la réaction de différents aldéhydes aromatiques **III.10**, la 6-amino-2,4-diméthoxypyrimidine **III.11** et la dimédone **III.12** en présence d'acide acétique glacial sous irradiation micro-onde à 110°C (75 W) pendant 5 min. les résultats obtenus sont modérés à bons (Schéma III.4).

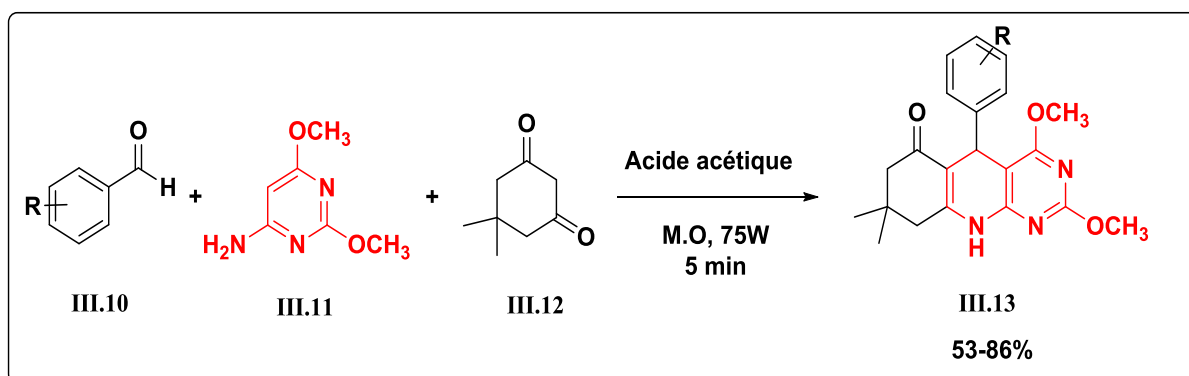


Schéma III.4. Synthèse de 2,4-diméthoxy-tétrahydropyrimido[4,5-b]quinolin-6(7H)-ones.

Conclusion

A travers ce chapitre, nous avons souligné les avantages de la chimie verte ainsi que leurs douze principes.

Nous avons également présenté une revue bibliographique sur l'ultrason et le micro-onde qui sont de nouvelles technique permettant d'améliorer les conditions opératoires classiques; abaissement de la température, utilisation de solvants plus doux, simplification de certaines

synthèses, elles permettent aussi d'atteindre non seulement des rendements supérieurs, mais des temps réduits et des produits plus purs, également des dérivés impossibles à obtenir autrement sous des conditions classiques.

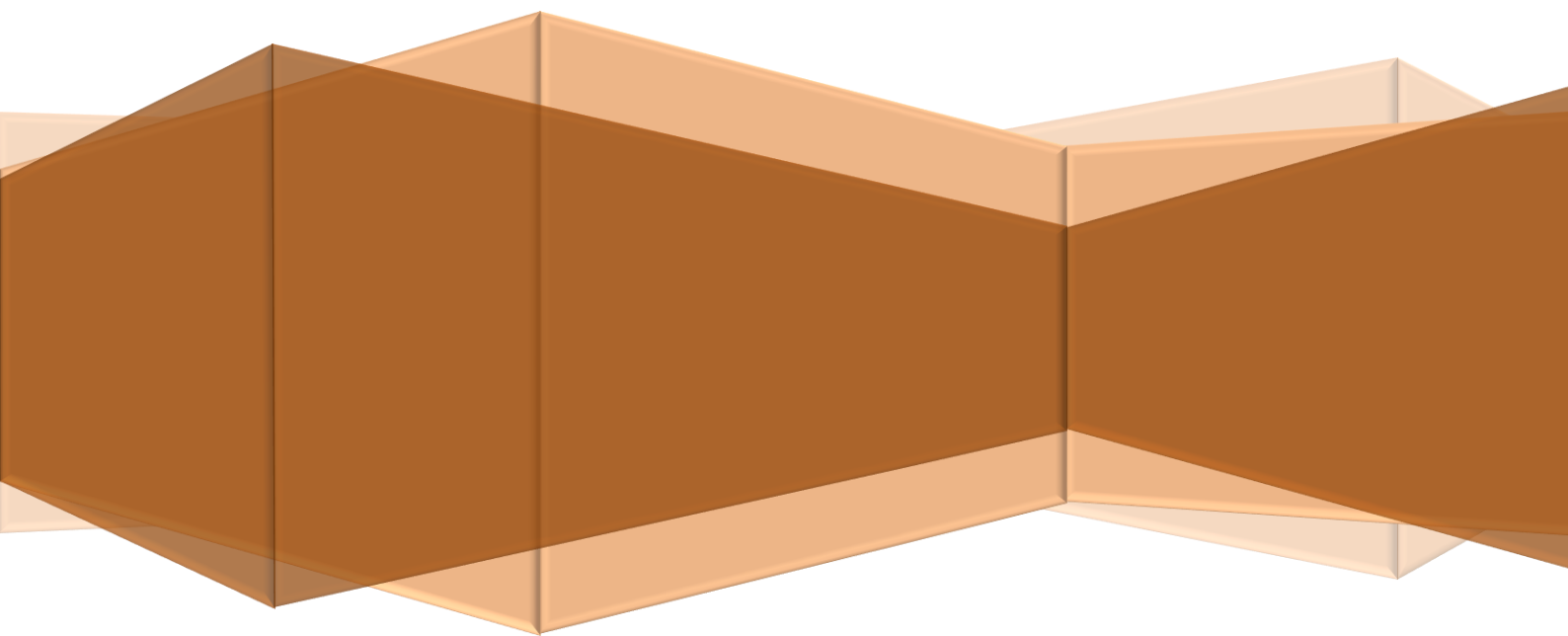
Références bibliographiques

- [1] Anastas, P.T.; Warner, J.C. in *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998 ; Horvath, I.; Anastas, P.T. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2167.
- [2] Anastas, P.T.; Williamson, T.C. in *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, American Chemical Series Books, Washington, DC, **1996**, 1–20.
- [3] Collins, T.J. in *Green Chemistry, Macmillan Encyclopedia of Chemistry*, Simon and Schuster/Macmillan, New York, **1997**, 2, 691–697.
- [4] Gouda, M.; Bekhit, A.E.; Tang, Y.; Huang, Y.; Huang, L.; He, Y.; Li, X. *Ultrason. Sonochem.*, **2021**, 73, 105538-105552.
- [5] Shung, K.K.; Cannata, J.; Zhou, Q. *J. Electroceram.*, **2007**, 19, 141-147.
- [6] Yu, H.; Gao, J.; Zhong, Q.; Guo, Y.; Xie, Y.; Yao, W.; Zhou W. *Mater. Sci. Eng.*, **2018**, 39, 062021-062026.
- [7] Wu, T.Y.; Guo, N.; Teh, C.Y.; Hay, J.X.W. *Advances in ultrasound technology for environmental remediation*, Springer Dordrecht Heidelberg New York London, **2012**.
- [8] Noltingk, B.E.; Neppiras, E.A. *Proc. Phys. Soc. B.*, **1950**, 63, 674-685.
- [9] Alhelfi, A. On bubble dynamics in acoustic cavitation. Thesis for the degree of Licentiate of Engineering, Department of Energy Sciences, Lund University, Sweden, ISSN 0282-1990, **2013**, 2-4.
- [10] Vanhille, C.; Pozuelo, C. *Ultrason. Sonochem.*, **2012**, 19, 217-220.
- [11] Saclier, M.; Peczkalski, R.; Andrieu, J. *Ultrason. Sonochem.*, **2010**, 17, 98-105.
- [12] Richards, W.T.; Loomis, A.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49, 3086–3100.
- [13] a) Ding, R.; Zhao, C.H.; Chen, Y.J.; Liu, L.; Wang, D.; Li, C.J. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2995-2998. b) Touster, J.; Fry, A.J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(37), 6553-6556. c) Heropoulos, G.A.; Georgakopoulos, S.; Steele, B.R. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2469-2473. d) Mason, T.J.; Luche, J.L. in *Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions*, ed. by R. V. Eldik, C. D. Hubbard, Wiley, New York, **1997**, 317–380.
- [14] Lucas, M.; Cardoni, A.; MacBeath A. *CIRP Ann.*, **2005**, 54, 195-198.
- [15] Sreelakshmi, P.; Saichaithanya, N.; Sreekanth, T.; Venkataramaiah, C.; Peddanna, K.; Jayavardhana Rao, Y.; Narasimha, G.; Suresh Reddy, C. *Synth. Commun.*, **2020**, 50, 2655-2672.
- [16] Bahadi, R.; Berredjem, M.; Belhani, B.; Djouad, S.E.; Bouacida, S.; Ouk, T.S.; Laichi, Y.; Bachari, K.; Redjemia, R. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2023**, 41, 4711-4722.
- [17] Sridar, V. *Curr. Sci. Assoc.*, **1998**, 74, 446-450.
- [18] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279–282.
- [19] Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945–4948.
- [20] *Microwaves in Organic Synthesis* (Ed.: A. de la Hoz, A. Loupy), 3rd Ed., Wiley, **2012**.

[21] Shareef, S.; Saigal, Khizr, M.; Sahoo, S.C.; Khan, Md.M. *Tetrahedron Lett.*, **2021**, 84, 153452.

[22] Patel, S.G.; González-Bakker, A.; Vala, R.M.; Patel, P.J.; Puerta, A.; Malik, A.; Sharma, R.K.; Padrón, J.M.; Patel, H.M. *RSC advances.*, **2022**, 12, 30404-30415.

Chapitre IV
Les complexes



La chimie de coordination est un domaine important et stimulant de la chimie inorganique moderne. Ces dernières années, l'avancement dans ce domaine a permis le développement de nouveaux concepts, modèles de liaison et de structure moléculaire, de nouvelles percées dans l'industrie chimique et des informations vitales sur le fonctionnement des composants critiques des systèmes biologiques.

Cette chimie est définie comme étude de la liaison dans les composés formés entre des ions métalliques et des ligands neutres ou chargés négativement qui donnent des électrons au métal. Le lauréat du prix Nobel, Alfred Werner (1866-1919), fut le premier scientifique à avoir largement contribué à la découverte de cette branche de la chimie par sa théorie de la coordination des complexes métal-ammine, tels que $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3]$ en 1913[1]. Les composés de coordination présentent un grand intérêt dans différents domaines en raison de leur existence sous différentes formes.

IV.1. Les complexes de coordination

Les complexes sont caractérisés par un centre métallique lié à des atomes, ions ou molécules qui donnent des électrons au métal (ligands) de telle sorte que le nombre d'anions ou de molécules coordonnées dépasse la valence normale de l'atome central. Ces complexes peuvent être neutres ou chargés. Lorsque le complexe est chargé, il est stabilisé par des contre-ions voisins.

La formule générale pour tous les complexes est la suivante :



M: Le métal qui présente l'atome central.

L : ligands donneurs d'électrons au métal.

X : ligands radicalaires

z: charge totale du complexe.

l: nombre de ligands coordonnés.

x: nombre de ligands radicalaires coordonnés.

Dans la structure d'un complexe, on commence par l'ion métallique, suivi des ligands chargés négativement puis neutres et enfin ceux chargés positivement.

Par conséquent la **complexation** est une réaction qui se résulte lorsqu'un ion s'entoure de ligands en formant un complexe. Ces réactions sont souvent caractérisées par un changement de couleur, indiquant que les propriétés électroniques du complexe diffèrent de celles des réactifs de départ.

IV. 1.1. Classification des complexes

Les complexes sont classés en fonction du nombre d'atomes centraux qu'ils contiennent. La coordination d'un ligand à un seul ion métallique produit un complexe monométallique (nous l'appelons aussi un complexe mononucléaire) dont la formule chimique est indiquée ci-dessous. Lorsque les ligands coordonnent deux ions métalliques ou plus, ils sont appelés bimétalliques (binucléaires), trimétalliques (trinucléaires), polymétalliques (polynucléaires) [2].

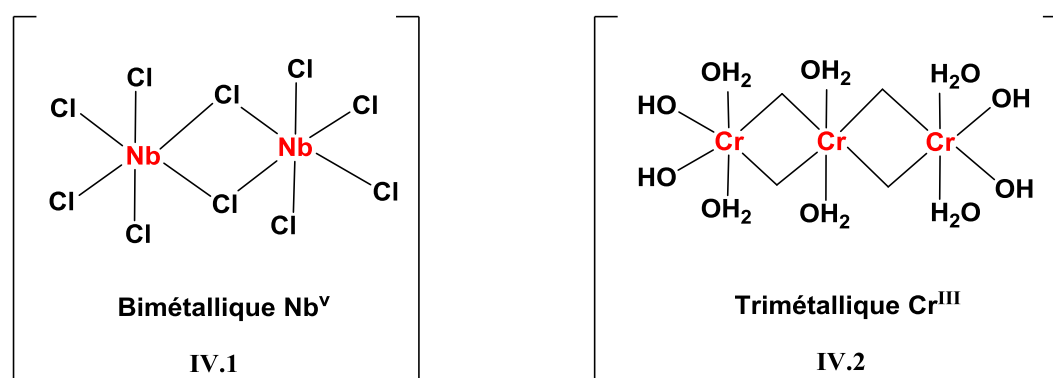







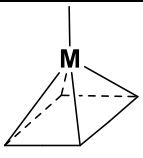

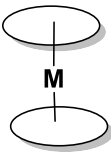




Figure IV.1. Exemples de complexe polyatomique.

IV.1.2. Structures géométriques des complexes

La géométrie d'un complexe est intrinsèquement liée à son nombre de coordination, qui correspond au nombre de ligands liés au métal. Les valeurs les plus courantes pour ce nombre sont 4 et 6. Cependant, le nombre de liaisons métal-ligand est étroitement influencé par des facteurs tels que la taille, la charge et la configuration électronique de l'ion métallique. Cette flexibilité permet à la plupart des ions métalliques d'accepter plusieurs nombres de coordination, ce qui se traduit par l'adoption de différentes géométries pour un même complexe. Les géométries les plus répandues sont l'octaèdre (pour six ligands) et le tétraèdre ou plan carré (pour quatre ligands). D'où le nombre de coordination est généralement compris entre 4 et 6.

Le **tableau IV.1.** ci-dessous regroupe l'ensemble des géométries des complexes en fonction du nombre de ligands

Tableau IV.1. Géométrie des complexes.

C	Géométrie	Représentation	Exemple
2	Linéaire	—M—	$[\text{NC-Ag-CN}]^-$
3	trigonale		$\text{Ph}_3\text{P-Pt} \begin{matrix} \nearrow \text{PPh}_3 \\ \searrow \text{PPh}_3 \end{matrix}$
	Forme de T		$[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]^+$
4	Tétraèdre		$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \\ \text{PhH}_2\text{C}-\text{Ti}-\text{CH}_2\text{Ph} \\ \\ \text{CH}_2\text{Ph} \end{matrix}$
	Plan carré		$\begin{matrix} \text{Cl} \\ \\ \text{Pt} \\ \\ \text{Cl} \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{matrix}$
5	Bipyramide trigonale		$\begin{matrix} \text{Cl} \\ \\ \text{mésityl}-\text{Ta}-\text{mésityl} \\ \\ \text{mésityl} \\ \\ \text{Cl} \end{matrix}$
	Pyramide a base carée		$[\text{Co}(\text{CNPh})_5]^{2+}$
6	Octaédrique		$\begin{matrix} \text{CO} \\ \\ \text{OC}-\text{W}-\text{CO} \\ \\ \text{OC} \end{matrix}$
	Pseudo- octaédrique		
	antiprisme		$[\text{WMe}_6]$
7	Octaèdre cappé		$[\text{ReH}(\text{PPh}_3)_3(\text{MeCN})_3]^+$
	Biprisme pentagonal		$[\text{IrH}_5(\text{PPh}_3)_2]$

IV.2. Les ligands

En chimie de coordination, un ligand est une molécule ou un ion portant des groupes donneurs appropriés capables de se coordonner de manière covalente à un atome central [3]. Cet atome central qui est au centre de la coordination du ligand est le plus souvent un métal, bien qu'un atome central de métalloïde puisse jouer le même rôle.

Ces ligands présentent une grande importance dans la chimie organométallique, parce qu'ils peuvent entraîner des modifications dans les propriétés chimiques et physiques des complexes métalliques.

Il peut s'agir d'ions simples comme Cl^- , de petites molécules comme H_2O ou NH_3 , de molécules plus grosses comme $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ou $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ ou encore de macromolécules comme les protéines.

En fonction du nombre de liaisons qu'un ligand forme avec le métal, on distingue les ligands mono-dentés des ligands polydentés.

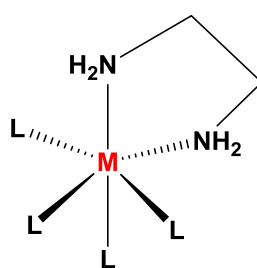
IV.2.1. Les différents types de ligands

Les ligands peuvent être regroupés en différentes classes en fonction du nombre de sites sur lesquels une molécule d'un ligand est coordonnée à l'atome métallique central.

Un ligand avec un site donneur est appelé **monodentate** (par exemple H_2O , NH_3 , CN^- , Cl^-). Les ligands **bidentés** sont ceux avec deux sites de liaison, par ex. éthylènediamine ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), oxalate ($\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$) etc. Ces ligands sont capables de former une structure cyclique (chélate) avec un métal central. Les ligands **tridentés** possèdent trois atomes donneurs, par ex. diéthylènetriamine ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$). Ils ont la capacité de former deux structures annulaires autour du métal central. Les ligands avec quatre sites donneurs sont dits **tétradentés**, par ex. ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) triéthylène tétraamine, elles sont capables de former des complexes à quatre structures cycliques. Les ligands **polydentés** ont de nombreux sites donneurs, par ex. acétate d'éthylènediaminetétra (EDTA).

IV.2.1.1. Ligand chélatant

Les ligands polydentés peuvent se coordonner avec deux ou plusieurs atomes du même métal pour former des structures cycliques. Ce phénomène de formation d'anneaux par coordination est appelé **chélation**, et le ligand est appelé **ligand chélatant** [4] (**Figure IV.2**). Les chélatés se distinguent des complexes simples en ce que le cation métallique est lié à l'agent chélatant par au moins deux liaisons coordonnées définissant un anneau ou une pince autour du métal. En raison des effets d'entropie, les chélates sont des complexes plus stables que les complexes de ligands monodentés avec la même fonction chimique et le même nombre de liaisons de coordination que le cation. La stabilité par chélation est la plus grande lorsqu'il y a des cycles impliquant 5 ou 6 atomes (y compris les cations métalliques).



IV.3

Figure IV.2. Structure de ligand chélatant.

IV.2.1.2. Les ligands pontants

Les ligands pontants [5] sont des ligands qui peuvent former une liaison de coordination avec deux (ou plus) atomes métalliques simultanément, en établissant un pont entre deux complexes. Les ligands qui relient deux centres métalliques sont indiqués par le préfixe μ - ajouté avant le nom du ligand concerné (**Figure IV.3**). Les ligands de pontage les plus courants sont : OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^- .

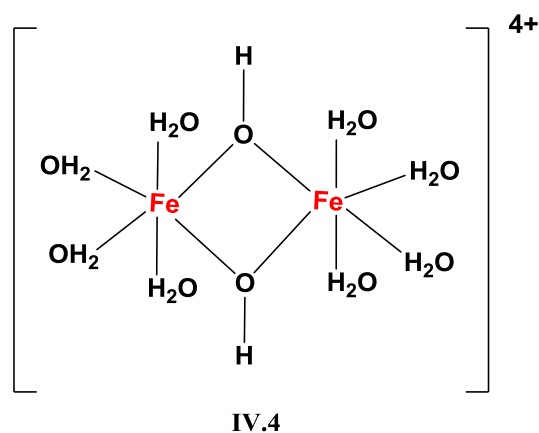


Figure IV.3. Structure d'un ligand pontant.

IV.2.1.3. Les ligands ambidantés

Les ligands ambidantés sont des ligands qui peuvent être coordonnés à l'ion métallique central par l'un ou l'autre des deux atomes donneurs, mais leur disposition spatiale ne permet pas la formation d'un cycle chélate avec le métal. Ces ligands bidentés peuvent produire des isomères structuraux, prenons par exemple les ligands suivants : CN^- , CO , SCN^- , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (diméthylsulfoxyde = DMSO), $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ (diméthylformamide = DMF). Ces ligands ont des noms différents selon l'atome auquel ils sont attachés.

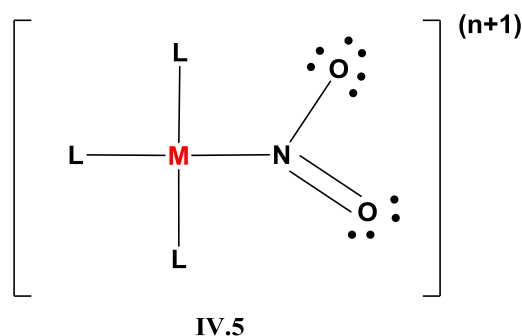
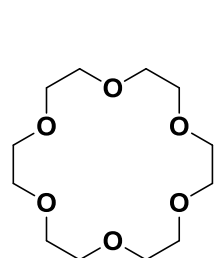


Figure IV.4. Exemple de ligand ambidanté.

IV.2.1.4. Les ligands macrocycles

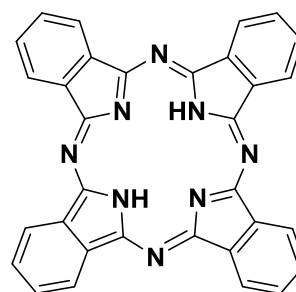
Les ligands macrocycliques [6] représentent une classe spéciale de ligands polydentés. Ils sont définis comme étant un composé constituant un squelette cyclique contenant au minimum neuf atomes, dont au moins trois sites donneurs d'électrons. Cela leur permet de se coordonner de manière forte aux atomes métalliques centraux. Les complexes formés par les macrocycles sont plus stables que ceux formés par leurs analogues linéaires [8], en raison de

l'effet macrocyclique [9]. Cet effet a des origines à la fois thermodynamiques et cinétiques. Les ligands macrocycliques sont généralement des ligands donneurs d'oxygène ou d'azote, et ils forment des complexes très stables avec des ions de métaux alcalins dans lesquels la totalité ou la plupart des sites de coordination sur le métal sont occupés. Parmi les ligands macrocycliques les plus connus citons le «18-crown-6» **IV.6** qui fait partie de la famille des éthers couronnes et la phthalocyanine **IV.7**.



IV.6

Ether couronne "18-crown-6"



IV.7

Phthalocyanine

Figure IV.5. Exemples de ligands macrocycles.

IV.3. Nature des liaisons dans les complexes de coordination

IV.3.1. Théorie de la liaison de valence

Cette théorie est principalement développée par Linus Pauling qui explique que les liaisons chimiques entre les molécules ne se produisent que lorsqu'il y a un chevauchement entre des orbitales atomiques incomplètes. Donc elle traite la structure électronique de l'ion métallique central dans son état fondamental, le type de liaison, la géométrie et les propriétés magnétiques des complexes.

IV.3.2. Théorie du champ cristallin

Cette théorie est basée sur des interactions purement électrostatiques entre le métal central et le ligand, c'est-à-dire des interactions ioniques (atome central chargé positivement et un ligand avec une paire d'électrons chargés négativement).

IV.3.3. Théorie des orbitales moléculaires (OM)

Une orbitale moléculaire (OM) est donc une fonction d'onde monoélectronique. Elle permet de calculer l'énergie ainsi que la probabilité de présence en chaque point de l'espace de l'électron

qui l'occupe. Cette théorie peut expliquer la couleur des complexes des éléments de transitions ainsi que les changements magnétiques liés à la différence d'énergie ΔE entre les niveaux d'énergies des orbitales moléculaires.

IV.4. Règle des dix-huit électrons

En 1927, le chimiste anglais Nevil V. Sidgwick pensait que les composés de coordination devaient atteindre la structure des gaz rares afin d'acquérir une structure stable [10]. Il a suggéré une théorie appelée règle des 18 électrons ou connu sous le nom de règle EAN en anglais « effectif atomic number ». Cette règle stipule que dans un certain nombre de complexes métalliques, l'atome métallique doit s'entourer de suffisamment de ligands pour que le numéro atomique effectif résultant soit numériquement égal au numéro atomique d'élément de gaz noble trouvé à la même période où se trouve le métal.

Pour les éléments principaux, la règle du NAE fixe le nombre d'électrons de valence à 8. C'est la règle de l'octet qui règne de façon quasi-hégémonique sur la chimie organique. Par conséquent pour les éléments de transition, la règle du NAE prévoit un compte de 18 électrons de valence comprenant les électrons métalliques plus les électrons fournis par les ligands. Cette règle est largement respectée en chimie organométallique et semble s'appliquer à la plupart des complexes métalliques avec le monoxyde de carbone, aux métaux carbonyles, nitrozyde, oléfine (π) et métallocène.

Les couches de valence des métaux de transition sont constituées de neuf orbitales de valence (une orbitale s, trois orbitales p et cinq orbitales d). Ces orbitales sont remplies d'un total de 18 électrons ce qui rend les composés de ce niveau thermodynamiquement stables

On peut la déduire du diagramme d'interactions orbitales d'un complexe ML_n (M = métal de transition, L = ligand à 2 électrons) qui est représenté sur la (Figure IV.6) suivante.

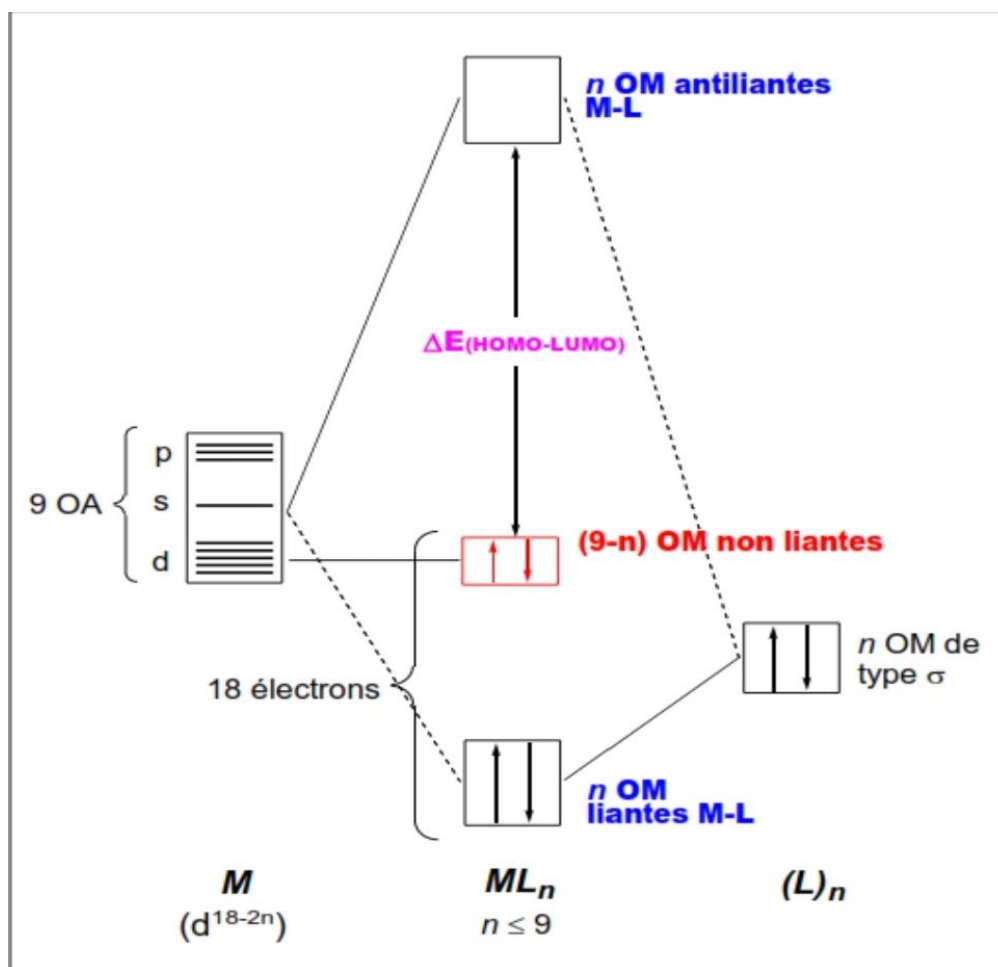


Figure IV.6. Diagramme d'interaction général pour un complexe ML_n à 18 e.

Ce diagramme repose exclusivement sur le respect du principe de la couche fermée et sur l'hypothèse d'une liaison localisée (où le nombre d'orbitales moléculaires liantes est égal au nombre d'orbitales moléculaires antiliantes, les deux étant limités à $n \leq$ nombre d'orbitales atomiques de l'atome central, soit 9).

IV.5. Domaine d'application des complexes

La chimie des composés de coordination est un domaine important mais difficile de la chimie inorganique moderne. Ces composés sont largement utilisés dans une multitude d'applications, ce qui justifie le nombre important d'études qui leur sont consacrées. Ils peuvent servir de réactifs en synthèse organique, de catalyseurs, de modèles pour des catalyseurs hétérogènes, ainsi que de matériaux présentant des propriétés électriques, optiques, magnétiques et médicinales novatrices.

IV.5.1. Analyse inorganique

Les composés de coordination sont employés dans les analyses quantitatives et qualitatives des métaux. La présence de métal peut être détectée en utilisant de l'ammoniac aqueux pour former un complexe du métal s'il est présent. Un exemple est la couleur bleue profonde donnée par la solution aqueuse de Cu^{2+} sur l'ajout de solution d'ammoniac. L'estimation de la quantité d'un métal, par exemple Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} etc, peut être effectuée à l'aide d'une solution EDTA en présence de l'indicateur approprié. Ceci peut être utilisé pour quantifier la dureté d'un échantillon d'eau donné causé par Ca^{2+} et Mg^{2+} .

IV.5.2. Industrie

Dans l'industrie pétrochimique, les complexes de nickel, de platine et de rhodium sont utilisés comme catalyseurs dans la réaction d'hydrogénation, le cobalt et le rodium sont employés dans l'hydroformylation (conversion de l'alcène en aldéhyde). EDTA est utilisé dans la production de crème, de nourriture, etc comme conservateur pour piéger tout métal qui peut causer la décoloration des produits. Les couleurs brillantes et intenses de nombreux complexes les rendent de grande valeur en tant que colorants et pigments. Les exemples sont la phtalocyanine de cuivre et le bleu prussien.

IV.5.3. Médecine

En médecine, les poisons métalliques, comme le poison au plomb, peuvent être traités en utilisant des ligands comme l'EDTA comme agent séquestrant pour former des complexes inoffensifs avec le métal toxique. Des progrès majeurs ont été rapportés dans l'utilisation de Cis-Platine, $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ et d'autres médicaments connexes dans les traitements contre le cancer. Les complexes de technétium sont utilisés pour l'imagerie des organes internes dans les organismes vivants. Auranofin (complexe d'or) est utilisé dans le traitement de l'arthrite. Le budotitane et le dichlorure de titanocène (médicaments anticancéreux) sont des complexes de titane.

IV.5.4. Complexes biologiques importants

La photosynthèse est rendue possible dans la plante verte en raison de la présence de chlorophylle complexe de magnésium utilisé pour piéger l'énergie lumineuse requise. Le complexe de fer appelé hémoglobine aide au transport de l'oxygène dans le corps, tandis que le complexe d'acier Myoglobin aide à le stocker.

IV.6. Réactions de complexation

IV.6.1. Complexe à partir des sulfanilamides

Les complexes contenant du cuivre (II) ont attiré beaucoup l'attention en raison de leurs propriétés biologiques et catalytiques supérieures, pour cela *Chebout et al.* [11] ont obtenus deux nouveaux complexes cuivre (II) de sulfanilamide, $[\text{Cu}_3 (\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S})_4 (\text{C}_3\text{H}_6\text{NO})_2\text{Cl}_6]_n$ **IV.8** et $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}) (\text{C}_3\text{H}_6\text{NO})\text{Cl}_2]$ **IV.9**, synthétisés et caractérisés par des méthodes spectrométriques, tel que la diffraction des rayons X sur monocristal. Dans les structures cristallines des deux complexes, le sulfanilamide présente un comportement monodenté en coordonnant avec l'atome d'azote aminé (**Figure IV.7**).

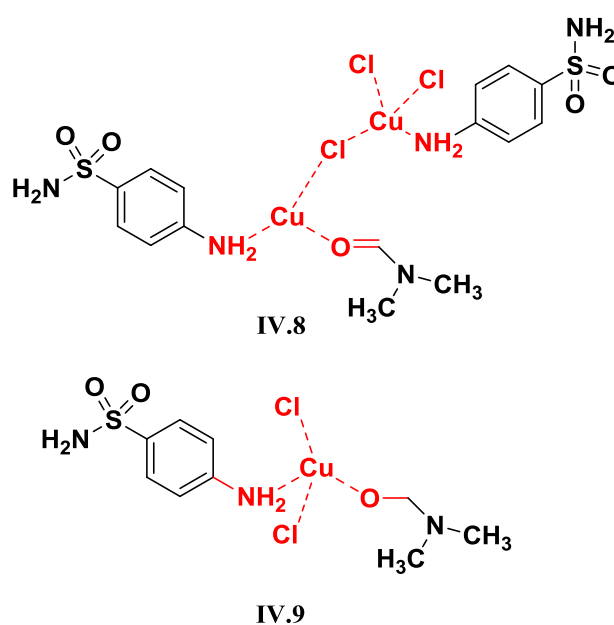


Figure IV.7. Structure des complexes cuivrique.

L'antibiothérapie moderne s'est révélée insatisfaisante ces dernières années. Les antibiotiques sont utilisés pour la première fois comme promoteurs de croissance chez les animaux de ferme au début du 20e siècle, ce qui a conduit à leur introduction dans l'alimentation humaine quotidienne. En conséquence, une grave, auparavant imprévue phénomène a émergé le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques.

Spisz et al. [12] Ont synthétisés des complexes ayant des activités supérieurs aux ligands libres dans diverses caractéristiques, y compris les propriétés anticancéreuses. Le potentiel pharmacologique des métaux médicaments peut être modulé par la sélection appropriée de ligands et d'ions métalliques. Un bon exemple de bonne coordination est la combinaison de sulfamides (sulfamérazine, sulfathiazole) avec un ion ruthénium(III). Leur travail vise à

confirmer que l'activité des médicaments antibactériens sulfamides est initiée et/ou stimulé par leur coordination avec un Ru(III) ion. L'étude a déterminé la structure, le profil électrochimique, l'affinité CT-ADN et l'antimicrobien ainsi que les propriétés anticancéreuses des complexes synthétisés. Les résultats ont prouvé que Ru(III) les complexes présentaient de meilleures propriétés biologiques que les ligands libres (**Figure IV.8**).

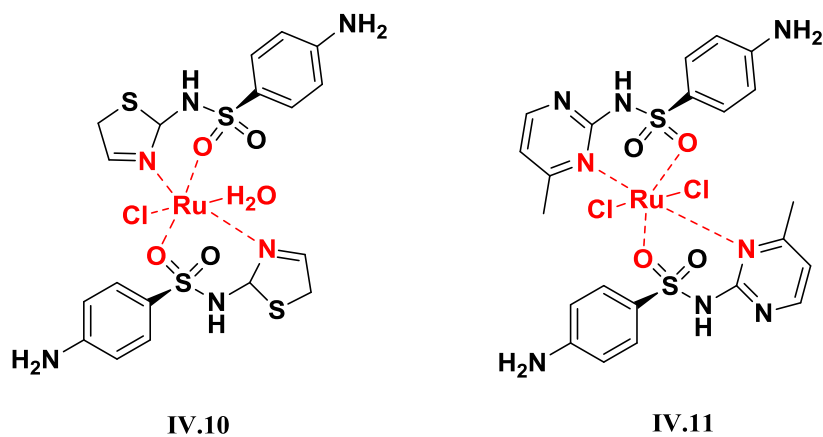


Figure IV.8. Complexes à base du ruthénium.

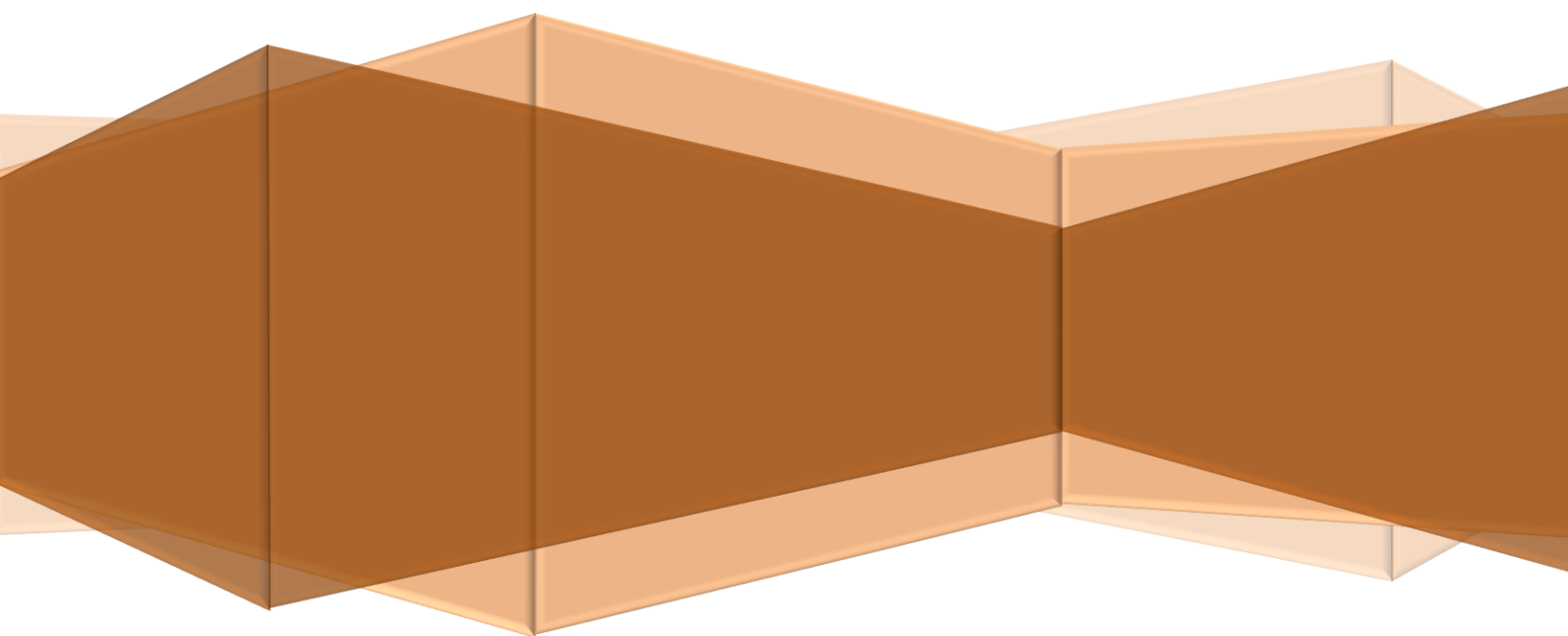
Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté une introduction générale sur les complexes de coordination. De plus, nous avons examiné en détail les différents types de ligands, leurs modes de coordination avec les ions métalliques, ainsi que leur géométrie et leur réactivité. En raison de leur rôle crucial dans la synthèse de complexes organométalliques d'intérêt biologique, les ions métalliques de coordination ont suscité un vif intérêt par les chimistes.

Références bibliographiques

- [1] Kauffman, G.B. *Am. Chem. Soc.*, 199
- [2] Bünzli, J.C. chimie de coordination, **2005**.
- [3] Wanzlick, H.W.; Schönherr, H.J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 75, 141-142.
- [4] Hambley, T.W. *Coord. Chem. Rev.*, **1997**, 166, 181-223.
- [5] Jordan, R. B. Reaction Mechanisms of Inorganic and Organometallic Systems, Oxford University Press, **2007**, ISBN 978-0-19-530100-7.
- [6] Natta, G. *J. Polym. Sci.*, **1955**, 16, 143.
- [7] Lindoy, L.F. The chemistry of macrocyclic ligand complexes, Cambridge University press, New York, **1992**.
- [8] Abegg, D.; Surriabre, P.; protocol sur la Synthèse et chimie de coordination d'un macrocycl, Chimie minérale, **2008**.
- [9] Cabbiness, D.K.; Margerum, D.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 6540-6541.
- [10] Sidgwick, N.V.; Powell, H.M. proceedings of the royal society of london. series a. mathematical and physical sciences, **1940**, 176, 153-180.
- [11] Chebout, O.; Trifa, C.; Bouacida, S.; Boudraa, M.; Imane, H.; Merzougui, M.; Mazouz, W.; Ouari, K.; Boudaren, C.; Merazig, W. *J. Mol. Struc.*, **2022**, 1248, 131446-131461.
- [12] Spisz, P.; Chylewska, A.; Królicka, A.; Ramotowska, S.; Abrowska, A.D.; Mariusz, M. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 1348.

Chapitre V
Résultats & discussion



La tendance actuelle en chimie, notamment en chimie organique est la « chimie verte », qui vise à minimiser les effets écologiques et toxicologiques nocifs et à maîtriser les coûts. Cette nouvelle chimie nécessite l'utilisation des produits moins toxiques, l'activation par micro-ondes ou ultrasons, une économie atomique et le recyclage des matières premières. De nombreux efforts sont déployés dans ce sens pour que la chimie moderne soit plus sécuritaire et répond autant que possible à ces normes.

L'utilisation du rayonnement ultrasonore comme technique d'activation de réactions chimiques, capable d'induire d'innombrables transformations chimiques en constituant une excellente solution aux enjeux économiques et environnementaux actuels [1].

A cette échelle nous nous sommes intéressés au cours de ce travail à la synthèse de nouveaux dérivés d'**β-énaminones** et de **sulfamidophosphonates** ainsi que des **complexes de cuivre** en utilisant des méthodes respectueuse de l'environnement.

V.1. Synthèse des β-énaminones

Pour poursuivre nos recherches sur l'utilisation de l'ultrasonication [2-5] comme technique pour le développement de méthodes novatrices en synthèse organique, nous présentons ici une approche aisée et performante de la synthèse des β-énaminones.

Ces dérivés (V.3.1-V.3.17) sont obtenus par une énamination activée par des irradiations ultrasoniques de 1,3-dicétones V.2 avec des amines primaires V.1 en présence d'une quantité catalytique de bromure de cuivre (5 mol%) dans des conditions sans solvant à température ambiante pendant (20-50) min (Schéma V.1).

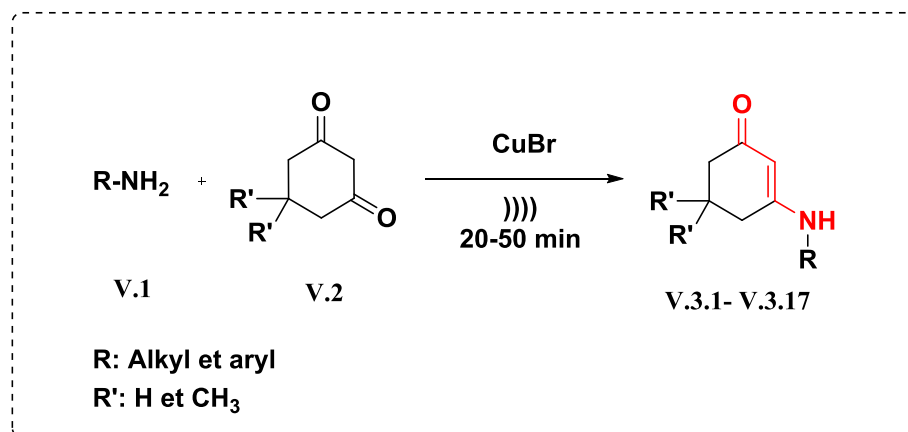


Schéma V.1. Synthèse des β-énaminones.

Afin d'optimiser la réaction modèle, nous choisissons l'aniline **V.3.1 (Tableau V.3)** comme substrat modèle. Il a été réagi avec le cyclohexane-1,3-dione en présence de divers catalyseurs ou sans catalyseur sous irradiation ultrasonique à température ambiante.

En absence de catalyseur, la formation du produit s'est formée avec un rendement modeste (50%) après 2 heures de sonication. À la suite de ce résultat, nous avons étudié l'impact de plusieurs catalyseurs sur la réaction modèle (**Tableau V.1**).

Tableau V.1. Optimisation de l'effet catalyseur sur la réaction du modèle sous irradiation par ultrason.

Entrée	Catalyseur (mmol)	Temps(min)	Rdt %
1	Sans catalyseur	120	50
2	AlCl ₃ (5 mol%)	20	75
3	CuI (5 mol%)	20	90
4	CsI (5 mol%)	20	55
5	SbF ₃ (5 mol%)	20	80
6	FeCl ₃ (5 mol%)	20	78
7	TiCl ₃ (5 mol%)	20	75
8	SnCl ₂ (5 mol%)	20	88
9	ZnCl ₂ (5 mol%)	20	90
10	Zn(OAc) ₂ (5 mol%)	20	86
11	Cu(OAc) ₂ (5 mol%)	20	91
12	CuBr (5 mol%)	20	98

Le résultat montre que lorsque la réaction a été réalisée en présence de CuBr (5 mol%), nous avons obtenu le produit désiré avec un rendement élevé (98%) en un temps court (20 min), et le faible rendement de la catalyse de la réaction modèle a été obtenu en présence de CsI (55%). De plus, pour évaluer l'influence des solvants sur la réaction, nous avons étudié l'énamination du cyclohexane-1,3-dione avec l'aniline et le CuBr comme catalyseur modèle dans l'éthanol. La réaction a été achevée en 20 min, et l'énaminone souhaitée a été obtenue avec un rendement de 98% qui est le même rendement obtenu sans solvant.

D'autres solvants ont également été testés. Les résultats de cette étude sont présentés dans le (**Tableau V.2**).

Tableau V.2. Optimisation de l'effet du solvant sur la réaction du modèle en présence de CuBr.

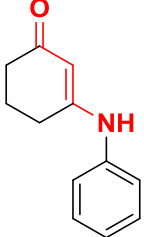
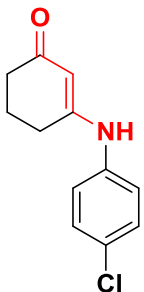
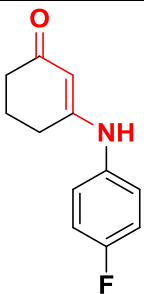
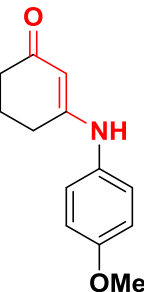
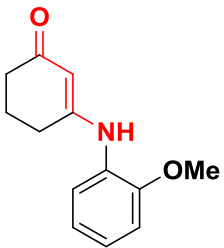
N°	Solvants	Rdt %
1	EtOH	98
2	MeOH	96
3	THF	92
4	DCM	96
5	Acetone	98
6	H ₂ O	55
7	Toluene	98
8	Sans solvant	98

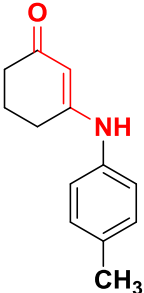
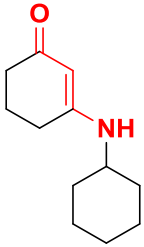
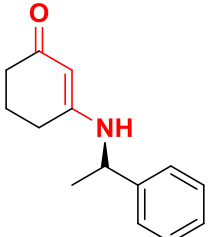
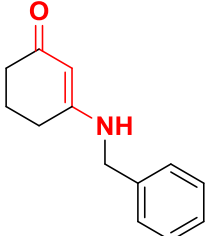
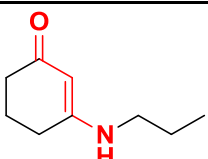
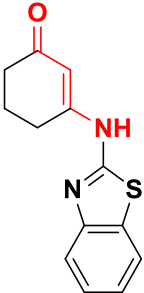
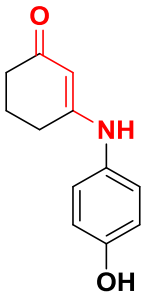
En outre, nous avons examiné la réaction du modèle sans irradiation ultrasonique, avec et sans CuBr. En absence de CuBr (déroulement à température ambiante: 30 °C) la réaction modèle donne un rendement faible (20%) après 4 heures de sonication, et la réaction avec CuBr (dans les mêmes conditions de température) donne un rendement moyen de (60%) au bout de 4 h.

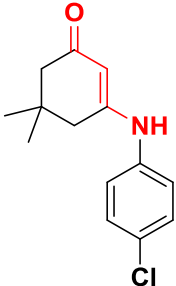
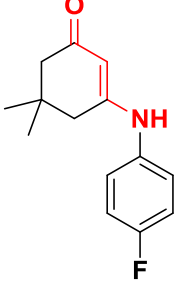
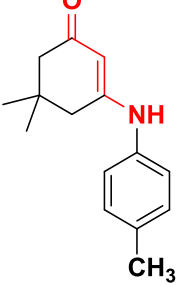
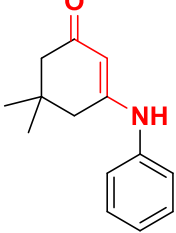
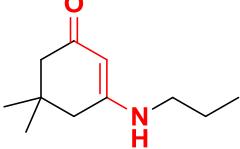
Dans ces conditions optimisées (irradiation par ultrasons, CuBr, sans solvant et à température ambiante), nous avons généralisés cette réaction avec d'autres amines (aromatiques et aliphatiques) avec une efficacité élevée. Alors que les amines aromatiques portant soit des substituants donneurs ou attracteurs des électrons ont donnés des rendements excellents (90–98%).

Par ailleurs, les amines linéaires ont également bien réagi avec la cyclohexanedione ou la dimédone formant les β -énaminones avec de bons rendements. Les résultats de ces essais sont résumés dans le **Tableau V.3.**

Tableau V.3. Caractéristiques physico-chimiques des β -énaminones.

Code	Composé	Temps (min)	Rdt (%)	T _f (°C)
V.3.1		20	98	174-176
V.3.2		30	95	182-184
V.3.3		30	96	172-174
V.3.4		43	90	160-162
V.3.5		45	92	164-166

V.3.6		38	92	128-130
V.3.7		25	93	150-152
V.3.8		35	94	Huile
V.3.9		32	95	123-125
V.3.10		25	90	Huile
V.3.11		50	90	131-133
V.3.12		48	91	241-243

V.3.13		28	94	210-212
V.3.14		30	92	194-196
V.3.15		35	90	200-202
V.3.16		25	96	182-184
V.3.17		25	90	108-110

En **RMN ¹H**, les structures des composés obtenus ont été confirmées par l'apparition de deux signaux qui correspondent au groupement énamine; un signal dans l'intervalle [8,85-5,04] ppm correspond à la fonction NH et l'autre signal dans la gamme [5,71-4,93] ppm correspond au CH de la double liaison. Dans le **FT-IR**, les spectres ont montré une bande intense entre 1738-1548 cm⁻¹ du groupe carbonyle (C=O) et une bande vers 3275-3058 cm⁻¹ du groupement amine (NH).

Le spectre RMN ^{13}C était caractéristique en raison des pics liés à la présence de $\text{CH}=\text{}$ dans l'intervalle 104-96 ppm et le groupe carbonyle entre 207-195 ppm confirme la formation des β -énaminones.

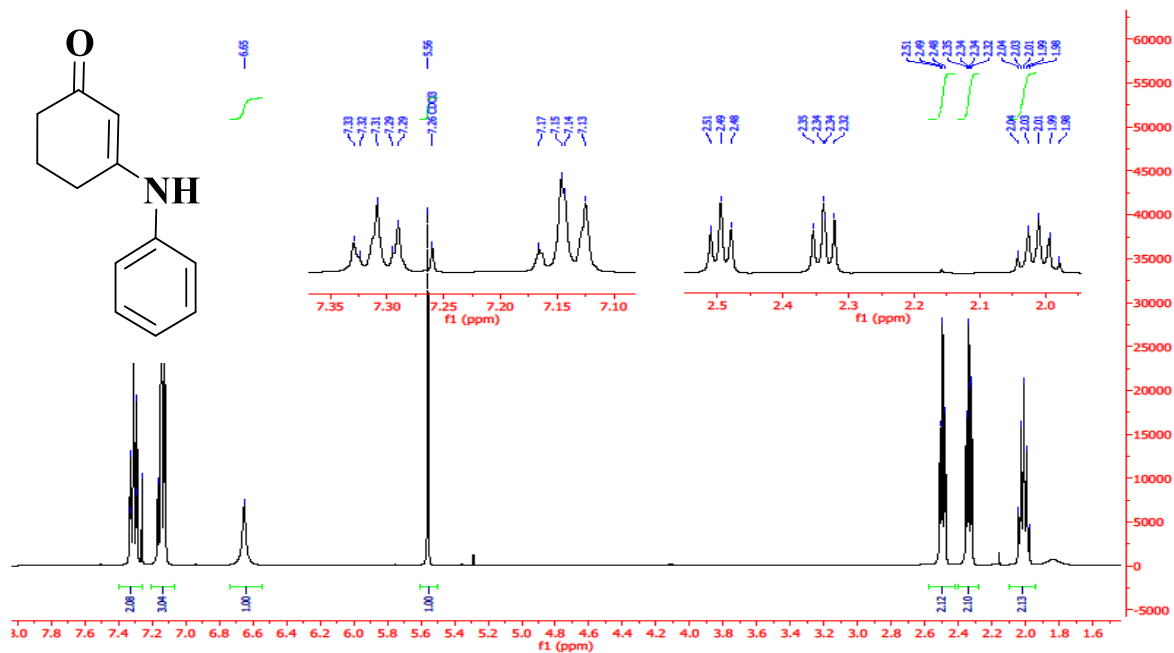


Figure V.1. Spectre RMN ^1H de l'énaminone V.3.1.

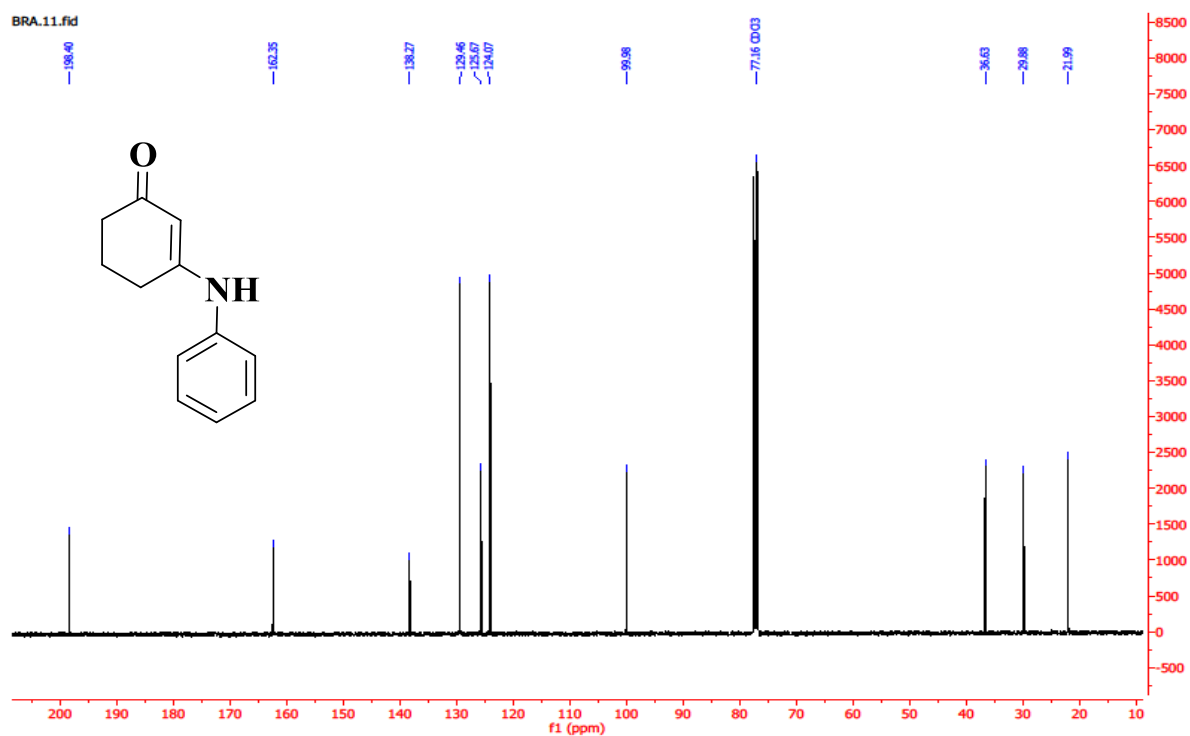


Figure V.2. Spectre RMN ^{13}C de l'énaminone V.3.1.

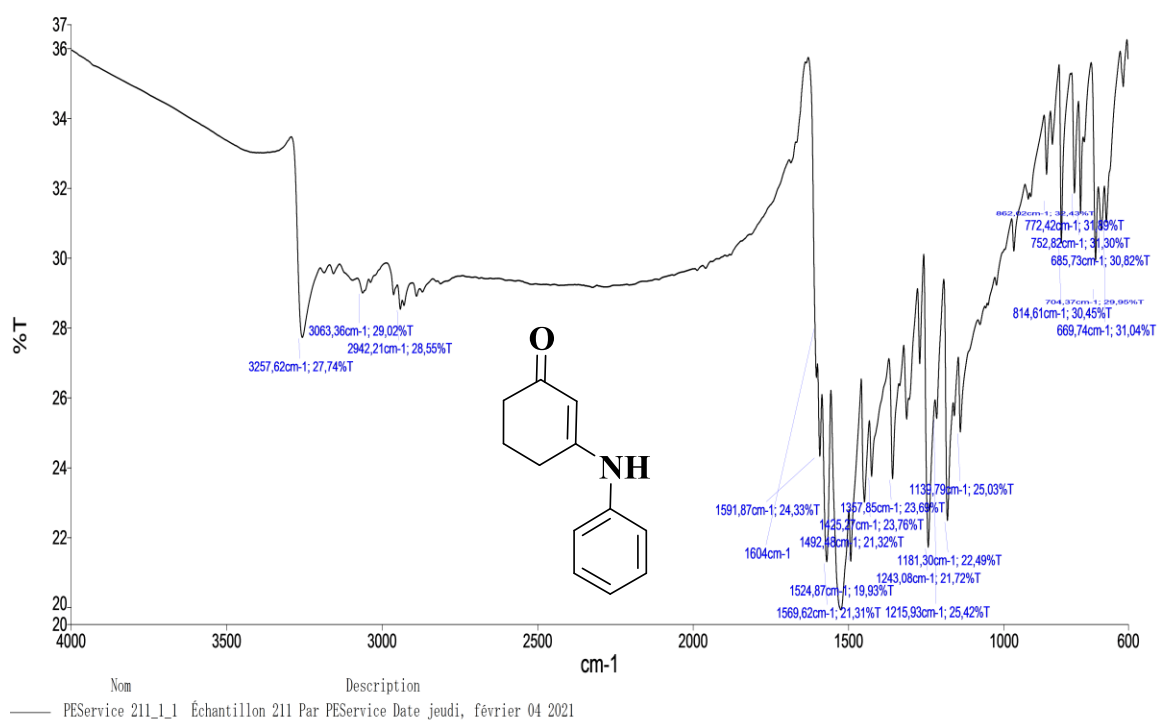


Figure V.3. Spectre IR de l'énaminone V.3.1.

V.1.1. Mécanisme réactionnel proposé

Un mécanisme probable de cette réaction est donné dans le **Schéma V.2**. La réaction est initiée par l'activation des 1,3-dicétones, qui est assurée par le catalyseur CuBr. En outre, la 1,3-dicéto est rendue plus vulnérable à l'attaque nucléophile par les groupes d'amines à la suite de l'irradiation par ultrasons, ce qui aide et accélère ce processus. Cette étape est suivie par la formation de l'ion intermédiaire activé N-benzenamine. Au cours de la cavitation, une molécule d'eau est enlevée et le catalyseur est régénéré pour former l'énaminone souhaitée.

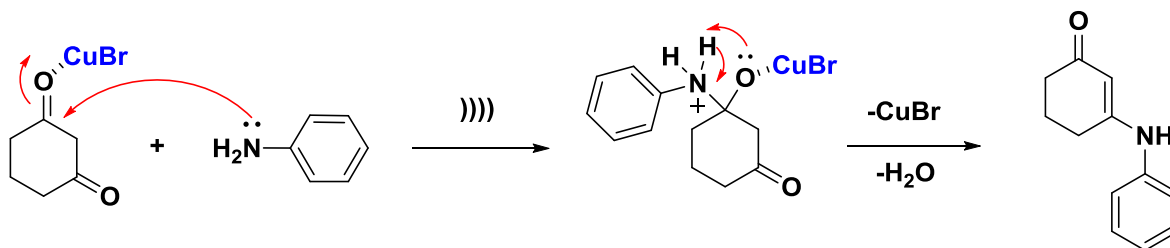


Schéma V.2. Mécanisme proposé d'β-énaminone V.3.1.

En outre, avec chaque processus, la recyclabilité du catalyseur a été étudiée dont le catalyseur est récupéré par filtration et a pu être réutilisé plusieurs fois sans perdre son activité.

V.2. Synthèse des sulfamidophosphonates

Afin de poursuivre les travaux antérieurs de notre équipe sur les dérivés de phosphonates et de sulfonamides [6-11], nous nous sommes intéressés par la synthèse de sulfamidophosphonates (V.7.1-V.7.7) en une seule étape *via* une méthode verte, propre et respectueuse de l'environnement en utilisant les irradiations ultrasoniques. Dans ce travail, le sulfanilamide V.4 réagit avec divers aldéhydes aromatiques (V.5.1- V.5.7) et le triéthylphosphite V.6 en absence de tout catalyseur pendant environ 30 à 60 minutes. Les sulfamidophosphonates sont obtenus avec un rendement excellent 79-88% (Schéma V.3).

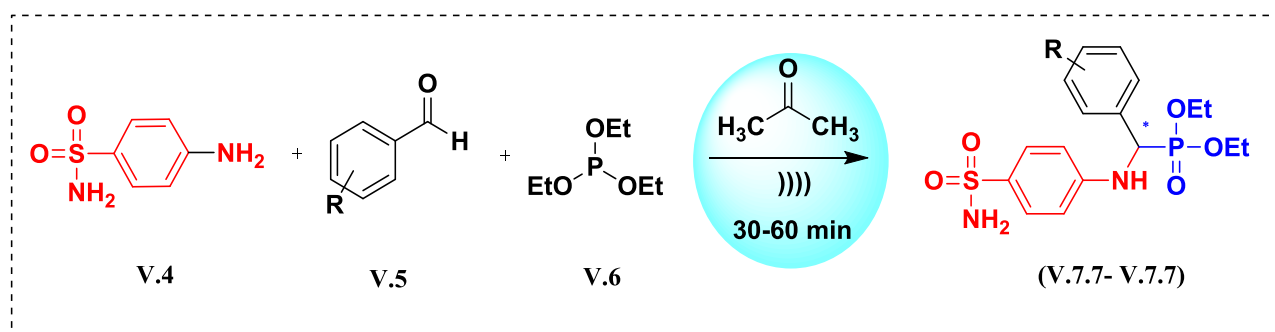


Schéma V.3. Synthèse des sulfamidophosphonates.

La réaction entre le sulfanilamide V.4, le benzaldéhyde et le triéthylphosphite a été choisie comme réaction modèle pour évaluer et optimiser les conditions de la synthèse des sulfamidophosphonates.

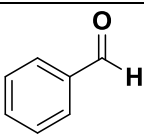
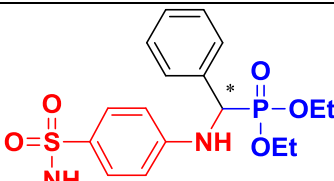
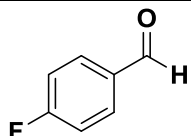
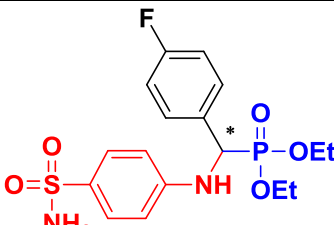
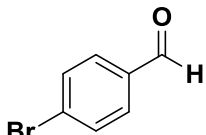
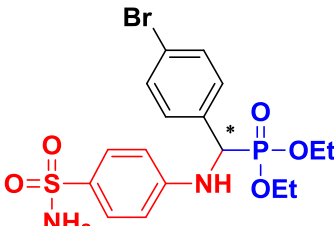
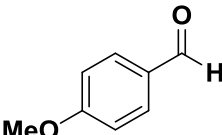
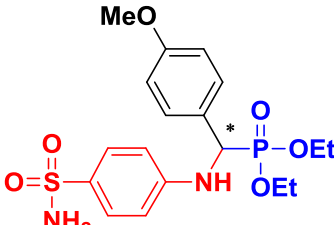
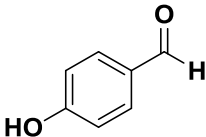
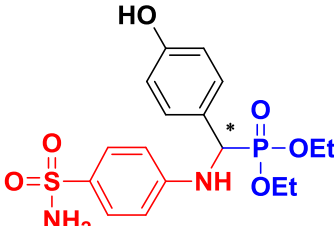
Tableau V.4. Optimisation du temps de réaction et du solvant pour la synthèse de sulfamidophosphonates.

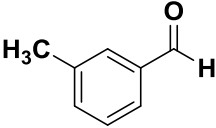
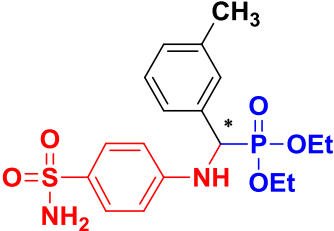
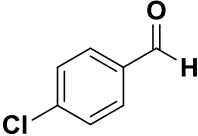
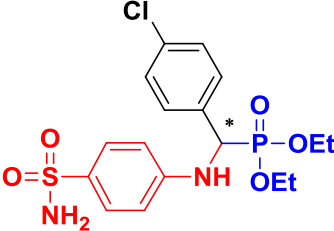
Entrée	Solvant	Temps/min	Rdt %
1	Sans solvant	90	---
2	CH ₂ Cl ₂	90	---
3	MeOH	75	40
4	EtOH	60	50
5	Acétone	30	88

À température ambiante, certains solvants ont été examinés sous irradiation par ultrasons, il a été observé que la réaction n'a formé qu'un faible rendement dans le CH_2Cl_2 , MeOH et EtOH. La même réaction a été réalisé sans solvant aucun produit désiré n'a été formé.

Un rendement plus élevé de 88% a été obtenu en utilisant l'acétone comme solvant (**Tableau V.4**).

Tableau V.5. Caractéristiques des dérivés de sulfamidophosponates synthétisés.

Code	Aldéhyde	Composé	Temps (min)	Rdt (%)	T _f (°C)
V.7.1			30	88	198-200
V.7.2			30	86	168-170
V.7.3			40	80	172-174
V.7.4			40	85	158-160
V.7.5			60	84	90-92

V.7.6			50	86	194-196
V.7.7			50	79	178-180

V.2.1. Mécanisme réactionnel proposé

Les conditions extrêmes de température et de pression issues de la cavitation acoustique impliquant la formation, la croissance et l'effondrement séquentiels des millions de bulles de nature microscopiques dans le milieu réactionnel. Ce phénomène favorise la formation des imines en premier temps par l'attaque nucléophile du groupement amine de sulfanilamide sur le groupement carbonyle de celui de l'aldéhyde qui donne une carbinolamine qui se déshydrate spontanément en imine. Ce dernier va réagir avec le triéthylphosphite par une deuxième réaction d'addition qui conduit à la formation de sulfamidophosphonate.

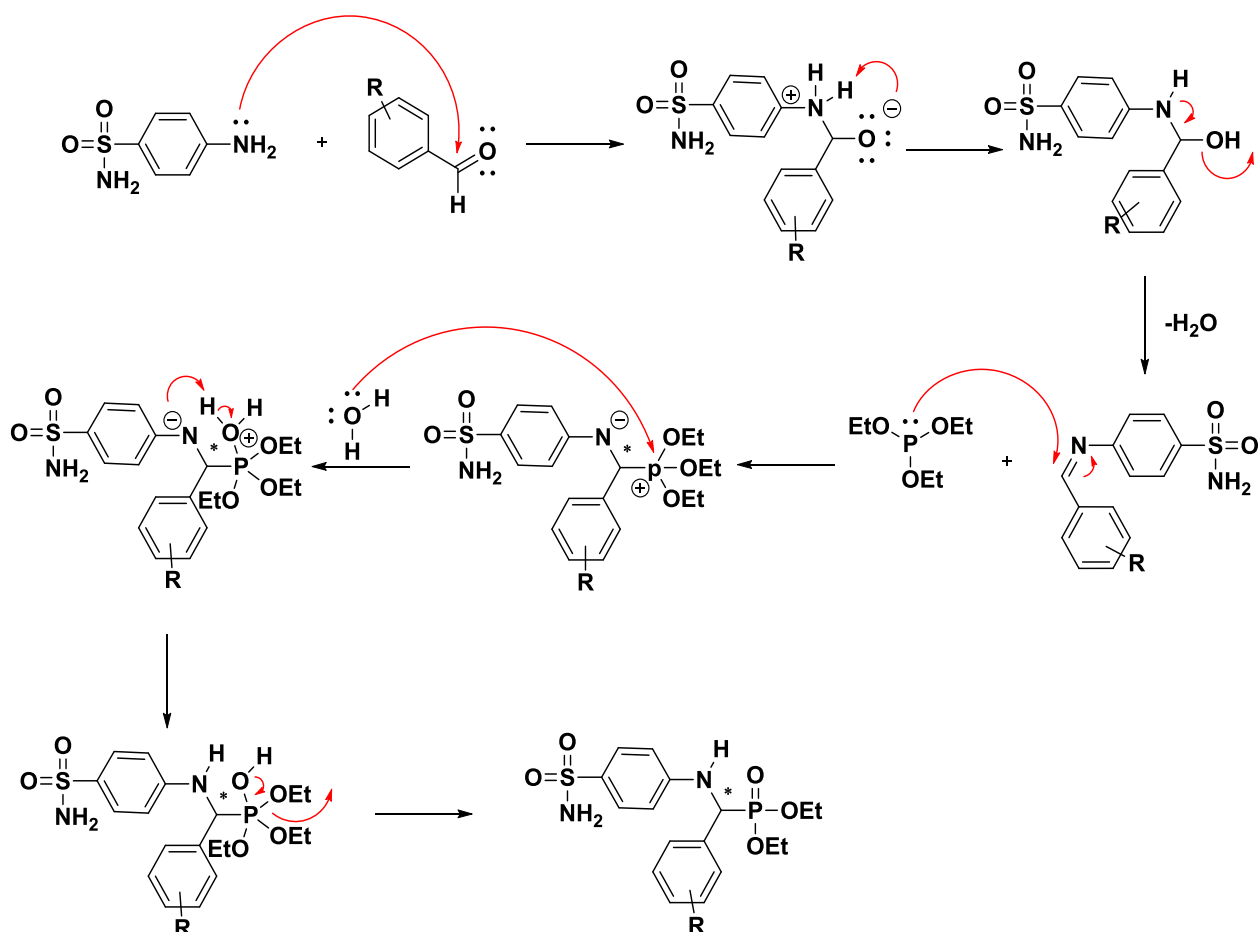


Schéma V.4. Mécanisme réactionnel proposé.

Les structures des composés synthétisés sont confirmées par l'analyse élémentaire ainsi que par les données spectrales **IR** et **RMN ^1H** , ^{13}C et ^{31}P .

- En **RMN ^{31}P** , la présence du phosphore du composé **V.7.1** est confirmée par l'apparition d'un pic à $\delta = 22,19$ ppm.
- En **RMN ^1H** , les sulfamidophosphonates sont caractérisés par l'apparition de deux triplets entre $\delta = [1.08-1.02]$ et $[1.22-1.18]$ ppm correspondent aux deux groupements (PO-CH₂-CH₃) ainsi que les deux groupes CH₂ apparaissent à $\delta = [4.14-3.87]$ et $[3.94-3.63]$ sous forme de multiplets. Le proton du carbone asymétrique NH*CH(R)PO(OEt)₂ résonne vers $\delta = [5,0-5,30]$ ppm sous forme de deux doublets.
- En **RMN ^{13}C** , les structures sont confirmées par l'apparition de deux doublets entre $[62.94-61.17]$ ppm et deux doublets entre $[16.35-15.94]$ ppm correspondent respectivement aux carbones des méthylènes et méthyles des deux groupements (POCH₂CH₃). Le signal du carbone asymétrique NH*CH(R) PO(OEt)₂ apparaît entre $[50.51-54.26]$ ppm sous forme de doublet, ainsi que la présence des pics

caractéristiques des cycles aromatiques dans l'intervalle [162.95-112.11] ppm confirment aussi les structures des produits attendus.

- **En FT-IR**, ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes:

Une bande entre [3351.92- 3286.65] cm^{-1} correspond à la fonction **NH**, deux bandes dans l'intervalle [1153.18-1147.64] cm^{-1} et [1327.16-1310.95] cm^{-1} confirment la présence du groupement **SO₂** et l'apparition d'une bande entre [1229.42-1205.92] cm^{-1} du groupement **P=O** de phosphonate.

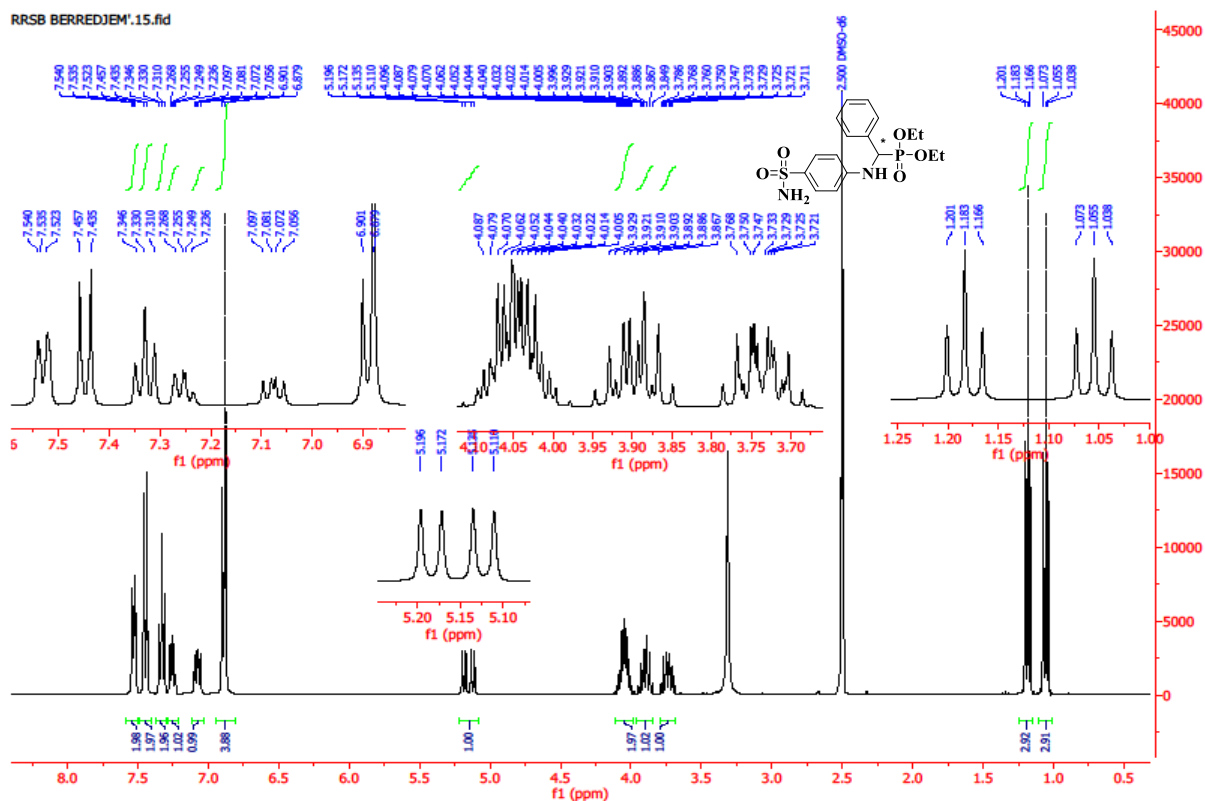


Figure V.4. Spectre RMN ¹H de sulfamidophosphate V.7.1.

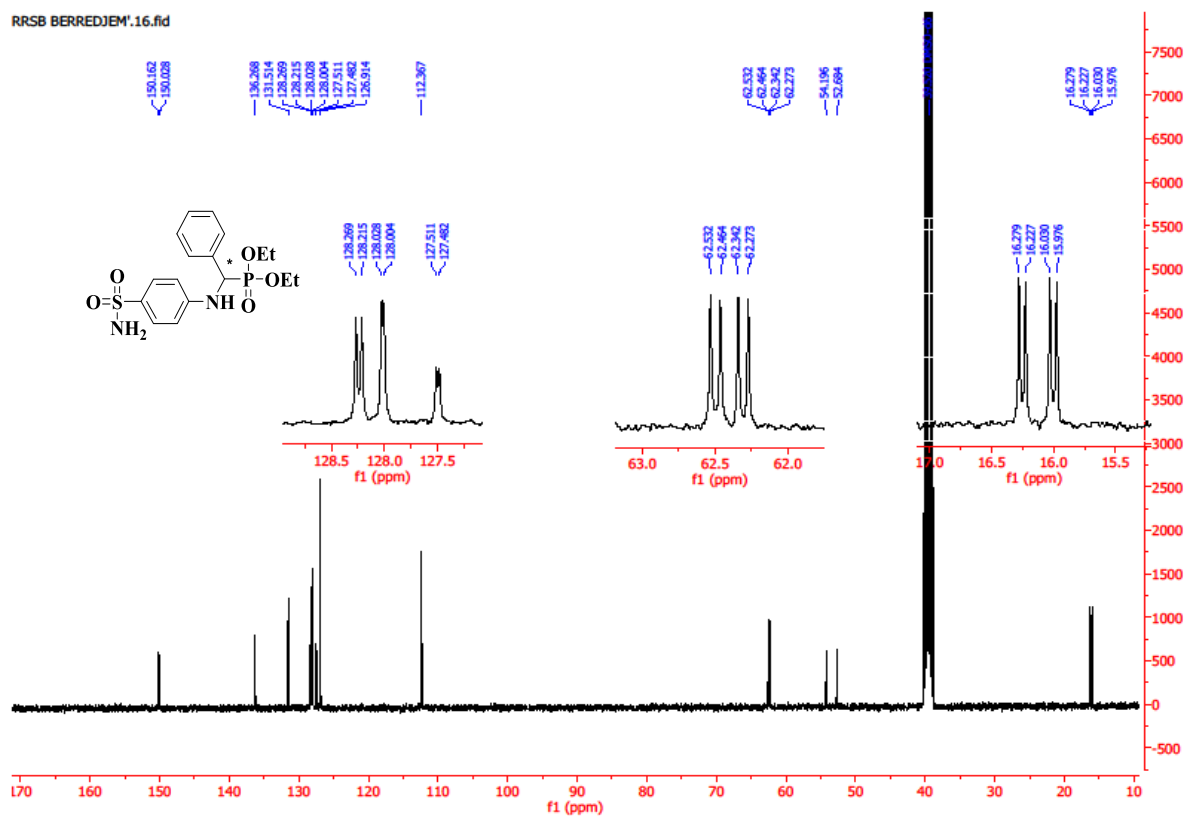


Figure V.5. Spectre de RMN ^{13}C de sulfamidophosphate V.7.1.

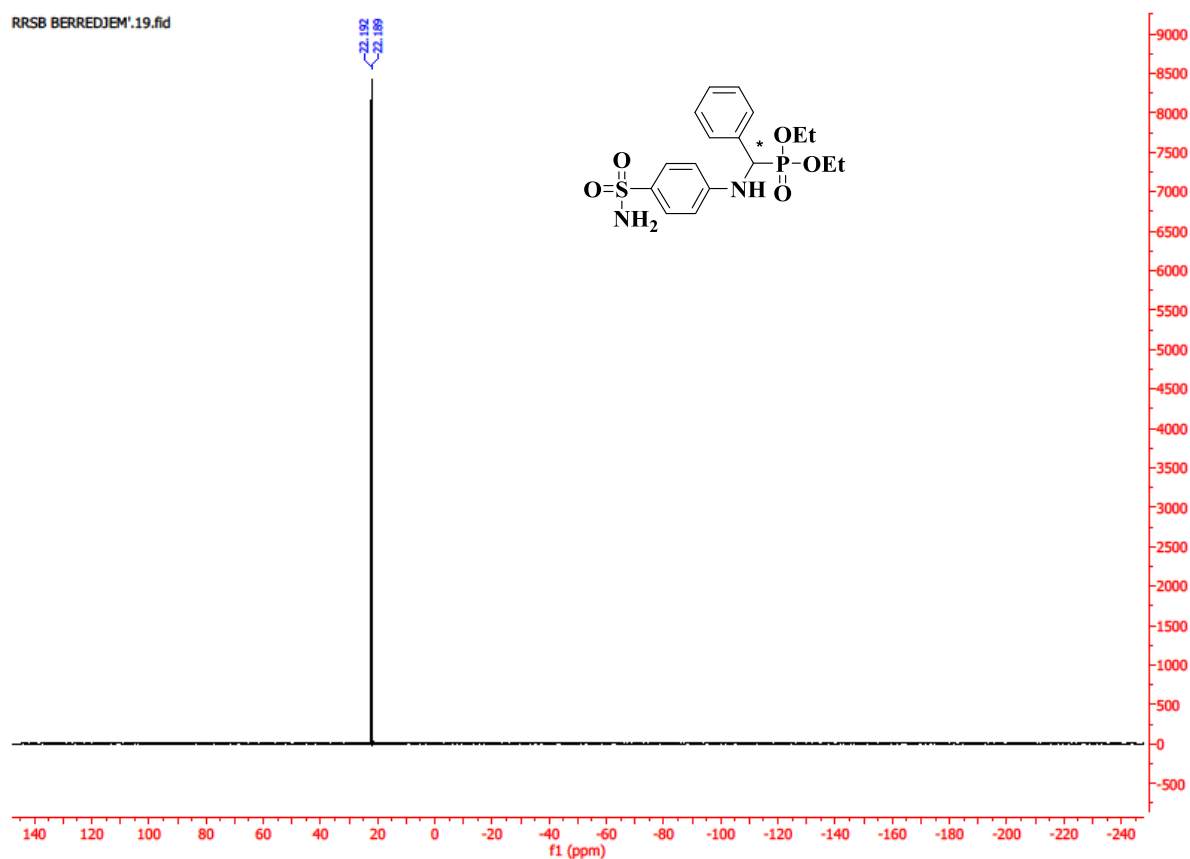


Figure V.6. Spectre RMN ^{31}P de sulfamidophosphate V.7.1.

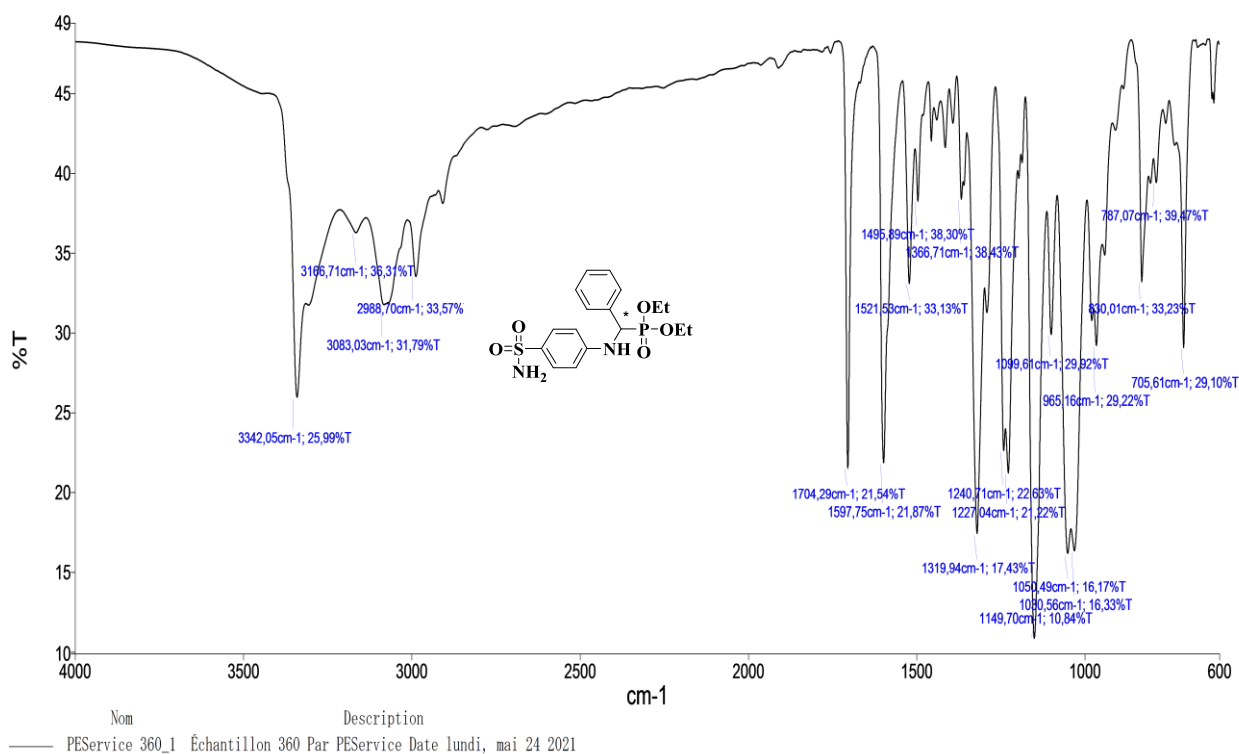


Figure V.7. Spectre IR de sulfamidophosphate V.7.1.

V.3. Etude cristallographique

V.3.1. Données de diffraction par rayons X et structure cristalline du composé V.7.1

Les cristaux du dérivé synthétisé (phényl((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle **V.7.1** ont été obtenus par recristallisation dans l'éthanol. Le monocristal a été maintenu à 295 K pendant la collecte des données à l'aide d'un diffractomètre automatique SuperNova, Dual, Atlas S2 détecteur de zone CCD équipé de rayonnement $\text{CuK}\alpha$ monochromatisé en graphite ($\lambda = 1.54184$). En utilisant le logiciel **Olex2** [12], la structure a été résolue avec le programme de solution de structure **SHELXT** [13] par phases intrinsèques et raffinée avec le raffinement des minimales carrés de la matrice complète **SHELXL** [14].

La résolution structurale a révélé que l'unité asymétrique se compose d'une molécule de (phényl((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle **V.7.1**, qui se cristallise dans le système de cristaux orthorhombique avec groupes d'espace *Pbca* (Tableau V.6). Le diagramme ORTEP de ce composé est montré dans la Figure V.8.

Tableau V.6. Données cristallographiques et paramètres de raffinement pour le composé V.7.1.

Données du cristal	Composé V.7.1
Formule chimique	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ PS
Poids moléculaire	398.40
Système du cristal, groupe d'espace	Orthorhombique, Pbc _a
Température (K)	295
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	13.54695(11), 11.72156(9), 24.2554(2)
α (°), β (°), λ (°)	90
Volume (Å ³)	3851.56(6)
<i>Z</i>	8
Densités ρ_{calc} (g/cm ³)	1.374
Type de radiation (mm ⁻¹)	Cu K α (λ = 1.54184) 2.546
Taille de cristal (mm)	0.46 × 0.16 × 0.1
Collection de données	
Diffractomètre	SuperNova, Dual, Atlas S2
Correction d'absorption	Multi-scan
T_{min} , T_{max}	0.441, 1.000
2 θ gamme pour collection de données (°)	7.29 à 151.764
Gammes des indices	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 30
Indices R final [<i>I</i> >= 2 σ (<i>I</i>)]	R ₁ = 0.0425, wR ₂ = 0.1203
Indices R final [all data]	R ₁ = 0.0442, wR ₂ = 0.1229
Réflexions indépendantes	3995 [R _{int} = 0.0321, R _{sigma} = 0.0208]
Réflexions collectées	21194
Raffinement	
Qualité d'ajustement sur <i>F</i> ²	1.025
Données/ contraintes /paramètres	3995/0/238
Plus grande différence. pic/trou: □ □ □ _{max} , □ □ □ _{min} (e Å ⁻³)	0.36/-0.33

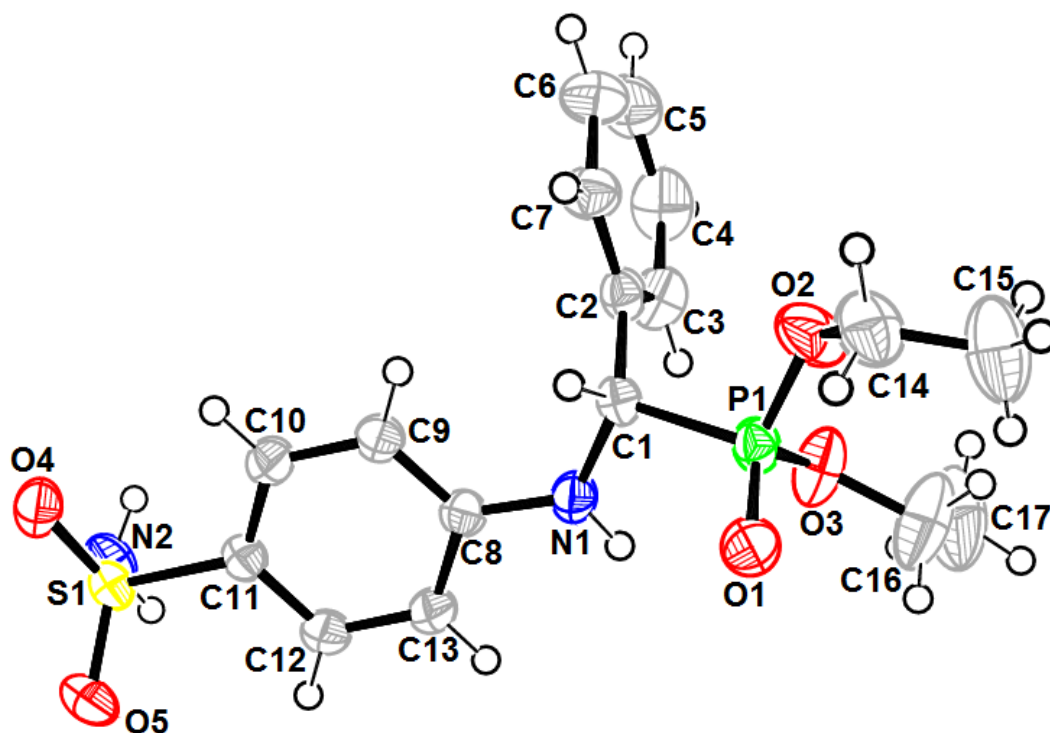


Figure V.8. Ortep du composé V.7.1.

L'angle diédral entre les plans moyens des deux anneaux de phényle est de $81.01(2)^\circ$. L'empilage cristallin peut être décrit comme des couches alternantes parallèles au plan (001) le long de l'axe *c* (Figure V.9), qui sont reliés ensemble par des interactions de liaisons hydrogène N-H...O et C-H...O, (Tableau V.7).

Dans ces couches, l'arrangement de chaque molécule induit une faible interaction intermoléculaire π - π . La distance centroïde-centroïde la plus courte est de $5.3124(1)\text{Å}$ entre les anneaux phényliques.

La structure cristalline est également soutenue par des interactions intermoléculaires faibles de C-H... π interactions (C14-H14a...Cg1 avec Cg1: centroïde de l'anneau phénylique de (C2-C7)). Toutes ces interactions lient les couches entre elles et renforcent la cohésion de la structure.

Tableau V.7. Distances en (Å) et les angles (°) des liaisons hydrogène du composé V.7.1.

D-H...A	$d(D-H)$	$d(H...A)$	$d(D-A)$	D-H-A	Symmetrie
N1-H1...O4	0.86	0.2300	3.0081(1)	150.0	1/2+x,y,1/2-z
N2-H2a...O1	0.89	2.0000	2.8783(1)	171.0	1/2-x,-1/2+y,z
C13-H13...O1	0.93	2.5700	3.1758(1)	123.0	1-x,-1/2+y,1/2-z
C13-H13...O4	0.93	2.5900	3.3143(1)	135.0	1/2+x,y,1/2-z
C10-H10...O4	0.93	2.5700	2.9304(1)	104.0	x,y,z
C14-H14b...O1	0.97	2.5900	2.9961(1)	105.0	x,y,z

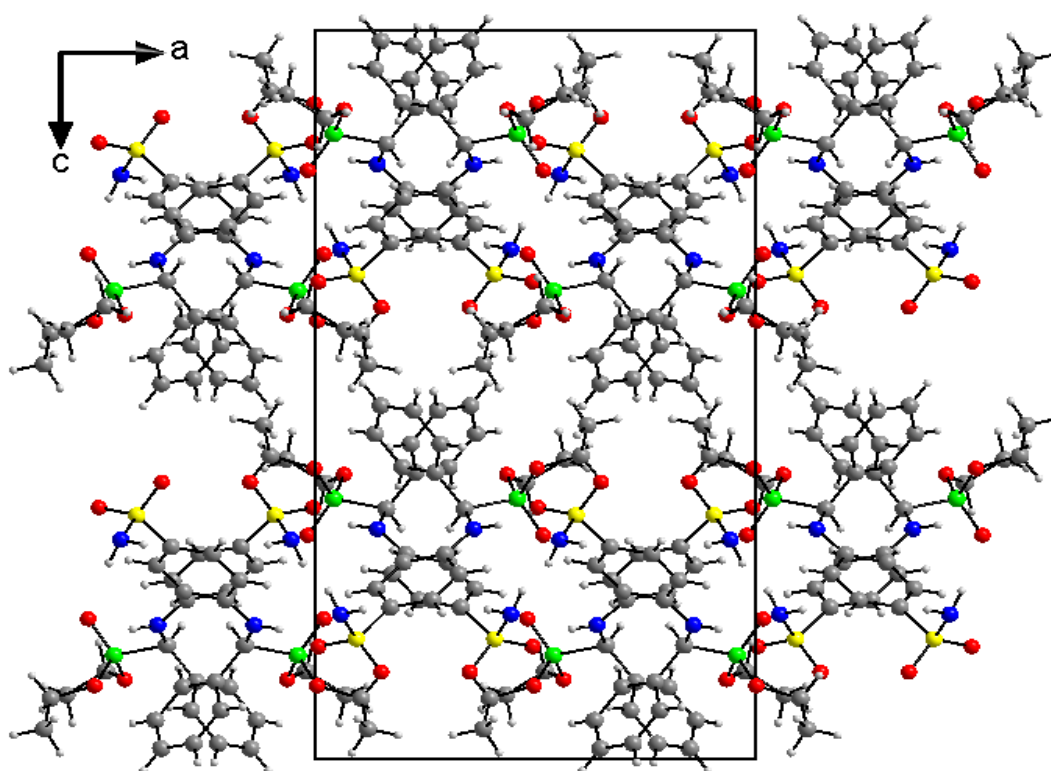


Figure V.9. L'empilement cristallin du composé V.7.1, vu depuis l'axe b, montrant une double couche le long d'un axe c.

V.4. Etude de docking moléculaire

V.4.1. Interactions avec le protéase principale SARS-CoV-2

La pandémie actuelle de COVID-19 a déclenché des efforts mondiaux pour l'identification rapide de vaccins et de traitements antiviraux spécifiques [15-16]. Parmi les cibles coronavirales étudiées dans le passé, la principale protéase (Mpro, 3CLpro, nsp5) a reçu une attention majeure [17-18] en particulier après la première épidémie de SRAS-CoV au début

des années 2000 [19-20]. Les cibles alternatives des coronavirus comprennent la protéine de pointe (S), l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp, nsp12), la NTPase/hélicase (nsp13) et la protéase de type papaïne (PLpro, partie de nsp3) [21-22]. La protéase de type papaïne reconnaît également la séquence C-terminale de l'ubiquitine. Par conséquent, on s'attendrait à ce que les inhibiteurs du PLpro dérivés du substrat inhibent également les deubiquitinasés des cellules hôtes, ce qui rendrait difficiles les campagnes de découverte de médicaments contre le PLpro. À l'opposé, la protéase principale Mpro clive exclusivement les séquences polypeptidiques après un résidu glutamine, positionnant la protéase principale comme une cible médicamenteuse idéale car, à notre connaissance, aucune protéase de cellule hôte humaine n'est connue avec cette spécificité de substrat [23-25].

La structure protéique de la protéase principale SARS-CoV-2 (**ID PDB: 5R80**) a été obtenue à partir de la Banque de données de protéines [26] et a été préparée avec l'outil assistant de préparation de protéines (Protein Preparation Wizard) mis en œuvre dans la suite **Schrodinger**, en attribuant les ordres de liaison, l'ajout d'hydrogènes et l'optimisation des réseaux H-bonding. Les structures tridimensionnelles des dérivés ont été construites à l'aide du logiciel **Maestro** et préparées avec Ligprep en utilisant le champ de force potentielle optimisée pour la simulation de liquides (Optimized Potentials for Liquid Simulation OPLS3e) avec une convergence d'atomes lourds de 0,30 Å ° [27]. Le Grid était centré sur le centroid du ligand co-cristallisé (4-sulfamoylbenzoate de méthyle). Le fichier **PDB** final préparé de la protéine et des sulfamidophosphonates synthétisés (**V7.1-V.7.7**) a été soumis pour l'exécution du processus de connexion. Des études de docking ont été menées en utilisant le logiciel **Glide** [28] à précision standard. Les fichiers de sortie du 4-sulfamoylbenzoate de méthyle et des composés dockés ainsi que la protéase principale **SARS-CoV-2** ont été visualisés avec le logiciel **Chimera**.

V.4.2. Résultats de docking

Afin de comprendre les interactions entre la protéine et le ligand, une étude de docking moléculaire a été réalisée pour étudier le mode de liaison de sulfamidophosphonates préparés à la protéase principale SARS-CoV-2. Nos études ont été réalisées en utilisant la suite **Schrodinger** (version 11.8) et les programmes **UCSF Chimera** (versions 1.13.1). Le co-cristal (4-sulfamoylbenzoate de méthyle) a été pris comme ligand de référence pour étudier le mode de liaison des dérivés synthétisés étudiés.

Pour valider le protocole de connexion, nous avons re-localisés le co-cristal (4-sulfamoylbenzoate méthyle) dans le site actif de la protéase principale SARS-CoV-2. La **(Figure V.10)** montre que le 4-sulfamoylbenzoate de méthyle et le co-cristal se situent presque dans la même position entre les récepteurs (valeur RMSD est inférieure à 1Å) ce qui confirme la validation du protocole de liaison.

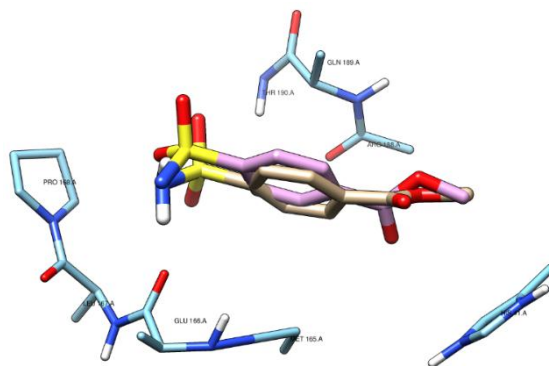


Figure V.10. Validation du protocole de connexion: docké et co-cristallisé (4-sulfamoylbenzoate de méthyle) dans la protéase principale SARS-CoV-2 après calcul de l'Autodoc.

Tableau V.8. Points d'adhésion et d'énergie de liaison (kcal/mol) des sulfamidophosphonates synthétisés avec le composé de référence (4-sulfamoylbenzoate de méthyle) vis-à-vis les interactions avec la protéase principale SARS-CoV-2 par étude de docking moléculaire.

Code de Composé	Score de glissement	Énergie de liaison
V.7.1	-5.498	-58.548
V.7.2	-6.138	-62.526
V.7.3	-5.408	-62.168
V.7.4	-5.523	-58.760
V.7.5	-6.388	-65.074
V.7.6	-4.802	-50.550
V.7.7	-5.485	-59.644
Co-cristal	-6.518	-47.112

Les résultats du score de glissement estimé et l'énergie de liaison des positions ancrées, sont présentés dans le (Tableau V.8). Une étude moléculaire a révélé que les composés (V.7.1-V.7.7) étaient stables à l'intérieur de la cavité. Tous ces composés (V.7.1-V.7.7) ont donné une meilleure énergie de liaison et un bon score de glissement dans l'intervalle (-50,550 à -65.074kcal/mol), (-4,802à -6,388kcal / mol), respectivement, par rapport au composé de référence, avec une énergie d'attachement de 47,112k cal/mol et un score d'accouplement de -6,551 kcal/ mol. Nous avons observé que tous les composés forment une liaison hydrogène avec le résidu Glu166 en tant que lien du ligand de référence et d'autres liaisons hydrogènes significatifs avec les autres résidus sur le site actif tels que Glu166, Tyr190, Asn142, Gln192, et Phe140.

Tableau V.9. Analyse des interactions (liaison hydrogène et interaction hydrophobe) des sulfamidophosphonates synthétisés avec le composé de référence contre la protéase principale SARS-CoV-2.

Composés	Liaison d'hydrogène	Interaction hydrophobe
V.7.1	Glu166, Gly143	Met49, Met165, Leu27, Pro52, Cys145, Cys44, Pro168, Tyr54
V.7.2	Glu166, Thr190, Gln192, Asn142	Met49, Met165, Leu27, Pro168, Cys145, Phe140, Leu167
V.7.3	Glu166, Gly143, Asn142	Met49, Met165, Leu27, Cys145, Cys44
V.7.4	Glu166, Gly143, Asn142	Met49, Tyr54, Pro52, Leu27, Cys145, Cys44
V.7.5	Glu166, Tyr190, Asn142, Gln192, Phe140	Met49, Leu27, Cys145, Pro168
V.7.6	Glu166, Asn142, Phe140	Met49, Met165, Cys145, Cys44
V.7.7	Glu166, Asn142, Gly143	Met49, Met165, Tyr54, Leu27, Cys145, Cys44

Le composé V.7.5 est le plus stable parmi les sulfamidophosphonates synthétisés, qui a la moindre énergie de liaison (-65.074kcal/mol) et un score de glissement le plus favorable (-6.388kcal /mol), avec l'interaction la plus précieuse à l'intérieur de la poche. Ce composé a formé 5 liaisons d'hydrogène (Figure V.12): la première entre le doublet de l'atome d'azote du

groupe sulfonamide et le résidu Glu166, la seconde entre le doublet d'atome d'oxygène du groupe sulfonamide et du résidu Thr190, la troisième entre le même doublet d'atome d'oxygène des groupes sulfonamides et le résidu Gln192, la quatrième entre les doublets de l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle et le Phe140, et la dernière entre le résidu Asn142 et le doublet de l'atome d'oxygène du groupe phosphonate. En outre, ce dernier a développé des interactions hydrophobes avec les résidus de Met49, Leu27, Cys145, et Pro168 (**Tableau V.9**), ce qui explique la haute valeur de son score de glissement et de l'énergie de liaison.

Le composé **V.7.2** montre une stabilité significative dans le site actif avec une énergie de liaison plus élevée que le ligand de référence, ce composé forme une liaison d'hydrogène importante avec le résidu Glu166, ainsi que d'autres liaisons hydrogéniques avec les résidus Thr190, Gln192, et Asn142. (**Figure V.11**). En outre, ce dernier a présenté des interactions hydrophobes avec les résidus de Met49, Met165, Leu27, Pro168, Cys145, Phe140, et Leu167. (**Tableau V.9**).

Les composés **V.7.3** et **V.7.4** ont formé les mêmes liaisons d'hydrogène à l'intérieur de la cavité avec Glu166, Gly143 et Asn142, ainsi qu'une interaction d'empilage π - π et une interaction π -cation avec Hip41 (**Figure V.11**), ce qui explique la convergence des valeurs du score de glissement -5,408 et 5,523 kcal/mol, respectivement. Le dérivé **V.7.3** a donc montré cinq interactions hydrophobes avec Met49, Met165, Leu27, Cys145, et Cys44, d'où le dérivé **V.7.4** a fait six interactions avec Meth49, Tyr54, Pro52, Leu2, Cys 145 et Cys44. (**Tableau V.9**).

Le dernier composé **V.7.6** est le moins stable par rapport aux autres composés, son score de glissement est -4,802 kcal/mol et son énergie de liaison est -50,550 kcal /mol, il a formé trois liaisons d'hydrogène avec Glu166, Asn142, et Phe140, les interactions hydrophobes sont formées avec Met49, Met165, Cys145 et Cys44 (**Figure V.12**).

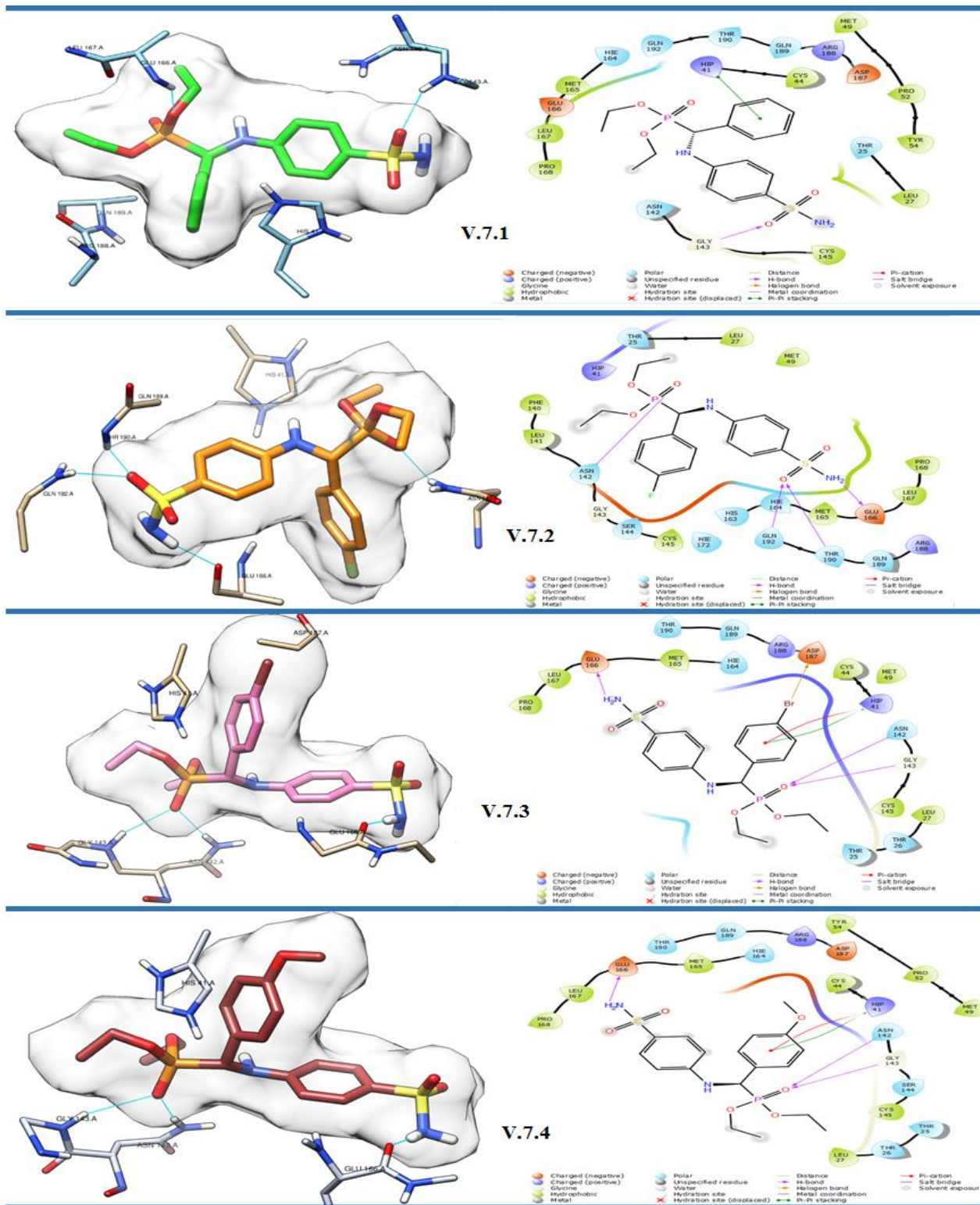


Figure V.11. Disposition de liaison 3D gauche et 2D droite des composés V.7.1, V.7.2, V.7.3 et V.7.4 après calculs d'attachement dans le site actif de la protéase principale SARS-CoV-2.

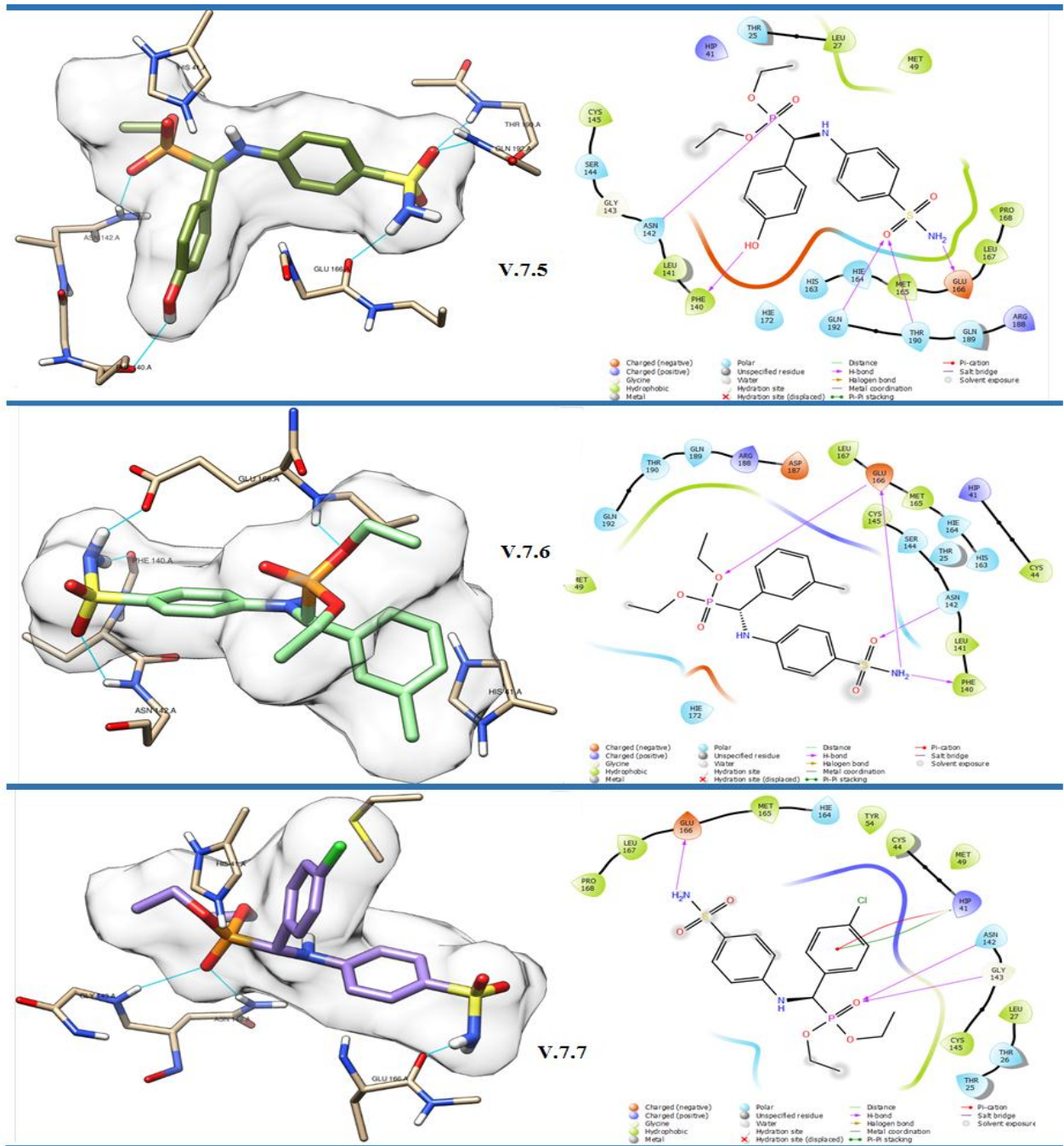


Figure V.12. Disposition de liaison 3D gauche et 2D droite des composés **V.7.5**, **V.7.6** et **V.7.7** après calculs d'emballage dans le site actif de la protéase principale SARS-CoV-2.

L'analyse de docking a révélé que les sept composés interagissaient de manière satisfaisante avec la protéase principale SARS-CoV-2 et confirme le rôle important des groupes de donneurs et d'accepteurs tels que les groupes phosphonate et sulfonamide.

V.4.3. Kinase de point de contrôle 2

La kinase de point de contrôle 2 (CHK2) est en effet une cible biologique cruciale dans le développement d'agents anticancéreux. Son rôle essentiel dans la régulation de la réponse cellulaire au stress génétique et cellulaire en fait une cible attrayante pour le traitement du cancer [29]. Certains médicaments anticancéreux sont spécialement conçus pour inhiber directement l'activité du CHK2. Ces inhibiteurs de CHK2 sont formulés pour perturber la capacité de CHK2 à déclencher des réponses au stress génétique, telles que l'arrêt du cycle cellulaire ou la facilitation de l'apoptose (mort programmée des cellules), en particulier dans les cellules cancéreuses.

Il convient de souligner que la recherche sur l'utilisation du CHK2 comme cible thérapeutique dans le cancer est en cours. À mesure que notre compréhension du CHK2 et de ses fonctions dans le contexte du cancer s'approfondit, de nombreux progrès sont attendus. L'exploration du CHK2 en tant que composante des traitements contre le cancer représente une voie prometteuse de recherche qui a le potentiel d'introduire de nouvelles possibilités de traitement pour les personnes atteintes du cancer [30,31].

L'étude que nous avons décrit implique des calculs de docking moléculaire en utilisant la structure cristalline de la kinase de point de contrôle 2 (CHK2) obtenue à partir de la Banque de données de protéines (**PDB: 2XM8**) comme récepteur et préparé pour le raccordement. Ensuite elle a été énergiquement minimisée en utilisant le protocole de préparation des protéines de la suite **Schrödinger**

Les calculs moléculaires ont été effectués à l'aide d'**AUTODOCK 4.2**, un logiciel de docking largement utilisé [32]

Pour valider le logiciel de connexion, le ligand co-cristallisé de la structure CHK2 a été extrait et redocké dans le site actif.

- Les valeurs de déviation carrée moyenne de la racine (RMSD) ont été calculées pour évaluer la qualité du ligand co-cristallisé redocké.
- Une diminution de la valeur RMSD inférieure à 2 Å a été considérée comme indiquant une bonne prédiction de la conformation ligand-protéine calculée.

Cette méthodologie détaillée décrit les étapes prises pour étudier la liaison de divers ligands à la protéine CHK2 à l'aide du docking moléculaire. L'étape de validation avec le ligand co-cristallisé permet d'assurer la fiabilité des prédictions du logiciel d'amarrage.

V.4.4. Résultats du docking moléculaire

Dans le cadre de nos recherches visant à clarifier le mode de liaison et le mécanisme d'action de nos molécules sulfamidophosphonates, notre attention principale a été axée sur la compréhension de leurs interactions avec la poche ATP de la cible biologique de l'enzyme CHK2 [33].

La valeur RMSD, mesurant moins de 2Å, nous a permis de valider notre méthode de docking. Ce résultat indique que notre méthode est fiable et a fourni une prédiction précise de la confirmation du complexe ligand-protéine, comme indiqué à la **Figure V.13**.

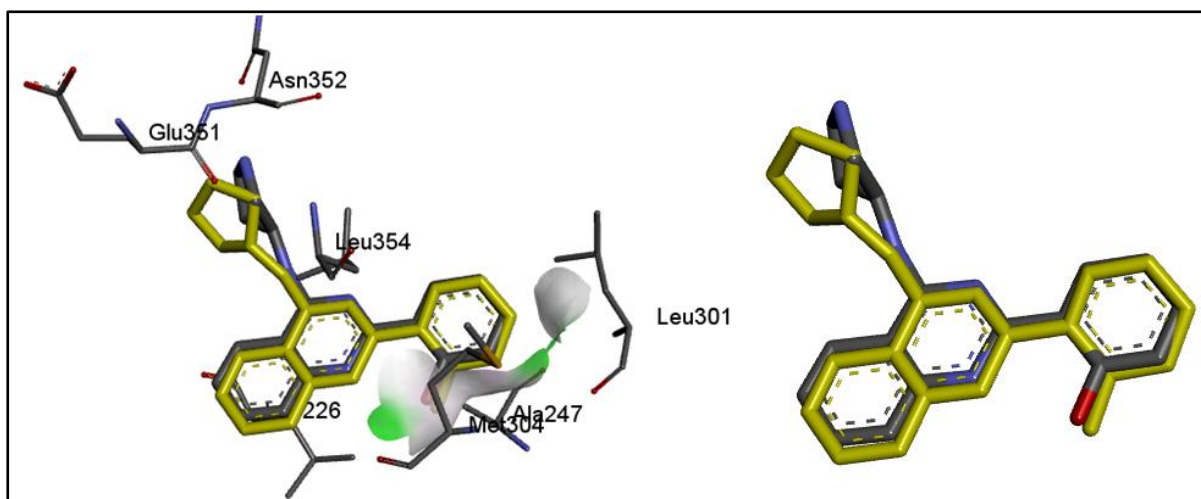


Figure V.13. Re-docking du ligand co-cristallisé B4W (PDB ID: 2XM8).

La structure cristalline du ligand 2-{4-[(3S)-pyrrolidin-3-ylamino]quinazolin-2-yl}phénol co-cristallisé (B4W) dans le complexe avec CHK2 (**Figure V.14**, PDB: 2XM8) a révélé que ce ligand co-cristallisé se lie dans la poche ATP de l'enzyme. Dans le cadre de cette liaison, une liaison d'hydrogène intramoléculaire est formée entre l'hydrogène phénolique et la quinazoline N-1, créant un socle planaire pseudotétracyclique. La quinazoline est insérée entre les chaînes latérales hydrophobes de Val234 et Leu354, avec des contributions provenant de chaînes latérales d'Ala247, Leu301 et leu303, ce qui crée une surface hydrophobe entourant la structure centrale. En outre, une liaison d'hydrogène intermoléculaire est établie entre l'oxygène du phénol et l'amide NH de Met304 dans la région de la kinase. Les positions 6 et 7 de la quinazoline sont orientées vers la partie de l'enzyme exposée au solvant. En revanche, pendant que le groupe 3-aminopyrrolidine occupe la poche de la ribose, l'azote pyrrolidine protoné forme une liaison d'hydrogène assistée de charge avec

le carbonyle de chaîne latérale d'Asn352. L'azote ligand exocyclique est à proximité de la chaîne latérale Glu308.

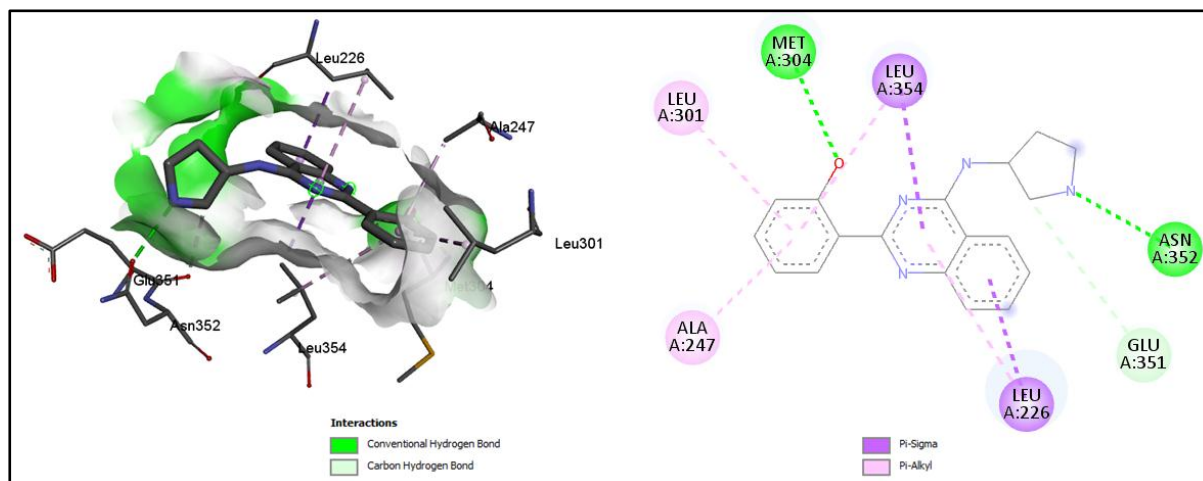


Figure V.14. Structure du ligand co-cristallisé (B4W) en complexe avec CHK2 (PDB: 2XM8).

Les composés **V.7.1-V.7.6** montrent une stabilité remarquable à l'intérieur de la poche d'ATP du site de liaison de l'enzyme (CHK2), comme montre les valeurs des énergies de liaisons calculées allant de -6,86 à -7,63 kcal/mol (**Tableau V.10**).

Ces énergies de liaison suggèrent que les composés **V.7.1-V.7.6** forment des interactions favorables avec le site de poche ATP de l'enzyme (CHK2), ce qui indique son potentiel en tant que ligand stable ou inhibiteur dans ce contexte biologique spécifique.

Tableau V.10. Propriétés des composés **V.7.1-V.7.6** et du ligand co-cristallisé (B4W) après docking.

	Protéine	Composé	RMSD	Énergie libre de liaison	Constante d'inhibition, Ki	Acides aminés impliqués dans les interactions	
1	CHK2	ligand co-cristallisé (B4W)	1.95	-8.38	719.73 nM	liaison hydrogène	Met304, Asn352
						interaction hydrophobe	Val234, Leu354, Ala247, Leu301 et Leu303
2	CHK2	V.7.1	00	-7.07	6.58 uM	liaison hydrogène	Met304, Glu308
						interaction	Val234, Leu354, Ile286, Leu226,

						hydrophobe	Ala247, Leu301, Lys365 et Leu303
3	CHK2	V.7.2	00	-7.49	3.25 uM	liaison hydrogène	Met304, Glu308
						interaction hydrophobe	Val234, Leu354, Ile286, Leu226, Ala247, Leu301, Lys365 et Leu303
4	CHK2	V.7.3	00	-7.63	2.53 uM	liaison hydrogène	Met304, Val234
						interaction hydrophobe	Leu354, Ile286, Leu226, Ala247, Leu301 et Leu303
5	CHK2	V.7.4	00	-7.58	2.8 uM	liaison hydrogène	Met304, Glu308 Val234, Leu226
						interaction hydrophobe	Val234, Ile286, Leu226, Ala247, Leu301, Lys365 et Leu303
6	CHK2	V.7.5	00	-6.86	9.44 uM	liaison hydrogène	Asn352, Glu302 Gly232, Asp368
						interaction hydrophobe	Val234, Leu354, Ile286, Leu226, Ala247, Leu301 et Leu354
7	CHK2	V.7.6	00	-7.63	2.56 uM	liaison hydrogène	Met304, Glu308 Val234, Leu226
						interaction hydrophobe	Val234, Leu354, Ile286, Leu226, Ala247, Leu301, Lys365 et Leu303

Dans les structures soumises à une analyse plus détaillée, on remarque une formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre l'atome d'oxygène du groupe phosphonate au sein des sulfamidophosphonates et le groupe d'amide NH de Met304, situé dans la région de l'ancre de la kinase. Cette interaction est visuellement représentée dans les **Figures V.14** et **V.15**. Il est important de souligner que dans ces structures, le groupe phosphonate du composé **V.7.5** est resté inchangé et n'a pas entrepris de réaction chimique avec le groupe amide NH de Met304 (**Figure V.16**).

Les deux cycles phényliques présents dans les sulfamidophosphonates sont effectivement ancrés entre les chaînes latérales hydrophobes de Val234 et Leu354 à l'intérieur du site de liaison. En outre, les chaînes latérales d'Ala247, Leu301 et Leu303 jouent également un rôle dans la création d'un environnement hydrophobe qui entoure la structure centrale des sulfamidophosphonates. Cette interaction hydrophobe contribue à la stabilité des liaisons avec des ligands à l'intérieur de la poche d'attachement (**Figures V.15, V.16**).

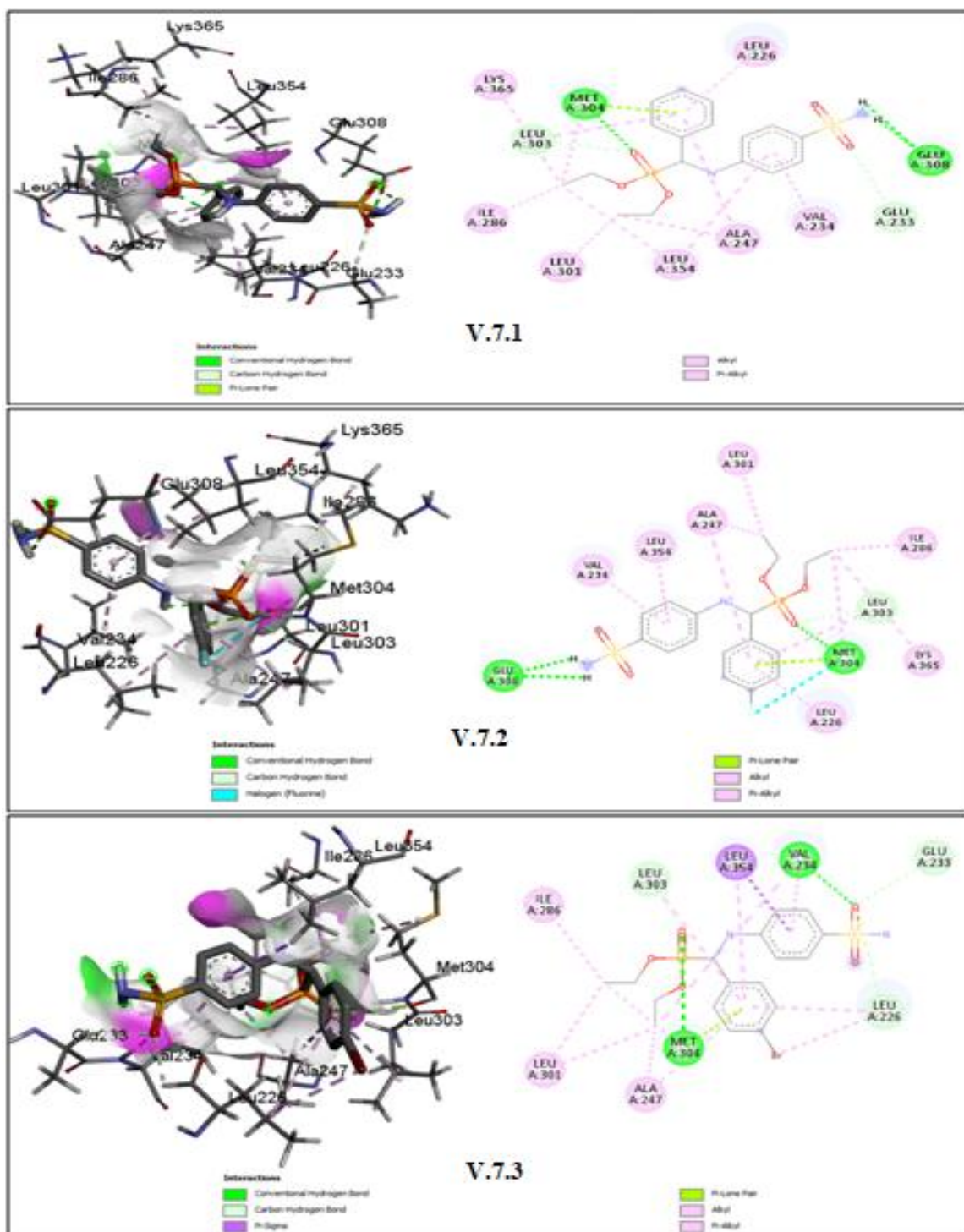


Figure V.15. Structure du site de liaison de la poche du composé (V7.1-V.7.3) -ATP et de l'enzyme (CHK2).

Le groupe aminé dans la fonction sulfonamide des composés **V.7.4** et **V.7.6** joue un rôle crucial en formant un deuxième point d'ancrage grâce à une interaction avec le résidu d'acide aminé Glu308. Cette interaction contribue à la stabilité de la liaison de ces composés à l'intérieur de leurs sites de fixation.

Le groupe sulfonamide du composé **V.7.5** est placé à l'intérieur de la poche de ribose du site de liaison. À l'intérieur de cette poche, l'atome d'azote du groupe sulfonamide s'engage dans deux liaisons d'hydrogènes assistées de charge avec le groupe carbonyle de la chaîne latérale Asn352. Cette interaction contribue en outre à la stabilité de la liaison du composé **V.7.1** à l'intérieur du site actif de l'enzyme (**Figure V.16**).

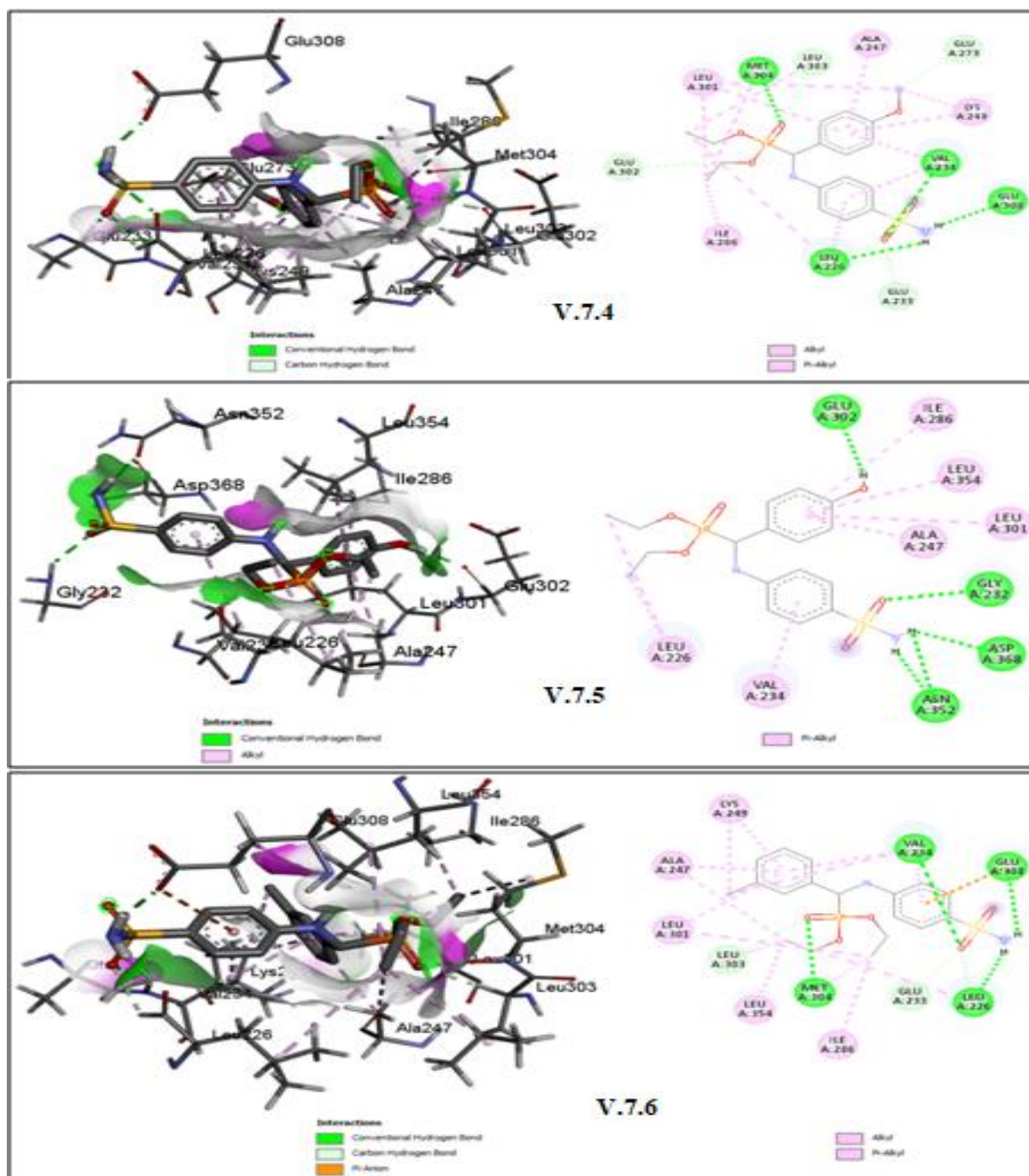


Figure V.16. Structure du site de liaison de la poche des composés (**V7.4-V.7.6**) -ATP et de l'enzyme (CHK2).

V.5. Etude DFT

V.5.1. Optimisation de la géométrie

Les structures moléculaires des composés synthétisés **V.7.1-V.7.7** (**Figure V.17**) ont été optimisées en utilisant la DFT (théorie fonctionnelle de la densité) en combinaison avec la fonction d'échange de trois paramètres de Beck ainsi que la fonction de corrélation non locale **Lee-Yang-Parr (B3LYP)** [34-36] avec la base **6-31G(d,p)** qui est mis en œuvre dans l'ensemble de programme **Gaussian 09** [37]. Les géométries des structures optimisées ont été utilisées pour des études structurales telles que l'analyse des orbitales moléculaires frontières (**FOM**) et la géométrie du potentiel électrostatique (**ESP**).

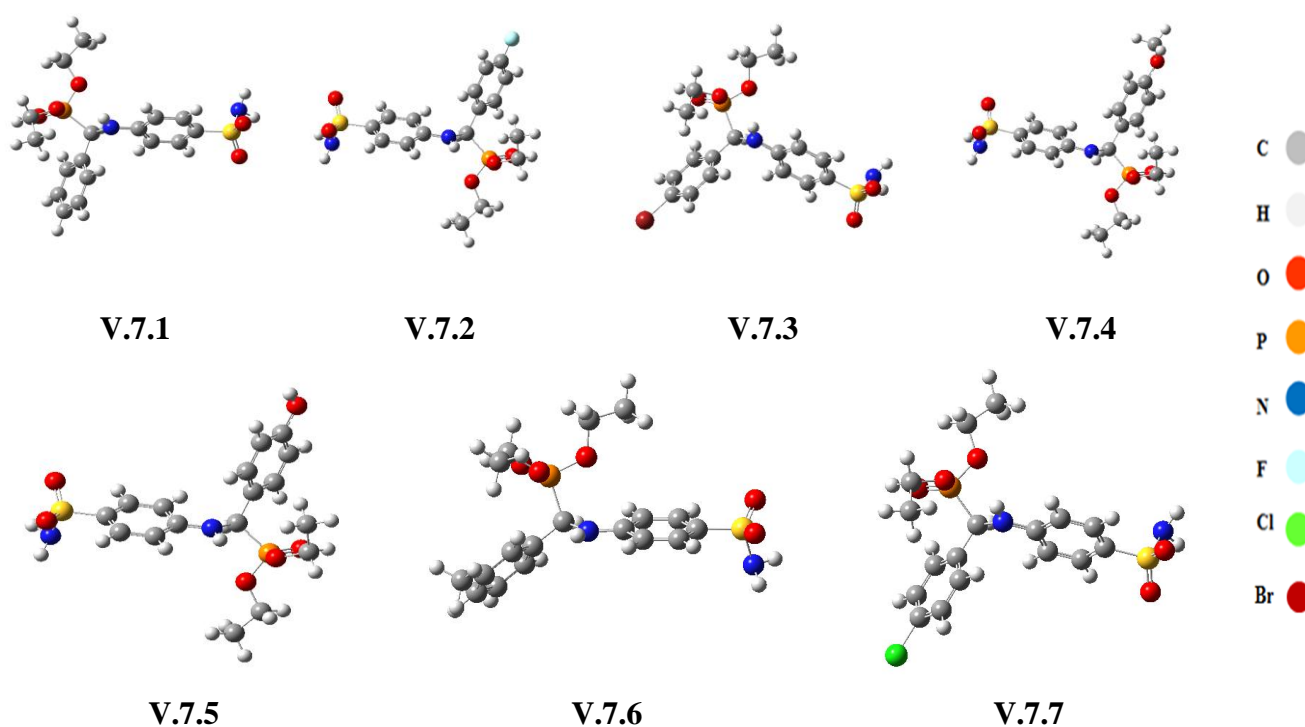


Figure V.17. Structures optimisées des sulfamidophosphonates **V.7.1**.

V.5.2. Les orbitales moléculaires frontières

L'analyse FMO à l'aide de méthodes computationnelles est largement employée pour expliquer les propriétés électroniques et optiques des composés organiques. Pour déterminer plusieurs types de réaction et pour prévoir la réactivité moléculaire; des orbitaux moléculaires et leurs propriétés comme l'énergie sont étudiés [38].

L'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) sont des paramètres chimiques quantiques connus sous le nom des orbitales moléculaire frontières qui jouent un rôle important dans la détermination de la façon dont la molécule interagit avec une autre ainsi que dans la stabilité chimique de la molécule.

L'énergie HOMO illustre la capacité à donner des électrons et son énergie correspond au potentiel d'ionisation (I), tandis que l'orbitale LUMO illustre la capacité à accepter les électrons et l'énergie correspond à l'affinité électronique (A) [39, 40]. L'analyse FMO de tous les produits V.7.1-V.7.7 a été effectuée au même niveau que celui utilisé pour l'optimisation. Les surfaces HOMO-LUMO résultantes sont présentées à la Figure V.18, et leurs énergies correspondantes ainsi que les écarts d'énergie ΔE sont indiqués au Tableau V.11.

Tableau V.11. E_{HOMO} , E_{LUMO} , E_{GAP} calculés, la mollesse (S), dureté absolue (η), potentiel chimique (μ), électronégativité absolue (χ), charges électroniques supplémentaires (ΔE_{gap}) indice de nucléophilie (ω) et indice d'électrophilicité (ω) de tous les composés synthétisés V.7.1-V.7.7 au niveau DFT/B3LYP/6-31G (d).

Descripteurs Moléculaire							
	V.7.1	V.7.2	V.7.3	V.7.4	V.7.5	V.7.6	V.7.7
Log P	3.1	3.24	3.9	2.85	2.82	3.75	3.62
μ (D)	5.91	6.44	6.66	5.28	5.39	5.484	6.77
E_{HOMO} (eV)	-5.790	-5.870	-5.919	-5.739	-5.776	-5.634	-5.906
E_{LUMO} (eV)	-0.524	-0.596	-0.708	-0.469	-0.502	-0.555	-0.702
ΔE_{gap} (eV)	5.263	5.274	5.211	5.270	5.274	5.079	5.204
E (u.a)	-1886.84	-1986.09	-4457.96	-2001.38	-1962.08	-1926.18	-2346.45
(η)	2.632	2.637	2.605	2.635	2.637	2.539	2.602
(S)	0.3799	0.3792	0.3838	0.3795	0.3792	0.3938	0.3843
(μ)	-3.166	-3.233	-3.313	-3.104	-3.139	-3.094	-3.304
(χ)	3.166	3.233	3.313	3.104	3.139	3.094	3.304
(ω)	1.904	1.985	2.107	1.828	1.868	1.885	2.097

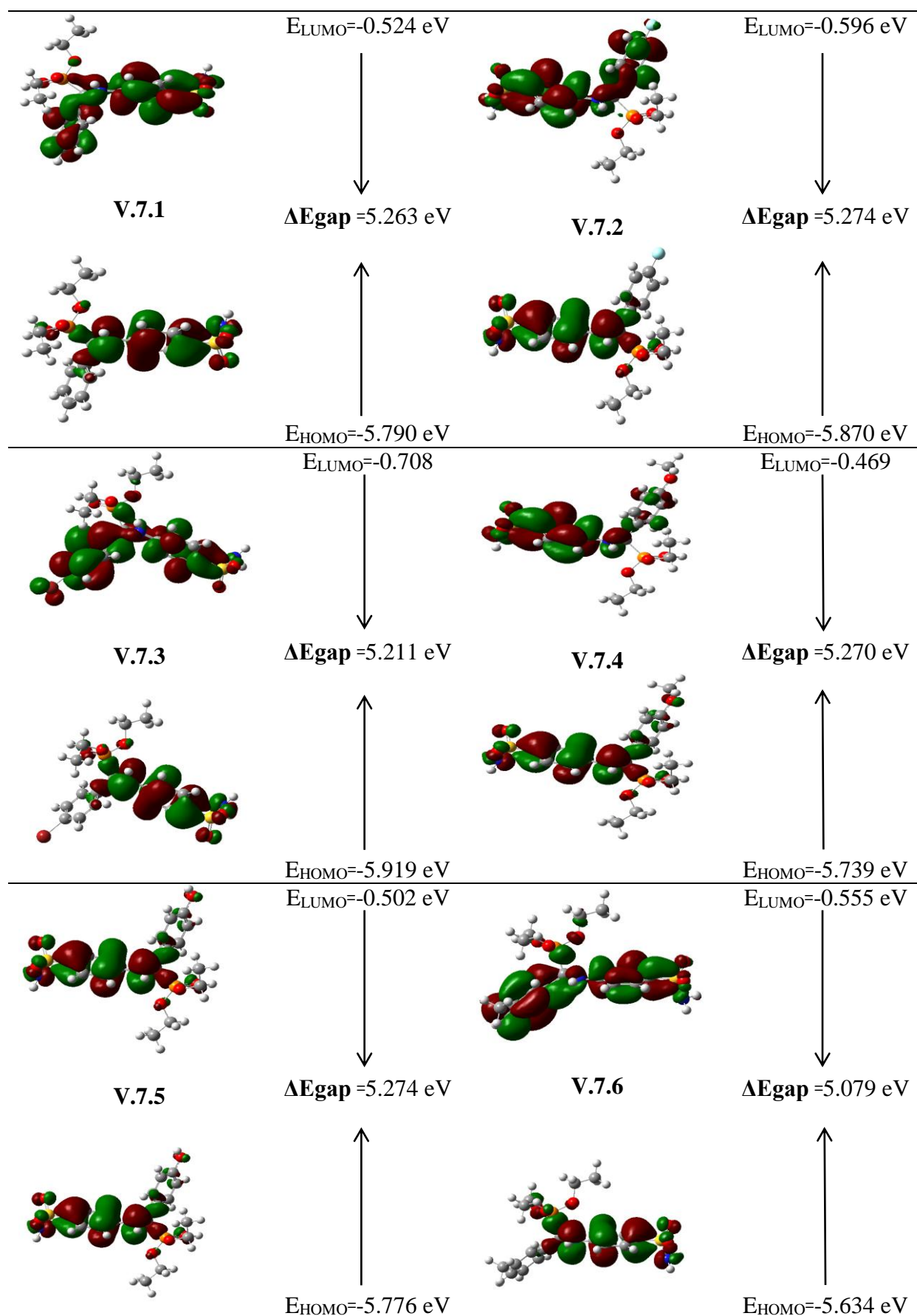
$$\text{Électronégativité } (\chi) = - (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$$

$$\text{Potentiel chimique électronique } (\mu) = -\chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$$

$$\text{Dureté chimique } (\eta) = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$$

$$\text{Indice d'électrophilicité } (\omega) = (\omega) = \mu^2 / 2\eta$$

$$\text{Mollesse moléculaire } (S) = 1 / \eta$$



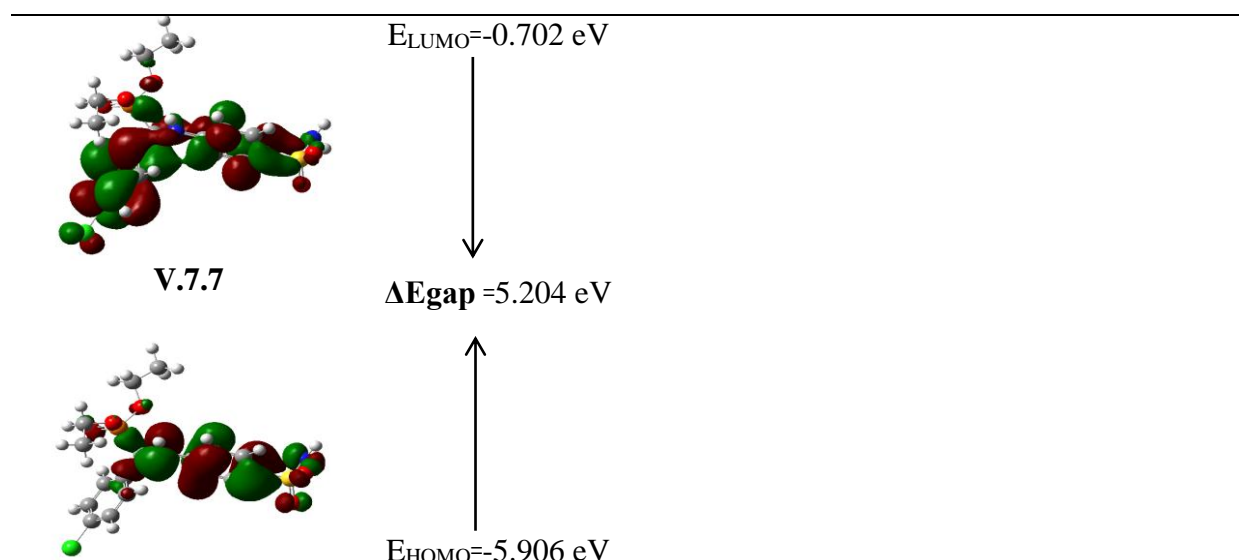


Figure V.18. Niveau d'énergie de E_{HOMO} , E_{LUMO} et E_{gap} pour tous les composés synthétisés (V.7.1-V.7.7) calculés par la méthode B3LYP/6-31G (d,p).

L'écart énergétique d'HOMO-LUMO présente l'échange de charge à l'intérieur de la molécule et reflète l'activité chimique et l'activité biologique de celle-ci [41]. Plus l'écart d'énergie HOMO-LUMO est grand, plus la molécule est dure et plus stable et moins réactive [42,38]. La diminution de l'écart d'énergie entre HOMO et LUMO explique l'interaction de transfert de charge qui se déroule dans la molécule en raison de la forte capacité d'acceptation d'électrons. La forte interaction de transfert de charge est responsable à la bioactivité de la molécule.

Dans la présente étude, l'écart d'énergie HOMO-LUMO pour le composé V.7.6 est le plus faible et égal à 5.079 eV. Cette petite énergie gap LUMO-HOMO signifie une réactivité chimique plus importante, alors que le plus grand écart a été observé pour les deux composés V.7.2 et V.7.5. Parmi les composés synthétisés, V.7.6 a montré moins de stabilité chimique et plus d'activité biologique car il possède moins d'écart d'énergie, une faible dureté et une plus grande douceur par rapport aux autres composés.

L'indice d'électrophilicité qui permet de décrire l'activité biologique de la molécule est ($\omega = 1.885$) pour le composé V.7.6.

V.5.3. Surface de potentiel électrostatique moléculaire

Le potentiel électrostatique moléculaire est un descripteur lié à la densité électronique très utile pour comprendre les sites d'attaque électrophile et les réactions nucléophiles [43–45]. Les régions négatives (rouge) de MEP sont liées à la réactivité électrophile et les régions positives (bleu) à la réactivité nucléophile. La couleur verte correspond à un potentiel

intermédiaire situé entre les deux extrêmes (rouge et bleu foncé) qui caractérise un potentiel nul. La couleur jaune et le bleu clair divisent la différence entre la couleur moyenne (vert) et les extrêmes (rouge/bleu foncé).

D'après les tracés MEP montrés dans la (**Figure V.19**), il a été conclu que le groupe sulfonamide de dérivés sulfamidophosphonate possède un potentiel électropositif élevé (rouge) et le groupe amine possède un potentiel électronégatif élevé (bleu).

Par conséquent, le groupe phosphonate des composés **V.7.1-V.7.7** représente l'électrophilie tandis que la présence d'un groupe éthoxy favorise la nucléophilie.

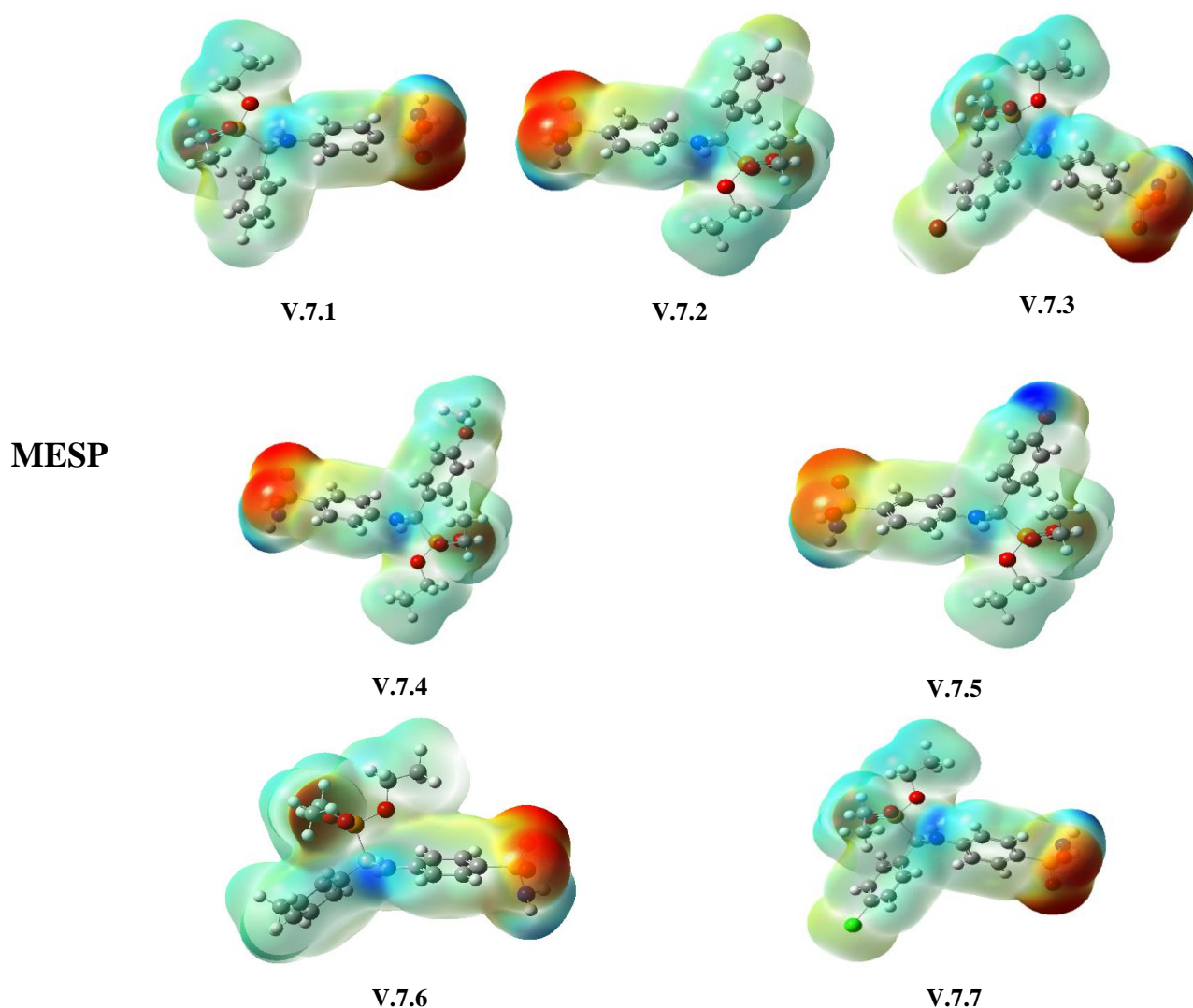


Figure V.19. MEP formé par la géométrie de la densité totale sur le potentiel électrostatique dans le vide pour tous les composés synthétisés (**V.7.1-V.7.7**).

V.6. Etude ADME

Dans le processus de découverte et de développement de médicaments, les composés présentant une forte bioactivité et une faible toxicité sont susceptibles d'être privilégiés. L'une des meilleures façons de concevoir de nouveaux médicaments est d'utiliser le criblage *in silico* des propriétés ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) sur la base de la structure moléculaire. Le taux d'échec pharmacocinétique aux stades cliniques pendant la phase de découverte est considérablement réduite lorsque les caractéristiques ADME sont prédites dès le début du processus.

Le caractère médicamenteux des composés synthétisés est prédit en analysant leurs propriétés ADME à l'aide du serveur SwissADME basé sur la règle de Lipinski, qui peut être consulté à l'adresse <http://www.swissadme.ch>. Ces paramètres essentiels permettent non seulement de déterminer la similarité de la substance avec un médicament, mais aussi son efficacité dans l'organisme.

La règle des cinq de Lipinski est une condition préalable pour garantir des propriétés semblables à celles des médicaments lors de la conception rationnelle de médicaments.

Tableau V.12. Paramètres pharmacocinétiques des sulfamidophosphonates synthétisés.

	M (g/mol)	Liaison rotative	NHBD	NHBA	TPSA (Å ²)	Violation LIPINSKI	Log Po/W Ilog p	Log S (ESOL)	GI	BBB	Log Kp (cm/s)	Score de bio- disponibilité
V.7.1	398.41	9	2	6	125.91	0	1.76	-3.37	Faible	Non	-7.25	0.55
V.7.2	416.40	9	2	7	125.91	0	2.03	-3.53	Faible	Non	-7.29	0.55
V.7.3	477.31	9	2	6	125.91	0	2.66	-4.28	Faible	Non	-7.24	0.55
V.7.4	428.44	10	2	7	135.14	0	2.16	-3.44	Faible	Non	-7.46	0.55
V.7.5	414.41	9	3	7	146.14	0	1.65	-3.23	Faible	Non	-7.61	0.55
V.7.6	412.44	9	2	6	125.91	0	2.74	-3.67	Faible	Non	-7.08	0.55
V.7.7	432.86	9	2	6	125.91	0	2.44	-3.96	Faible	Non	-7.02	0.55

D'après le **tableau V.12**, les composés synthétisés de sulfamidophosphonates possèdent les cinq propriétés de la règle de Lipinski dont le poids moléculaire ≤ 500 g/mol, le coefficient de partage octanol/ l'eau $\log P_{o/w} \leq 5$; NHBD ≤ 5 (nombre de donneur de liaison hydrogène); NHBA ≤ 10 (nombre d'accepteur de liaison hydrogène) et le TPSA entre (20-140 Å²). Tous

ces ligands montrent des paramètres ADME dans une gamme acceptable et possèdent des caractéristiques significatives de type médicament sur la base de la règle de Lipinski.

La plupart des composés ont 9 liaisons rotatives, à l'exception du composé **V.7.4** qui a 10 liaisons rotatives (<10). En outre, ils ont montré une bonne lipophilie, comme l'indiquent les valeurs *i*LOGP allant de 1,65 à 2,74, qui sont inférieures à <5, et ils ont montré une bonne solubilité dans l'eau, comme l'indiquent les valeurs Log S (ESOL) allant de -3,23 à -4,28.

Les résultats de cette étude ont indiqué que les composés (**V.7.1-V.7.7**) possèdent de bonnes propriétés physiques et chimiques pour être un traitement candidat médicamenteux potentiel.

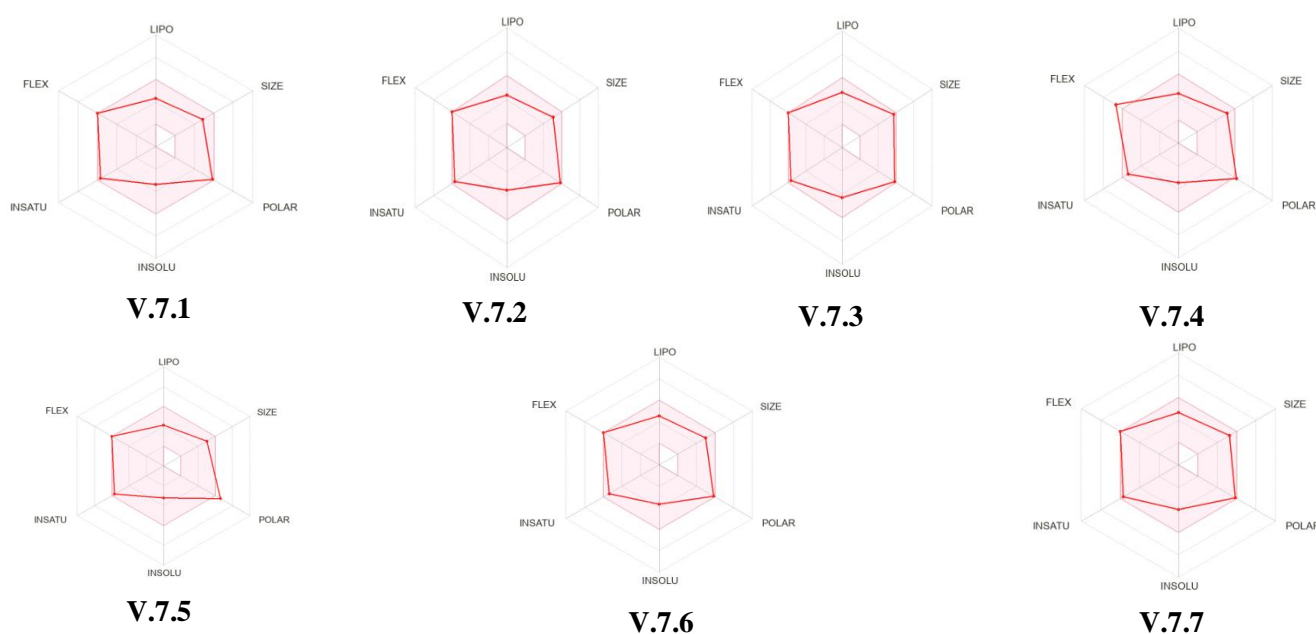


Figure V.20. Radar lié aux propriétés physicochimiques des composés (**V.7.1-V.7.7**)

Le radar de biodisponibilité orale des composés étudiés est illustré dans la (**Figure V.20**). Comme le montre cette figure, les valeurs de tous les paramètres des composés se situent dans la bonne biodisponibilité souhaitée, à l'exception du paramètre de flexibilité pour le composé **V.7.4** et de polarité pour le composé **V.7.5**, ce qui prouve que ces molécules peuvent assurer les exigences pharmacocinétiques nécessaires au comportement des composés de type médicamenteux.

V.7. Préparation des complexes

La chimie de coordination des complexes de cuivre (II) avec des ligands multidentés a toujours été un sujet d'attention considérable en raison de ses applications diverses. Les sulfamidophosphonates (V.7.1-V.7.2) qui ont été préparés précédemment présentent deux sites de coordination puissants; nous les avons utilisés comme ligands organophosphorés pour faire la complexation avec les ions métalliques. Les complexes souhaités (V.8.1-V.8.2) ont été synthétisés en une seule étape à partir de deux équivalents de sulfamidophosphonate et un équivalent de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, sous irradiations micro-onde pendant 4–6min (Schéma V.5, Tableau V.13). Nous avons confirmé la formation du complexe par le changement de couleur dont la couleur du mélange est devenue verte, indiquant un progrès significatif dans la réaction, après précipitation et filtration, une poudre verte a été recueillie après une avec un bon rendement.

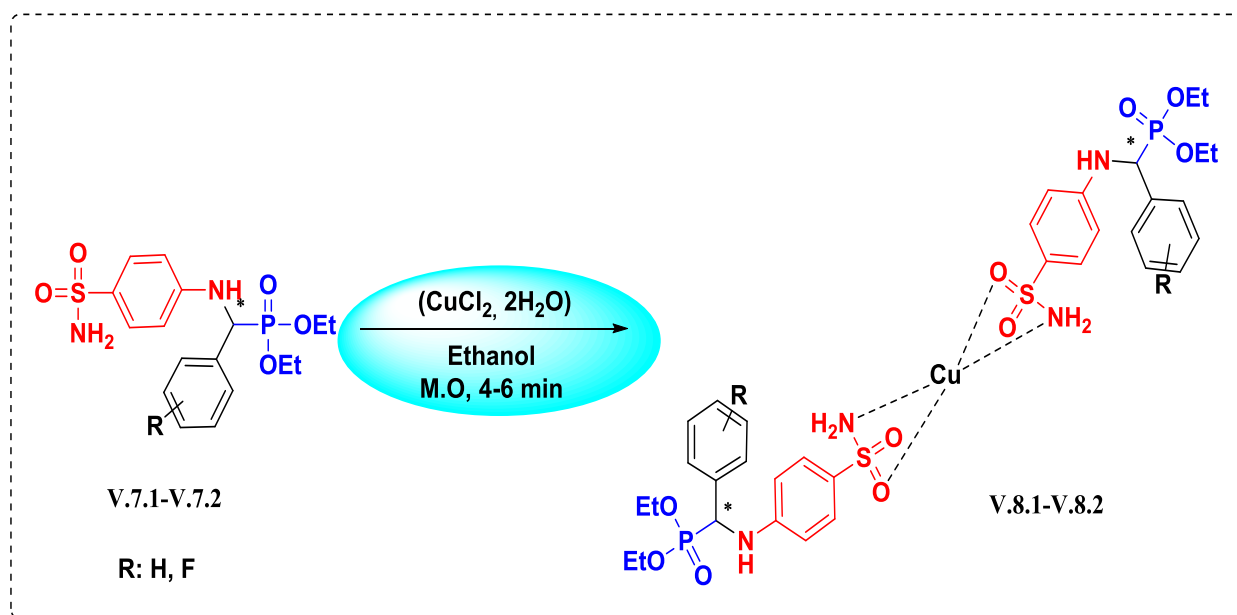
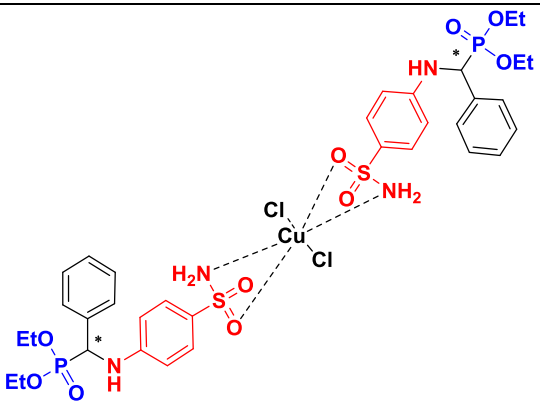
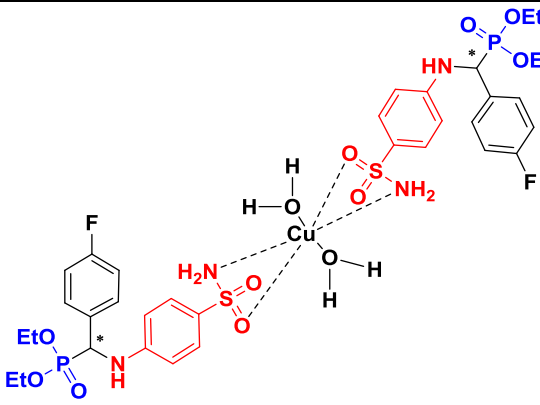


Schéma V.5. Synthèse des complexes (V.8.1-V.8.1).

Tableau V.13. Caractéristiques physico-chimiques des complexes synthétisés.

Code	Composé	Temps (min)	Rdt %	Formule brute
V.8.1		4	70	$[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P S})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$
V.8.2		6	65	$[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{P S})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$

V.7.1. Caractérisation des complexes de cuivre(II) avec les sulfamidophosphonates

V.7.1.1. Analyse des spectres infrarouges des ligands et des complexes

Les spectres infrarouges des complexes préparés et leur ligand sulfamidophosphonates libres ont été illustrés dans les **Figures V.21** et **V.22**. Une paire de groupes fonctionnels tels que C=C aromatique, C-H, C-N, et P=O, les vibrations d'étirement ont été enregistrées à leurs positions. La bande vibratoire observée du groupe (N-H) était située dans le spectre du ligand libre **V.7.1** à 3342.05 et 3332.54 cm^{-1} pour le ligand **V.7.2**. Toutefois, lors de la complexation, l'intensité de cette bande a augmenté de manière significative avec l'apparition de nouvelles bandes à 3356.15 cm^{-1} pour le complexe **V.8.1** et 3349.16 cm^{-1} pour le complexe **V.8.2**, ce qui indique que les ions métalliques sont coordonnés avec l'atome d'azote du ligand. Ainsi que les bande caractéristiques du groupement SO_2 ont montrés un décalage vers [1152.99-1338.01] cm^{-1} pour le complexe **V.8.1** au lieu de [1149.70-1319.94] cm^{-1} et un

décalage vers [1149.16-1318.92] pour le complexe **V.8.2** au lieu de [1154.12-1322.52] cm^{-1} ce qui confirme que l'atome d'oxygène du ligand se coordonne avec le cuivre.

Cependant, et après la formation des complexes, les valeurs des fréquences du groupe phosphoryl (PO), demeurent presque inchangées dans tous les spectres, ce qui indique que l'oxygène et le phosphore de ce fragment n'étaient pas impliqués dans la coordination.

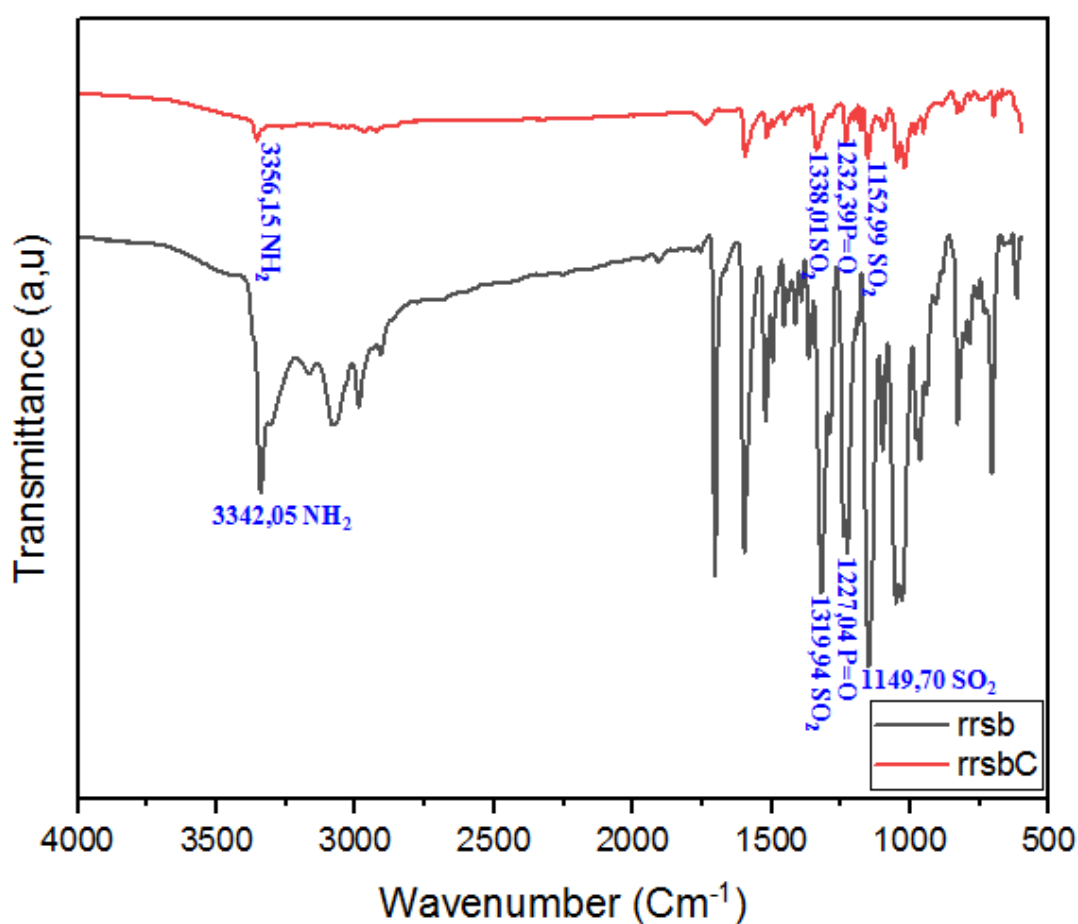


Figure V.21. Spectre infrarouge du complexe $[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ et son ligand.

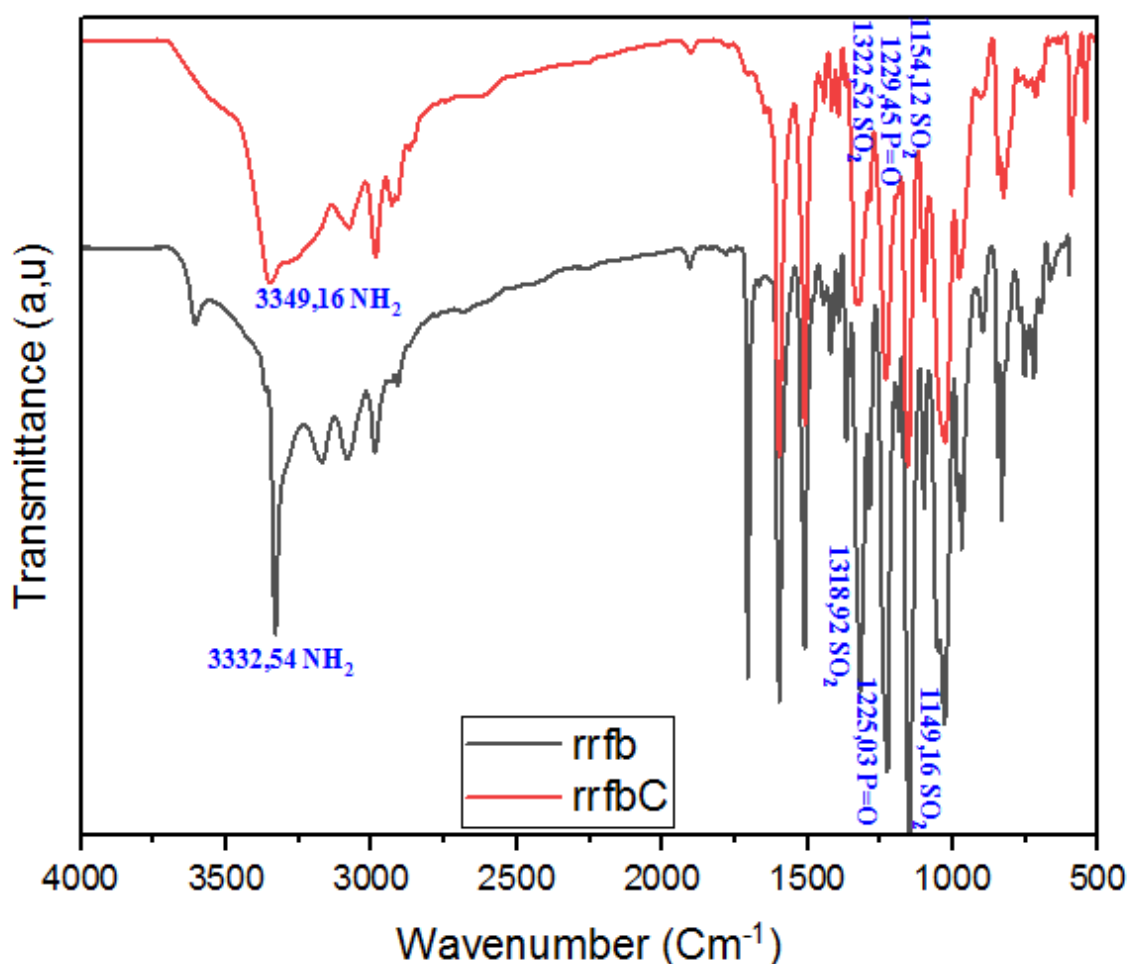


Figure V.22. Spectre infrarouge du complexe $[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ et son ligand.

V.7.1.2. Analyse des spectres d'absorption électronique des ligands et des complexes

Les spectres UV-Vis des complexes synthétisés (V.8.1, V.8.2) et des produits de départ (V.7.1, V.7.2) ont été enregistrés dans l'EtOH et les résultats sont indiqués par les (Figures V.23 et V.24) respectivement. Il existe des différences claires entre les spectres des produits obtenus (les complexes) et ceux des molécules de départ (les ligands).

Dans les spectres UV-Vis, les bandes dans la gamme 320-450 nm peuvent être associées à la transition intraligand $\pi \rightarrow \pi^*$.

Dans les spectres des complexes, ces bandes sont décalées vers des longueurs d'onde plus élevées, confirmant la présence des ligands dans les complexes.

Les spectres des complexes V.8.1 et V.8.2 montrent une bande unique entre 320 et 450 nm, qui sont dues aux transitions intraligands $\pi \rightarrow \pi^*$.

De plus, le spectre du complexe **V.8.1** indique une bande dans la région 450-500 nm, qui est assignée à la transition de transfert de charge ligand-métal. Cette bande apparaît entre 450-530 nm dans le complexe **V.8.2**.

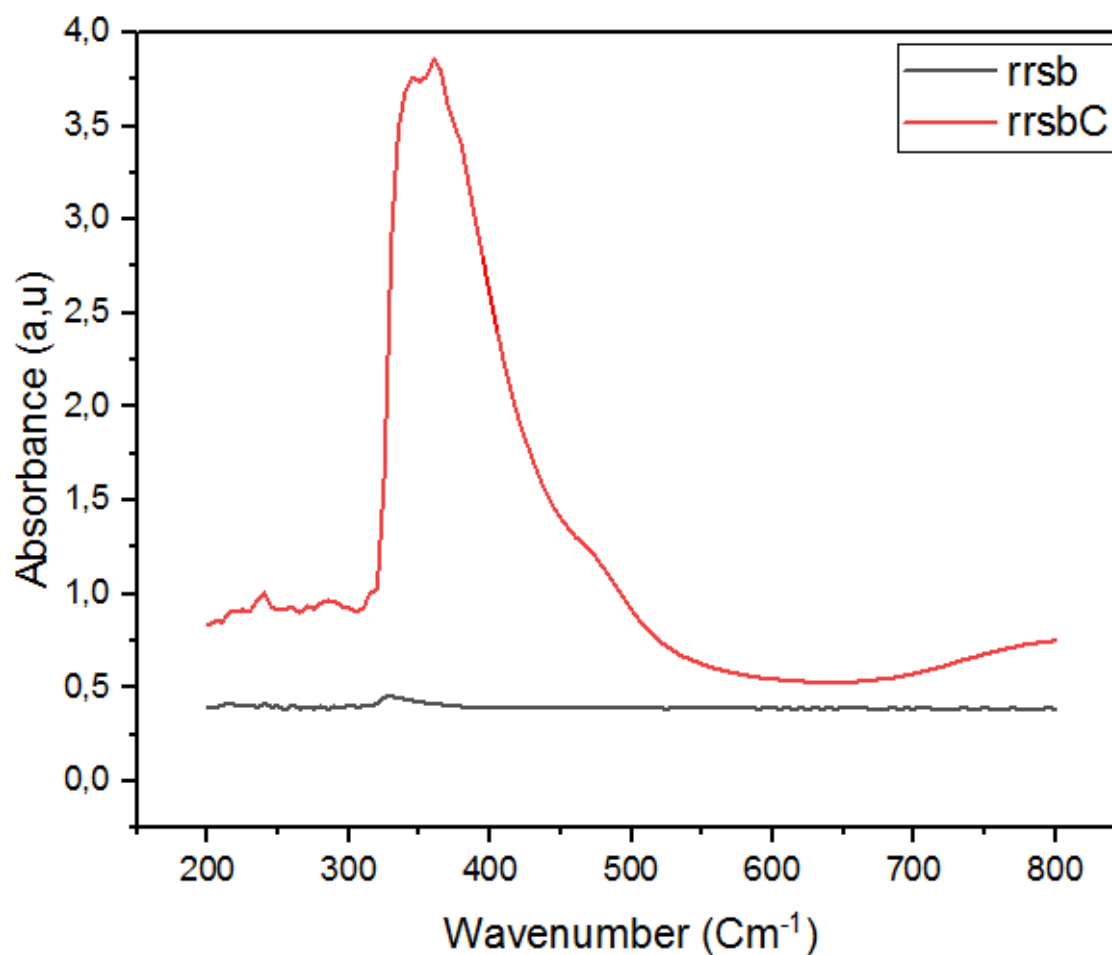


Figure V.23. Spectre UV-Vis du complexe $[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ et son ligand.

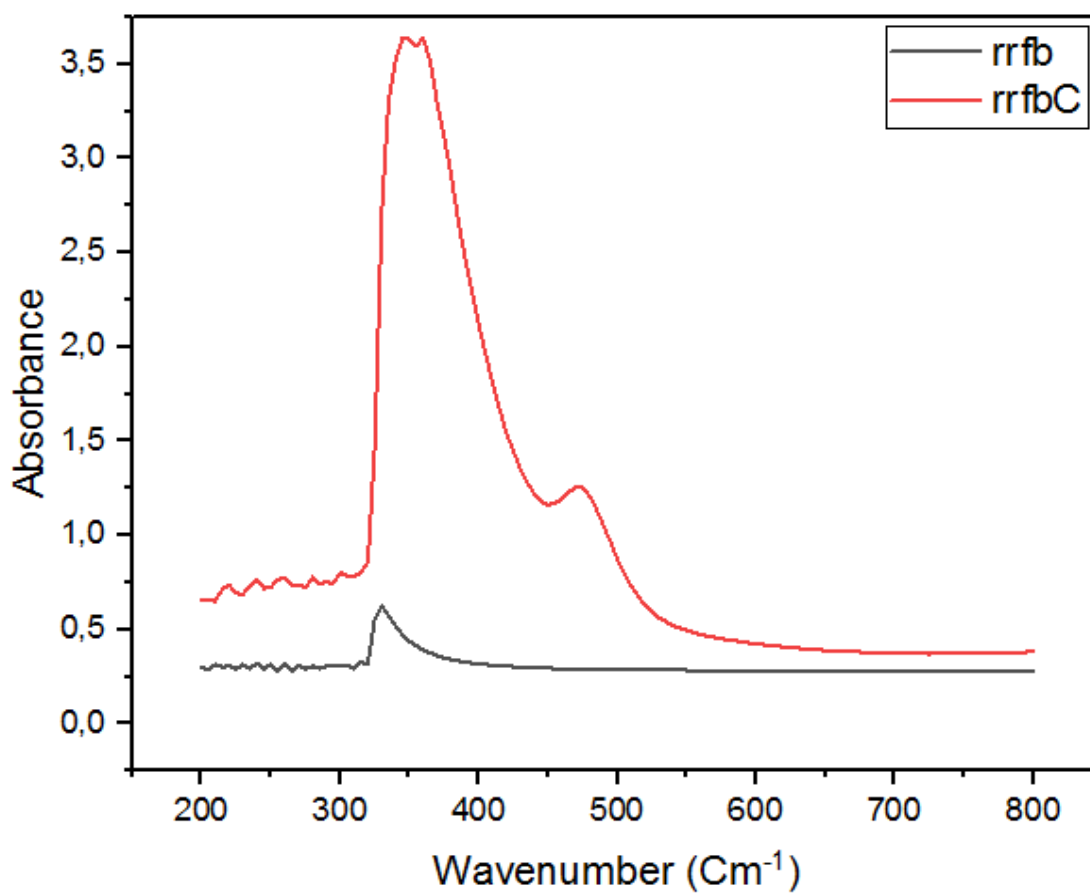


Figure V.24. Spectre UV-Vis du complexe $[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ et son ligand.

V.8. Activité antitumorale de sulfamidophosphonates

L'activité antitumorale de sulfamidophosphonates (V.7.1-V.7.7) a été évaluée *in vitro* par le dosage MTT contre les lignes cellulaires humaines **HeLa** (cancer épithélial cervical) (ATCC, Manassas, VA et USA). Le Chlorambucil (CLB) a été utilisé comme référence.

V.8.1. Protocole expérimental: (Maintenance des cellules dans la culture)

Les cellules sont cultivées dans des plats contenant un médium RPMI 1640 complété de 10% de SVF. Les plats ont été incubés à 37°C dans une atmosphère contrôlée de 5% de CO₂, 95% d'air.

L'observation des cellules à l'aide d'un microscope inversé est une opération quotidienne. Il est utilisé pour vérifier l'état de confluence des cellules, la présence des débuts de contamination bactérienne ou fongique et les changements morphologiques dus aux dommages cellulaires.

Les signes de lésions cellulaires comprennent la vacuolisation des cellules, le détachement du substrat et la présence de granules autour du noyau.

Le maintien des cellules en culture nécessite deux opérations répétées périodiquement (tous les 3 à 5 jours) et simultanément :

- Changement du support, qui consiste à enlever le support épuisé et à le remplacer par un support frais. La fréquence du changement de milieu dépend des cellules cultivées, mais en règle générale, elle ne doit pas dépasser 5 jours. Lorsque les cellules ne sont plus dans la phase de prolifération, le milieu de culture doit néanmoins continuer à être modifié, car elles continuent de métaboliser et d'excréter des éléments susceptibles de nuire à leur survie, en particulier les protéases. Le facteur le plus facile à contrôler est le pH. Un changement de pH est facile à détecter car le milieu de culture contient un indicateur coloré.
- La subculture consiste à transférer des cellules d'un flacon de culture qui a atteint une concentration de saturation vers d'autres nouveaux flacons. Les techniques de subculture diffèrent selon que les cellules sont adhérentes (ce qui est le cas ici) ou en suspension.

V.8.2. Test de cytotoxicité cellulaire

Le test MTT (3 (4.5-dimethylthiazol-2-yl)-2.5-diphényltetrazolium bromure) initialement jaune, est le substrat d'une enzyme mitochondriale, la succinate déshydrogénase. Cette enzyme est capable de fusionner certains liens covalents dans le MTT, le transformant en un sel formazan (sel violet) qui est insoluble dans les milieux aqueux. Cette réaction peut être surveillée quantitativement par spectrophotométrie. La valeur OD à 570 nm reflète l'activité des cytochromes mitochondriaux. Cette activité peut être considérée comme un indice de la prolifération cellulaire (Mosmann, 1983).

Les cellules sont distribuées dans les puits d'une microplaque de 96 puits. Différentes concentrations de composés sont ajoutées. Ce test est effectué en duplicate. Après 48 heures d'incubation, 5 µl de solution MTT ont été ajoutées à chaque puits et incubées pendant 4 heures. Ensuite, 180 µl de milieu de culture ont été soigneusement retirés de chaque puits et remplacés par 180 µL de DMSO-Méthanol (1V/1V). La plaque a ensuite été secouée jusqu'à ce que le sel de formazan soit complètement dissous.

Enfin, le OD a été mesuré à l'aide d'un lecteur de plaques à 570 nm. Le pourcentage de cytotoxicité est donné par la formule suivante :

$$\% \text{ de viabilité} = (\text{OD traité} / \text{OD non traité}) * 100$$

Avec OD traité : la densité optique des cellules traitées avec l'extrait OD non traité: la densité optique de cellules non traités.

V.8.3. Interprétation des résultats

Les valeurs **IC₅₀**, correspondantes à la concentration à laquelle l'inhibition de la dose-réponse à 50 % est observée entre le pourcentage de viabilité et le taux de concentration des composés testés. Les résultats sont résumés dans le **Tableau V.14** et la **figure V.25**.

Tableau V.14. Activité cytotoxique de sulfamidophonates **V.7.1-V.7.7** déterminée par l'essai MTT.

Composé	IC ₅₀ % (µg/ml)	Type d'écart
V.7.1	> 1000	*
V.7.2	557,52	4,627
V.7.3	52,18	0,637
V.7.4	716,44	8,561
V.7.6	> 1000	*
V.7.7	63,82	0,656
Chlorambucil	680	*

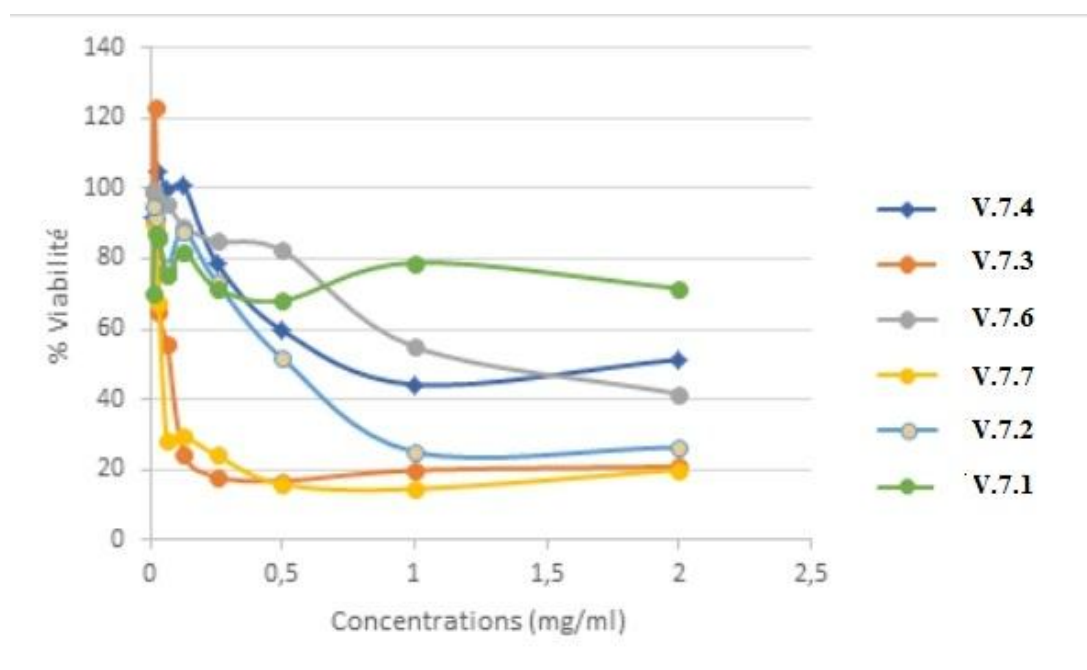


Figure V.25. Pourcentage d'activité cytotoxique de sulfamidophosphonates V.7.1-V.7.7.

Les composés V.7.3 et V.7.7 présentent une cytotoxicité intéressante, alors que les composés V.7.2 et V.7.4 montrent une légère activité cytotoxique. Tandis que V.7.1 et V.7.6 ne présentent aucune toxicité dans la gamme de concentrations utilisée.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, notre intérêt est basé sur la synthèse et le développement des deux séries de biomolécules les β -énaminones et les sulfamidophosphonates en respectant les principes de la chimie verte.

Dans un premier temps nous avons développé la synthèse des β -énaminones en utilisant une méthode verte sous irradiation ultrasonique en présence d'un catalyseur CuBr. D'autre part une série des sulfamidophosphonates a été effectuée *via* la réaction de Kabachnik-Fields.

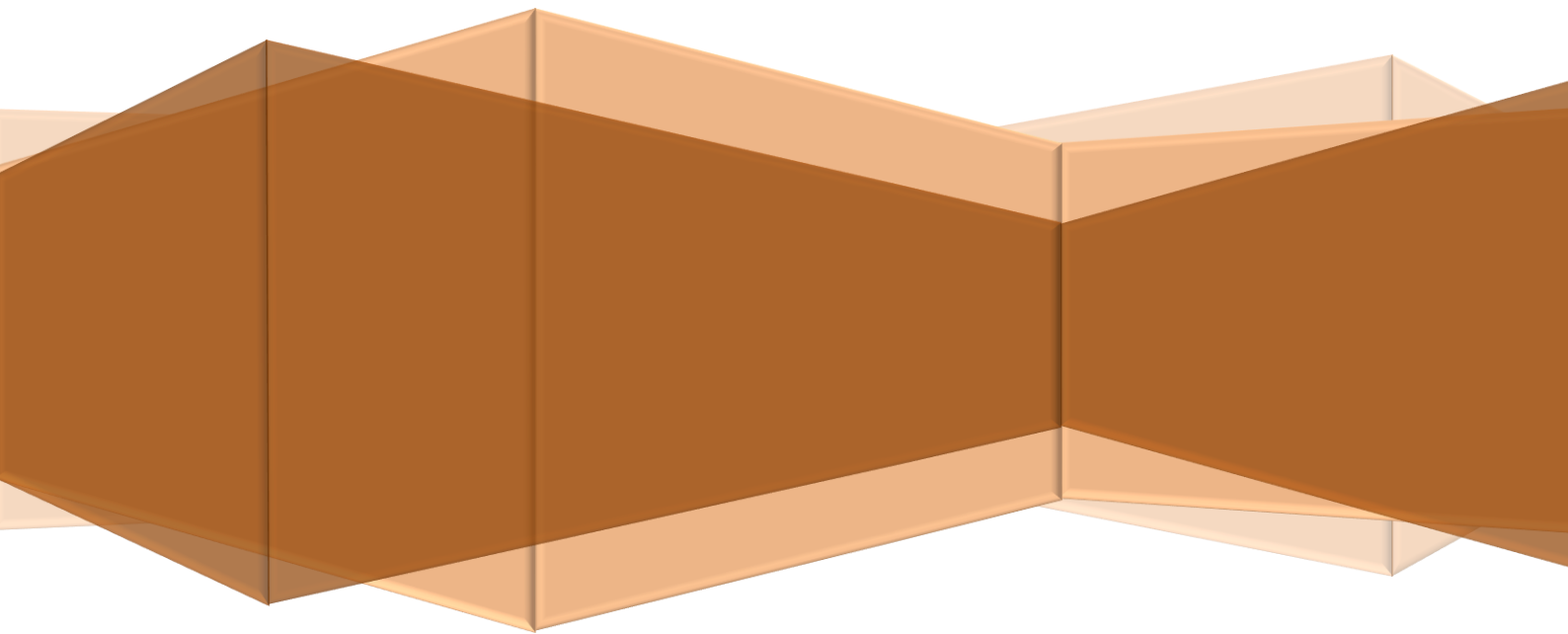
Références bibliographiques

- [1] Nasir Baig, R.B.; Varma, R.S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559 -1584.
- [2] Guerfi, M.; Berredjem, M.; Bouzina, A.; Ben Hadda, T.; Marminon, C.; Otmane Rachedi, K. *Monatsh, Chem.*, **2021**, 151, 1859-1865.
- [3] Grib, I.; Berredjem, M.; Otmane Rachedi, K.; Djouad, S.E.; Bouacida, S.; Bahadi, R.; Ouk, T.S.; Kadri, M.; Ben Hadda, T. *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1217, 128423-128449.
- [4] Grib, I.; Belhani, B.; Bechlem, K.; Bouasla, R.; Aouf, N.E.; Berredjem, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2017**, 192, 827-830.
- [5] Belhani, B.; Bouzina, A.; Berredjem, M.; Aouf, N.E. *Monatsh. Chem.*, **2015**, 146, 1871-1875.
- [6] Bechlem, K.; Aissaoui, M.; Belhani, B.; Otmane Rachedi, K.; Bouacida, S.; Bahadi, R.; Djouad, S.E.; Ben Mansour, R.; Bouaziz, M.; Almalki, F.; Ben Hadda, T.; Berredjem, M. *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1210, 127990–127997.
- [7] (a) Belhani, B.; Berredjem, M.; Le Borgne, M.; Bouaziz, Z.; Lebreton, J.; Aouf, N.-E. *RSC. Adv.*, **2015**, 5, 39324-39329, (a) Belhani, B.; Bouzina, A.; Berredjem, M.; Aouf, N- E. *Monatshefte Chem.-Chem. Monthly*, 2015, 146, 1871–1875.
- [8] Guerfi, M.; Berredjem, M.; Bouzina, A.; Ben Hadda, T.; Marminon, C.; Otmane Rachedi, K. *Monatshefte Chem. - Chem. Monthly*, **2020**, 151, 1859–1865.
- [9] (a) Djouad, S-E.; Berredjem, M.; Hadjadj Aoulc, F-Z.; Bouchareb, F.; Guerfi, M.; Ben Hadda, T.; Aissaoui, M.; Belhani, B. *J. Indian Chem. Soc.*, **2022**, 99, 100650– 100663 ; (b) Guezene Lakoud, S.; Berredjem, M.; Aouf, N- E. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2012, 187, 762–768.
- [10] (a) Boufas, W.; Cheloufi, H.; Bouchareb, F.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Phosphorus. Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2015**, 190, 103–111; (b) Bouasla, R.; Berredjem, M.; Aouf, N-E., Barbey, C. *Acta Crystallogr. E*, **2008**, 64, 432–439.
- [11] Cheloufi, H.; Berredjem, M.; Boufas, W.; Bouchareb, F.; Djahoudi, A.; Aouf, N-E. *phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2014**, 189, 1396–1404.
- [12] Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.*, **2009**, 42, 339-341.
- [13] Sheldrick, G.M.; Sebbar, N.K.; Ellouz, M.; Essassi, E.M.; Ouzidan, Y.; Mague, J.T. *Acta Cryst.*, **2015**, 71, 3-8.
- [14] Farrugia, L.J. *J. Appl. Cryst.*, **2012**, 45, 849-854.
- [15] Lurie, N.; Saville, M.; Hatchett, R.; Halton, J. *N. Engl. J. Med.*, **2020**, 382, 1969-1973.
- [16] Li, G.; De Clercq, E. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2020**, 19, 149-150,
- [17] V. Thiel, K.A. Ivanov, Á. Putics, Hertzig, T.; Schelle, B.; Bayer, S.; Weißbrich, B.; Snijder, E.J.; Rabenau, H.; Wilhelm Doerr, H.; Gorbalenya, A.E.; Ziebuhr, J. *J. Gen. Virol.*, **2003**, 84, 2305-2315.
- [18] Ziebuhr, J. *Curr. Opin. Microbiol.*, **2004**, 7, 412-419,

- [19] Yang, H.; Yang, M.; Ding, Y.; Liu, Y.; Lou, Z.; Zhou, Z.; Sun, L.; Mo, L.; Ye, S.; Pang, H.; Gao, G.F.; Anand, K.; Bartlam, M.; Hilgenfeld, R.; Rao, Z. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2003**, 100, 13190-13195,
- [20] Anand, K.; Ziebuhr, J.; Wadhvani, P.; Mesters, J.R.; Hilgenfeld, R. *Science*, **2003**, 300, 1763-1767,
- [21] Hilgenfeld, R.; Peiris, M. *Antiviral Res.*, 2013, 100, 286-295.
- [22] Wu, C.; Liu, Y.; Yang, Y.; Yang, Y.; Zhang, P.; Zhong, W.; Wang, Y.; Wang, Q.; Xu, Y.; Li, M.; Li, X.; Zheng, M.; Chen, L.; Li, H. *Acta Pharm Sin B*, **2020**, 10, 766-788.
- [23] Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Curth, U.; Drosten, C.; Sauerhering, L.; Becker, S.; Rox, K.; Hilgenfeld, R. *Science*, **2020**, 368, 409-412.
- [24] Zhang, L.; Lin, D.; Kusov, Y.; Nian, Y.; Ma, Q.; Wang, J.; Brunn, A.V.; Leyssen, P.; Lanko, K.; Neyts, J.; de Wilde, A.; Snijder, E.J.; Liu, H.; Hilgenfeld, R. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 4562-4578,
- [25] Hilgenfeld, R. *FEBS J.*, **2014**, 281, 4085-4096.
- [26] Douangamath, A.; Fearon, D.; Gehrtz, P.; Krojer, T.; Lukacik, P.; Owen, C.D.; Resnick, E.; Strain-Damerell, C.; Aimon, A.; Ábrányi-Balogh, P.; Brandão-Neto, J.; Carbery, A.; Davison, G.; Dias, A.; Downes, T.D.; Dunnett, L.; Fairhead, M.; Firth, J.D.; Jones, S.P.; Keeley, A.; Keserü, G.M.; Klein, H.F.; Martin, M.P.; Noble, M.E.M.; O'Brien, P.; Powell, A.; Reddi, R.N.; Skyner, R.; Snee, M.; Waring, M.J.; Wild, C.; London, N.; Von Delft, F.; Walsh, M.A. *Nat. Commun.*, **2020**, 11, 5047-5058.
- [27] Release, S. LigPrep, Version 3.4, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2015**, 2.
- [28] Friesner, R.A.; Banks, J.L.; Murphy, R.B.; Halgren, T.A.; Klicic, J.J.; Mainz, D.T.; Repasky, M.P.; Knoll, E.H.; Shaw, D.E.; Shelley, M.; Perry, J.K.; Francis, P.; Shenkin, P.S. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 1739-1749.
- [29] Stolz, A.; Ertych, N.; Bastians, H. *Clin. Cancer Res.*, **2011**, 17, 401-405.
- [30] Antoni, L.; Sodha, N.; Collins, I.; Garrett, M.D. *Nat. Rev. Cancer*, **2007**, 7, 925-936.
- [31] Bartek, J.; Lukas, J. *Cancer Cell.*, 2003, 3, 421-429.
- [32] Autodock, A.J.; Morris, G.M.; Goodsell, D.S.; Halliday, R.S.; Huey, R.; Hart, W.E.; Belew, R.K.; Olson, A.J. *J. Comput. Chem.*, **1998**, 19, 1639-1662.
- [33] Caldwell, J.J.; Welsh, E.J.; Matijssen, C.; Anderson, V.E.; Antoni, L.; Boxall, K.; Urban, F.; Hayes, A.; Raynaud, F.I.; Rigoreau, L.J.M.; Raynham, T.; Aherne, G.W.; Pearl, L.H.; Oliver, A.W.; Garrett, M.D.; Collins, I. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 580-90.
- [34] Becke, A.D. *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 9173-9177.
- [35] Becke, A.D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 1372-1377.
- [36] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B.*, **1988**, 37, 785-789.
- [37] Frisch, M.J. *Popoola, S. A.; Al-Saadi A.A.* Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Pittsburgh, **2009**.
- [38] Choudhary, N.; Bee, S.; Gupta, A.; Tandon, P. *Comput Theor Chem.*, **2013**, 1016, 8-21.

- [39] Kavitha, E.; Sundaraganesan, N.; Sebastian. S. *Indian J. Pure Ap. Phy.*, **2010**, 48, 20-30.
- [40] Fleming, J. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons. New York. **1976**.
- [41] Parr, R.G.; Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512–7516.
- [42] Okulik, N.; Jubert, A.H. *Drugs, J. Mol. Des.*, **2005**, 4, 17–30.
- [43] Weinhold, F.; Landis, C.R. *Chem. Educ. Res. Pr.*, 2001, 2, 91–104.
- [44] Glendening, E.D.; Reed, A.E.; Carpenter, J.E. *NBO Version 3.1.*, TCI, Univ. Wisconsin, Madison. **1998**, 65.

Chapitre VI
Partie expérimentale



VI.1. Conditions générales

Chromatographie

La progression de la réaction ainsi que la pureté du produit ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de gel de silice Merck **60 F354** (Art. 5554). La révélation est assurée par observation sous lumière UV à (254 nm) seulement pour les composés contenant un ou plusieurs chromophores, ensuite par pulvérisation d'une solution éthanolique à 5 % de ninhydrine suivie d'une vaporisation de la solution par un chauffage. La purification chromatographique sur une colonne de gel de silice a été réalisée avec silice Carlo Erba (Silica Gel **60 Å**, granulométrie : **35-70 µm**) ou Merck **60 H** (Art.9385).

Température de fusion

Les températures de fusion (T_f) sont déterminées à l'aide d'un Banc Kofler

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ont été enregistrés à température ambiante à l'aide d'un instrument **AC Brüker** (fréquence de résonance **400 MHz** pour le RMN du ^1H , **100 MHz** pour ^{13}C , et de **161 MHz** pour ^{31}P). Les déplacements chimiques ont été exprimés en partie par million (ppm) dont le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne, et la constante de couplage J a été mesurée en Hertz. La multiplicité d'un signal est indiquée par un ou plusieurs des éléments suivants : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), td (triplet de doublet), q (quadruplet), m (multiplet).

Infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil **Perkin-Elmer Spectrum Two FT-600** (Infrarouge à Transformée de Fourier) avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression. Pour les solides, les échantillons ont été préparés en pastilles (2 à 4 mg) sous pression dans 50 à 100 mg de KBr. Les fréquences d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} .

Analyse élémentaire

Les valeurs de l'analyse élémentaire ont été enregistrées sur un appareil **EURO 3700**

Cristallographie

Les analyses cristallographiques par diffraction des rayons X ont été effectuées à température ambiante et à basse température à l'aide d'un diffractomètre automatique SuperNova, Dual, Atlas S2, par un faisceau monochromique correspondant à la raie $\text{CuK}\alpha$ radiation

Bac à ultrason

Toutes les réactions activées par ultrason ont été réalisées à l'aide d'un bac à ultrason **FUNGILAB** avec une fréquence de **40 kHz** et de puissance de **250 W**.

Spectroscopie ultraviolet- Visible (UV-Visible)

Les spectres électroniques ont été enregistrés dans un appareil Thermo Scientifique Evolution 220 UV/Vis spectrophotomètre, en utilisant des cuves de quartz de 1 cm d'épaisseur, entre 900 et 200 nm, dans l'acétone comme solvant de solubilité pour les ligands et les complexes.

Logiciels et programmes de calcul

Logiciel ChemDraw professional 16.0

Toutes les structures moléculaires ont été dessinées par le ChemDraw professional 16.0. Ce logiciel peut aussi prédire les spectres RMN et calcul les propriétés physicochimiques de chaque molécule.

Logiciel Gaussian

Le Gaussian est un logiciel de calcul de la chimie quantique « chimie computationnelle ». Ce programme est utilisé pour l'optimisation de géométries, la prédiction de charges, la visualisation d'orbitales moléculaires, prédiction de spectres IR et RMN et l'introduction à la recherche d'un état de transition.

Les deux versions de Gaussian employés sont:

- Le programme **Gaussview5.0** : pour la construction et la visualisation des molécules.
- Le programme **Gaussian09** : pour l'optimisation des géométries et le calcul de descripteurs.

Programme DOCK

- Les calculs moléculaires ont été effectués à l'aide d'**AUTODOCK 4.2** et **Schrodinger** qui sont des logiciels de docking largement utilisés.
- Les structures tridimensionnelles des dérivés ont été construites à l'aide du logiciel **Maestro**.

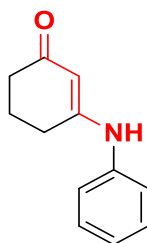
-La visualisation est faite à travers l'interface **Chimera** (3d).

VI.2. Méthodes de synthèse

VI.2.1. Mode opératoire de la synthèse des β -énaminones (V.3.1- V.3.17)

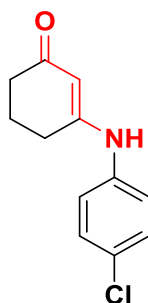
Dans un tube en verre (diamètre : 25 mm ; épaisseur : 1 mm ; volume : 20 mL), on introduit un mélange comprenant un composé dicarbonylé (1 mmol), une amine (1 mmol) et le CuBr (0,05 mmol). Le mélange réactionnel a été soumis à des irradiations par ultrasons avec une fréquence de 40 kHz pendant une durée appropriée à température ambiante. La progression de la réaction a été suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, 5 ml d'acétate d'éthyle ou dichlorométhane ont été ajoutés. Le catalyseur a été récupéré par filtration. Le produit pur est ensuite cristallisé à 6 °C dans un mélange (1/1) d'éther diéthylique et de *n*-hexane pendant une nuit. La poudre finalement a été filtrée et séchée.

3-(phénylamino)cyclohex-2-èn-1-one (V.3.1)



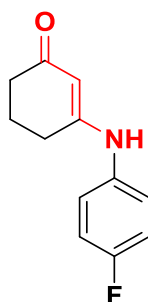
- ❖ **Formule brute:** C₁₂H₁₃NO
- ❖ **Masse molaire** = 187,24 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 98%
- ❖ **T_f** = 174-176°C
- ❖ **R_f** = 0.32 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.29 (p, 2H, H_{Ar}), 7.17-7.13 (q, 3H, H_{Ar}), 6.65 (s, 1H, NH), 5.56 (s, 1H, =CH) 2.49 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂), 2.34 (m, 2H, CH₂), 2.01 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 198.40, 162.35, 138.27, 129.46, 125.67, 124.07, 99.98, 36.63, 29.88, 21.99 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3275 (NH), 1604 (C=O), 1591 (C=C). Anal. Elem calculée: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48; Trouvée: C, 76.94; H, 7.04; N, 7.52.

3-((4-chlorophényl)amino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.2)

- ❖ **Formule brute:** C₁₂H₁₂ClNO
- ❖ **Masse molaire** = 221,68 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 95%
- ❖ **T_f** = 182-184°C
- ❖ **R_f** = 0.31 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H, NH), 7.43-7.39 (sx, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.17 (sx, 2H, H_{Ar}), 5.31 (s, 1H, =CH) 2.50-2.47 (m, 2H, CH₂), 2.18-2.15 (m, 2H, CH₂), 1.89 (m, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 195.84, 161.42, 138.16, 129.08, 127.86, 124.29, 98.53, 36.93, 28.47, 21.49 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3242 (NH), 1599 (C=O), 1567 (C=C). Anal. Elem calculée: C, 65.02; H, 5.46; N, 6.32; Trouvée: C, 65.06; H, 5.43; N, 6.36.

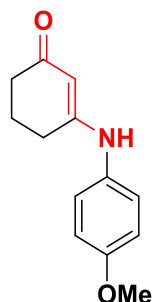
3-((4-fluorophényl)amino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.3)

- ❖ **Formule brute:** C₁₂H₁₂FNO
- ❖ **Masse molaire** = 205,23 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre blanche

- ❖ **Rdt** = 96%
- ❖ **T_f** = 172-174 °C
- ❖ **R_f** = 0.31 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

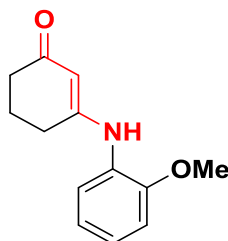
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.78 (s, 1H, NH), 5.36 (s, 1H, =CH), 2.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 2.00 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 198.31, 163.15, 161.76, 159.32, 134.16, 134.13, 126.50, 126.42, 116.38, 116.16, 99.55, 36.60, 29.66, 21.97 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3237 (NH), 1596 (C=O), 1576 (C=C). Anal. Elem calculée: C, 70.23; H, 5.89; N, 6.82; Trouvée: C, 70.37; H, 5.81; N, 6.88.

3-((4-méthoxyphényl)amino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.4)



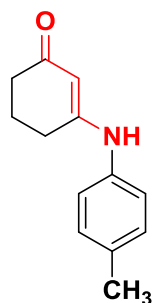
- ❖ **Formule brute:** C₁₃H₁₅NO₂
- ❖ **Masse molaire** = 217,27 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre grise
- ❖ **Rdt** = 90%
- ❖ **T_f** = 160-162 °C
- ❖ **R_f** = 0.30 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09-7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 6.88-6.81 (m, 2H, H_{Ar}), 6.29 (s, 1H, NH), 5.36 (s, 1H, =CH), 3.79 (s, 3H, CH₃), 2.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.34-2.31 (m, 2H, CH₂), 2.01 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 198.05, 163.37, 157.90, 130.82, 126.46, 114.70, 99.43, 55.65, 36.61, 29.73, 22.05 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3210 (NH), 1595 (C=O), 1571 (C=C). Anal. Elem calculée: C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45; Trouvée: C, 71.83; H, 6.99; N, 6.42.

3-((2-méthoxyphényl)amino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.5)

- ❖ **Formule brute:** C₁₃H₁₅NO₂
- ❖ **Masse molaire** = 217,27 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 88%
- ❖ **T_f** = 164-166 °C
- ❖ **R_f** = 0.30 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.07 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.27 (s, 1H, NH), 5.71 (s, 1H, =CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.39-2.31 (m, 2H, CH₂), 2.03 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 198.05, 160.56, 150.67, 127.33, 124.95, 122.81, 120.49, 110.83, 100.35, 55.43, 36.31, 29.96, 21.64 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3237 (NH), 1666 (C=O), 1593 (C=C).
Anal. Elem calculée: C, 71.82; H, 6.96; N, 6.45; Trouvée: C, 71.87; H, 6.91; N, 6.49.

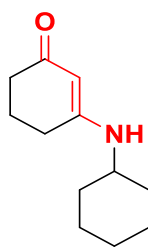
3-(*p*-tolylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.6)

- ❖ **Formule brute:** C₁₃H₁₅NO
- ❖ **Masse molaire** = 201,27 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 92%

- ❖ $T_f = 128-130\text{ }^\circ\text{C}$
- ❖ $R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2 -MeOH: 96/4)

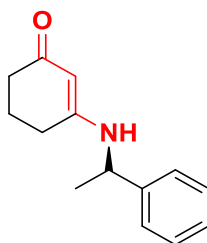
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H, NH) 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 2H_{Ar}), 5.22 (s, 1H, =CH), 2.46-2.50 (m, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.87 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 195.47, 162.21, 136.41, 133.63, 129.57, 123.18, 97.63, 36.40, 28.46, 21.53, 20.42 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν 3209 (NH), 1573 (C=O), 1540 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96; Trouvée: C, 77.62; H, 7.748; N, 7.00.

3-(cyclohexylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.7)



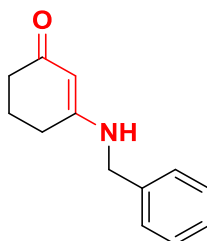
- ❖ **Formule brute:** $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$
- ❖ **Masse molaire** = 193,29 g/mol
- ❖ **Aspect:** Poudre jaune
- ❖ **Rdt** = 93%
- ❖ $T_f = 150-152\text{ }^\circ\text{C}$
- ❖ $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2 -MeOH: 96/4)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.11 (s, 1H, =CH), 4.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.20 (tdt, $J = 10.9, 7.6, 3.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.28 (dt, $J = 12.4, 6.3$ Hz, 4H, CH_2), 2.03-1.86 (m, 4H, CH_2), 1.76-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.60 (dp, $J = 14.9, 3.4$ Hz, 1H, CH_2), 1.36-1.07 (m, 5H, CH_2) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 197.09, 163.36, 96.80, 51.50, 36.48, 32.50, 30.12, 25.58, 24.81, 22.08 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν 3241 (NH), 1675 (C=O), 1539 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25; Trouvée: C, 74.51; H, 9.96; N, 7.31.

(R)-3-((1-phényléthyl)amino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.8)

- ❖ **Formule brute:** C₁₄H₁₇NO
- ❖ **Masse molaire** = 215,30 g/mol
- ❖ **Aspect:** huile jaune
- ❖ **Rdt** = 85%
- ❖ **R_f** = 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

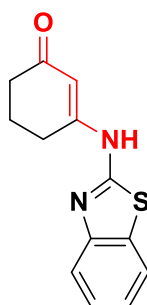
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 6.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.96 (s, 1H, =CH), 4.41 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-NH), 2.37-2.32 (m, 2H, CH₂), 2.23-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.92-2.81 (m, 2H, CH₂), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 197.30, 164.34, 143.01, 128.69, 127.27, 125.69, 97.66, 52.69, 36.32, 29.37, 23.28, 21.88. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3204 (NH), 1738 (C=O), 1600 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51; Trouvée: C, 78.104; H, 7.92; N, 6.55.

3-(benzylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.9)

- ❖ **Formule brute:** C₁₃H₁₅NO
- ❖ **Masse molaire** = 201,27 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre jaune
- ❖ **Rdt** = 91%
- ❖ **T_f** = 152-154°C
- ❖ **R_f** = 0.35 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

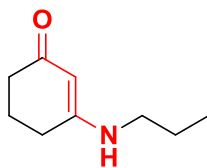
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.18 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H, =CH), 5.04 (s, 1H, NH), 4.22 (t, *J*= 5.1 Hz, 1H, CH-NH), 2.37 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.30 (dt, *J*= 9.2, 6.5 Hz, 2H, CH₂), 1.97 (h, *J*= 6.8 Hz, 2H, CH₂) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 197.56, 129.05, 129.02, 128.12, 128.06, 127.98, 127.93, 47.42, 47.36, 36.59, 22.11 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3058 (NH), 1659 (C=O), 1581 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96; Trouvée: C, 71.52; H, 7.56; N, 6.99.

3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.10)



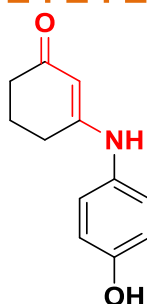
- ❖ **Formule brute:** C₁₃H₁₂N₂OS
- ❖ **Masse molaire** = 153,23 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 90%
- ❖ **T_f** = 131-133°C
- ❖ **R_f** = 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, 1H, *J*= 8, 1.2 Hz, H_{Ar}), 7.72 (dd, 1H, *J*= 8, 1.2 Hz, H_{Ar}), 7.41-7.39 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 6.98 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, =CH), 2.58-2.50 (m, 1H, CH₂), 2.49-2.29 (m, 1H, CH₂), 2.28-2.23 (m, 2H, CH₂), 1.99-1.80 (m, 2H) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 198.50, 160.48, 157.14, 151.72, 131.00, 126.67, 124.06, 121.91, 120.97, 108.17, 104.30, 36.90, 28.51, 21.33 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3150 (NH), 1595 (C=O), 1527 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 63.91; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.12; Trouvée: C, 63.94; H, 4.91; N, 11.43; S, 13.17.

3-(propylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.11)

- ❖ **Formule brute:** C₉H₁₅NO
- ❖ **Masse molaire** = 244,31 g/mol
- ❖ **Aspect:** huile jaune
- ❖ **Rdt** = 90 %
- ❖ **R_f** = 0.32 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

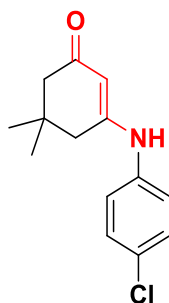
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (s, 1H, NH), 4.93 (s, 1H, =CH), 3.07–2.97 (m, 2H, CH₂), 2.30 (dt, *J* = 16.4, 6.5 Hz, 4H, CH₂), 2.14 (s, 1H, CH₂), 1.99–1.88 (m, 2H, CH₂), 1.59 (m, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 207.09, 197.38, 164.87, 96.72, 44.76, 36.46, 30.98, 29.91, 22.10, 21.89, 11.55, 0.07 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3256 (NH), 1548 (C=O), 1471 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 70.55; H, 9.87; N, 9.14; Trouvé: C, 70.50; H, 9.91; N, 9.20.

3-((4-hydroxyphényl)amino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.12)

- ❖ **Formule brute:** C₁₂H₁₃NO₂
- ❖ **Masse molaire** = 203,24 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 89%
- ❖ **T_f** = 108-110 °C
- ❖ **R_f** = 0.29 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H, OH), 8.53 (s, 1H, NH), 6.96 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.76 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.03 (s, 1H, =CH), 2.44 (t, $J= 12.4$, 2H, CH_2), 2.11 (t, $J= 12.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.85 (m, 2H, CH_2) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 195.17, 163.34, 154.78, 129.97, 125.58, 115.59, 96.81, 36.36, 28.31, 21.57 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν 3204 (NH), 1738 (C=O), 1600 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89; Trouvée: C, 70.88; H, 6.53; N, 6.82.

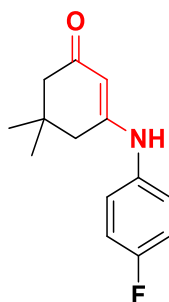
3-((4-chlorophényl)amino)-5,5-diméthylcyclohex-2-en-1-one (V.3.13)



- ❖ **Formule brute:** $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$
- ❖ **Masse molaire** = 249,74 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre jaune
- ❖ **Rdt** = 94 %
- ❖ **T_f** = 108-110°C
- ❖ **R_f** = 0.33 (CH_2Cl_2 -MeOH: 96/4)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.62 (s, 1H, =CH), 2.48 (s, 2H, CH_2), 2.34 (s, 2H, CH_2), 1.22 (s, 6H, 2 CH_3) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 198.24, 160.83, 137.01, 130.79, 129.48, 125.19, 98.56, 50.45, 43.43, 32.91, 28.38 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν 3238 (NH), 1616 (C=O), 1598 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 67.33; H, 6.46; N, 5.61; Trouvée: C, 67.40; H, 6.52; N, 5.70.

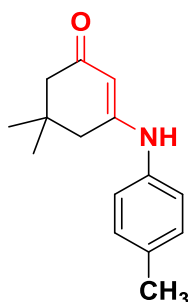
3-((4-fluorophényl)amino)-5,5-diméthylcyclohex-2-en-1-one (V.3.14)



- ❖ **Formule brute:** C₁₄H₁₆FNO
- ❖ **Masse molaire** = 233,29 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre jaune
- ❖ **Rdt** = 92 %
- ❖ **T_f** = 194-196°C
- ❖ **R_f** = 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16–7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01 (dd, *J* = 9.1, 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.58 (s, 1H, NH), 5.38 (s, 1H, =CH), 2.32 (s, 2H, CH₂), 2.19 (s, 2H, CH₂), 1.08 (s, 6H, 2CH₃) ppm.
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 198.29, 161.54, 159.61, 134.51, 126.69, 116.49, 98.70, 50.78 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3240(NH), 1605 (C=O), 1581 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 72.08; H, 6.91; F, 8.14; N, 6.00; Trouvée: C, 72.16; H, 6.98; N, 6.10.

5,5-diméthyl-3-(p-tolylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.15)

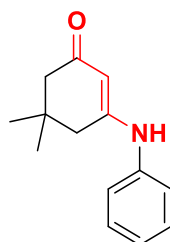


- ❖ **Formule brute:** C₁₅H₁₉NO
- ❖ **Masse molaire** = 229,32 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 90%

- ❖ $T_f = 200-202^\circ\text{C}$
- ❖ $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 -MeOH: 96/4)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 1H, H_{Ar}), 7.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.21 (s, 1H, NH), 5.50 (s, 2H, =CH), 2.33 (s, 4H, 2 CH_2), 2.21 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 6H, 2 CH_3) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 203.75, 198.04, 161.08, 135.83, 135.47, 130.07, 124.28, 98.56, 57.43, 54.28, 50.35, 43.72, 33.02, 28.55, 21.07 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν 3239 (NH), 1605 (C=O), 1575 (C=C). Anal. Elem calculée: C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11; Trouvée: C, 78.61; H, 8.45; N, 6.20.

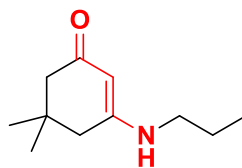
5,5-diméthyl-3-(phénylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.16)



- ❖ **Formule brute:** $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$
- ❖ **Masse molaire** = 215,30
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 96%
- ❖ $T_f = 182-184^\circ\text{C}$
- ❖ $R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2 -MeOH: 96/4)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7.32–7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16–7.08 (m, 4H, H_{Ar} + NH), 5.54 (s, 1H, =CH), 2.33 (s, 2H, CH_2), 2.17 (s, 2H, CH_2), 1.05 (s, 6H, 2 CH_3) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 198.15, 161.13, 138.43, 129.36, 125.53, 123.98, 98.29, 77.48, 77.16, 76.84, 50.46, 43.51, 32.89, 28.38 ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}) ν 3233 (NH), 1596 (C = O), 1570 (C = C). Anal. Elem. calculée: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51; Trouvée: C, 78.16; H, 7.92; N, 6.47.

5,5-diméthyl-3-(propylamino)cyclohex-2-en-1-one (V.3.17)

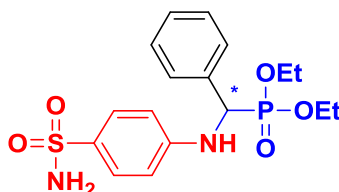


- ❖ **Formule brute:** C₁₁H₁₉NO
- ❖ **Masse molaire** = 181,28 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre jaune
- ❖ **Rdt** = 90%
- ❖ **T_f** = 108-110 °C
- ❖ **R_f** = 0.32 (CH₂Cl₂MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H, NH), 5.32–5.11 (m, 1H, =CH), 4.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H, CH₂), 3.76 (sp, *J* = 7.4 Hz, 4H, 2 CH₂), 3.21 (s, 6H, 2CH₃), 3.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 196.57, 95.47, 50.09, 44.51, 32.62, 28.12, 11.24 ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹) ν 3209 (NH), 1585 (C=O), 1537 (C=C). Anal. Elem. calculée: C, 72.88; H, 10.56; N, 7.73; Trouvée: C, 72.80; H, 10.52; N, 7.77.

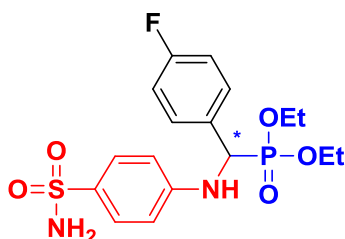
VI.2.2. Mode opératoire de la synthèse des sulfamidophosphonates (V.7.1-V.7.7)

Dans un ballon à fond rond de 10 ml contenant un mélange de sulfanilamide (1 équiv) et d'aldéhyde (1 équiv), 1.2 équiv de triéthylphosphite ont été ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié par un bain à ultrasons à une fréquence de 40 kHz pendant un temps compris entre 10 min et 15 min à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, dont l'éluant utilisé est un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1). Le produit final a été purifié par chromatographie sur colonne avec un système d'éluant dichlorométhane-méthanol (99/1). Par contre quelques dérivés sont cristallisés dans un mélange diéthyléther/*n*-hexane à froid pendant une nuit (6 °C). Après filtration et séchage les sulfamidophosphonates purs sont obtenus avec d'excellents rendements.

(phényl((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.1)

- ❖ **Formule brute:** C₁₇H₂₃N₂O₅PS
- ❖ **Masse molaire** = 398,41g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 88%
- ❖ **T_f** = 198-200°C
- ❖ **R_f** = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.54-7.52 (m, 2H, H_{Ar}) 7.44(d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}) 7.33(t, *J* = 12Hz, 2H, H_{Ar}) 7.26-7.23 (m, 1H, NH) 7.09-7.05 (m, 1H, H_{Ar}) 6.90 (s, 1H, H_{Ar}) 6.87(s, 2H, NH₂) 5.15 (dd, *J*_{1(H-H)}} = 7.8 Hz, *J*_{2(H-P)}} = 26.6 Hz, 1H, *CH), 4.08-4.00 (m, 2H, CH₂), 3.92-3.86 (m, 1H, CH₂), 3.76-3.72 (m, 1H, CH₂), 1.18(t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃) 1.05 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ³¹P** (100 MHz, DMSO) δ 22.19 ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO) δ 150.09 (d, *J* = 13.4 Hz), 136.26, 131.51, 128.24 (d, *J* = 5.4Hz), 128.01 (d, *J* = 2.4Hz), 127.49 (d, *J* = 2.9Hz), 126.91, 112.36, 62.49 (d, *J*_{c-p} = 6.8 Hz, CH₂-CH₃), 62.30(d, *J*_{c-p} = 6.9Hz, CH₂-CH₃), 53.44 (*J*_{c-p} = 151.2, *CH), 16.25 (d, *J*_{c-p} = 5.2 Hz, CH₂-CH₃), 16.00 (d, *J*_{c-p} = 5.4Hz, CH₂-CH₃), ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3342.05 (NH₂), 1149.70-1319.94 (SO₂), 1227.04 (P=O). Anal. Elem calculée C₁₇H₂₃N₂O₅PS C, 51.25; H, 5.82; N, 7.03. trouvée C, 51.30; H, 5.70; N, 7.10.

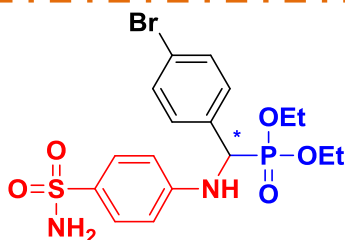
((4-fluorophényl)((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.2)

- ❖ **Formule brute:** C₁₇H₂₂FN₂O₅PS
- ❖ **Masse molaire** = 416,40 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre jaune

- ❖ Rdt = 86%
- ❖ Tf = 168-170°C
- ❖ R_f = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (ddd, *J* = 7.6, 5.4, 2.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.20 – 7.04 (m, 3H, H_{Ar}), 6.90 (d, 2H, H_{Ar}), 6.86 (s, 2H, NH₂), 5.20 (dd, *J*_{1(H-H)} = 9.6 Hz, *J*_{2(H-P)} = 24.4 Hz, 1H, *CH), 4.04 (dq, *J* = 11.2, 7.0, 2.8 Hz, 2H, CH₂), 3.95 – 3.87 (m, 1H, CH₂), 3.82 – 3.73 (m, 1H, CH₂), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO) δ 162.95, 160.53, 150.09 (d, *J* = 13.5 Hz), 132.58 (d, *J* = 2.9 Hz), 131.74, 130.38-130.25 (m), 127.11, 115.17-114.93 (m), 62.81 (d, *J*_{c-p} = 6.6 Hz, CH₂-CH₃), 62.57 (d, *J*_{c-p} = 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 52.75 (d, *J*_{c-p} = 152 Hz, *CH), 16.35 (d, *J*_{c-p} = 5.1 Hz, CH₂-CH₃), 16.15 (d, *J*_{c-p} = 5.5 Hz, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3332.54 (NH₂), 1149.16-1318.92 (SO₂), 1225.03 (P=O). Anal. Elem calculée: C, 49.04; H, 5.33; N, 6.73. trouvée: C, 49.15; H, 5.40; N, 6.80.

((4-bromophényl)((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.3)

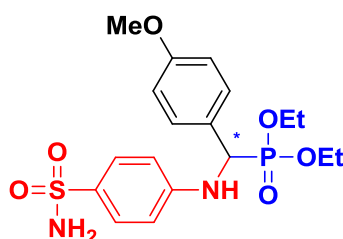


- ❖ **Formule brute:** C₁₇H₂₂BrN₂O₅PS
- ❖ **Masse molaire** = 477,31 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 80 %
- ❖ **Tf** = 172-174°C
- ❖ **R_f** = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.07 (dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H, NH), 6.89 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 (s, 2H, NH₂), 5.20 (dd, *J*_{1(H-H)} = 9.6 Hz, *J*_{2(H-P)} = 24.8 Hz, 1H, *CH), 4.12 – 3.99 (m, 2H, CH₂), 3.98 – 3.87 (m, 1H, CH₂), 3.87 – 3.74 (m, 1H, CH₂), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO) δ 150.02 (d, *J* = 13.4 Hz), 135.54, 132.34 (d, *J* = 3.6 Hz), 131.80 (d, *J* = 5.5 Hz), 128.19 (d, *J* = 2.5 Hz), 127.09, 62.85 (d, *J*_{c-p} = 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 62.59 (d, *J*_{c-p} = 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 52.87 (d, *J*_{c-p} = 151.3 Hz, *CH), 16.35 (d, *J*_{c-p} = 5.1 Hz,

$\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 16.15 (d, $J_{c-p} = 5.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3351.92 (NH_2), 1150.03-1322.47 (SO_2), 1225.53 (P=O). Anal. Elem calculée: C, 42.78; H, 4.65; N, 5.87. Trouvée: C, 42.85; H, 4.57; N, 5.77.

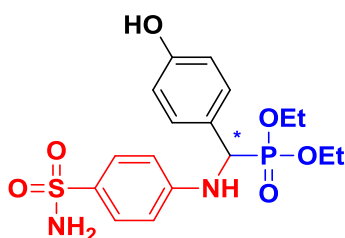
((4-méthoxyphényl)((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.4)



- ❖ **Formule brute:** $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$
- ❖ **Masse molaire** = 428,44 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 85 %
- ❖ **Tf** = 158-160°C
- ❖ **R_f** = 0.22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 96/4)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.44 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.02 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, NH), 6.95 – 6.77 (m, 6H, $\text{NH}_2 + \text{H}_{\text{Ar}}$), 5.15 (dd, $J_{1(\text{H-H})} = 9.8$ Hz, $J_{2(\text{H-P})} = 24.2$ Hz, 1H, *CH), 4.14–3.94 (m, 2H, CH_2), 3.94 – 3.82 (m, 1H, CH_2), 3.72 (s, 4H, $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm. **RMN ^{13}C** (101 MHz, DMSO) δ 158.68 (d, $J = 2.9\text{Hz}$), 150.15 (d, $J = 13.4\text{Hz}$), 131.42, 129.43 (d, $J = 5.5$ Hz), 127.949, 126.902, 113.51 (d, $J = 2.1\text{Hz}$), 112.40, 62.42 (d, $J_{c-p} = 7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 62.27 (d, $J_{c-p} = 6.9\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 54.26 (d, $J_{c-p} = 150.6\text{Hz}$, *CH), 16.30 (d, $J_{c-p} = 5.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 16.09 (d, $J_{c-p} = 5.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. **IR** (KBr, cm^{-1}): 3317.19 (NH_2), 1153.18-1310.95 (SO_2), 1223.14 (P=O). Anal. Elem calculée: C, 50.46; H, 5.88; N, 6.54. Trouvée: C, 50.51; H, 5.80; N, 6.62.

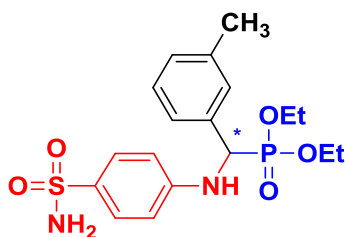
((4-hydroxyphényl)((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.5)



- ❖ **Formule brute:** C₁₇H₂₃N₂O₆PS
- ❖ **Masse molaire** = 414,41 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 84 %
- ❖ **T_f** = 90-92°C
- ❖ **R_f** = 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4)

RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 1H, OH), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, NH), 6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 6.85 (s, 2H, NH₂), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H_{Ar}), 5.0 (dd, *J*_{1(H-H)}} = 9.8 Hz, *J*_{2(H-P)}} = 23.8 Hz, 1H, *CH), 4.06 – 4.00 (m, 2H, CH₂), 3.88 (dt, *J* = 10.3, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.76 – 3.67 (m, 1H, CH₂), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ 156.54 (d, *J* = 2.6Hz), 150.21 (d, *J* = 13.5Hz), 131.32, 129.42 (d, *J* = 5.8Hz), 126.91, 126.10, 114.89 (d, *J* = 2.2 Hz), 112.36, 62.30 (d, *J*_{c-p} = 13.4Hz, CH₂-CH₃), 61.17 (d, *J*_{c-p} = 5.5Hz, CH₂-CH₃), 52.86 (d, *J*_{c-p} = 153.1Hz, *CH), 16.31 (d, *J*_{c-p} = 5.1Hz, CH₂-CH₃), 16.09 (d, *J*_{c-p} = 5.1 Hz, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3343.79 (NH₂), 1147.64-1323.66 (SO₂), 1219.42 (P=O). Anal. Elem calculée: C, 49.27; H, 5.59; N, 6.76. Trouvée: C, 49.35; H, 5.67; N, 6.84.

((((4-sulfamoylphényl)amino)(*m*-tolyl)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.6)

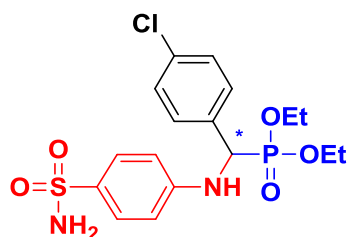


- ❖ **Formule brute:** C₁₈H₂₅N₂O₅PS
- ❖ **Masse molaire** = 412,44 g/mol

- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 86 %
- ❖ **T_f** = 194-196 °C
- ❖ **R_f** = 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.48–7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.13 – 7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, H_{Ar}) 6.87 (s, 2H, NH₂), 5.10 (dd, *J*_{1(H-H)} = 10 Hz, *J*_{2(H-P)} = 24.4 Hz, 1H, *CH), 4.12 – 3.98 (m, 2H, CH₂), 3.94 – 3.82 (m, 1H, CH₂), 3.78 – 3.64 (m, 1H, CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO) δ 150.17 (d, *J* = 13.5 Hz), 137.09 (d, *J* = 2.6 Hz), 136.21, 131.47, 128.81 (d, *J* = 5.5 Hz), 128.24, 127.94, 127.41, 126.96, 125.43 (d, *J* = 5.4 Hz), 62.51 (d, *J*_{c-p} = 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 62.36 (d, *J*_{c-p} = 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 53.38 (d, *J*_{c-p} = 15.1 Hz, *CH), 16.30 (d, *J*_{c-p} = 5.1 Hz, CH₂-CH₃), 16.03 (d, *J*_{c-p} = 5.8 Hz, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3336.3 (NH₂), 1149.46-1315.53 (SO₂), 1208.35 (P=O). Anal. Elem calculée: C, 52.42; H, 6.11; N, 6.79. Trouvée: C, 52.54; H, 6.21; N, 6.87

((4-chlorophényl)((4-sulfamoylphényl)amino)méthyl)phosphonate de diéthyle (V.7.7)



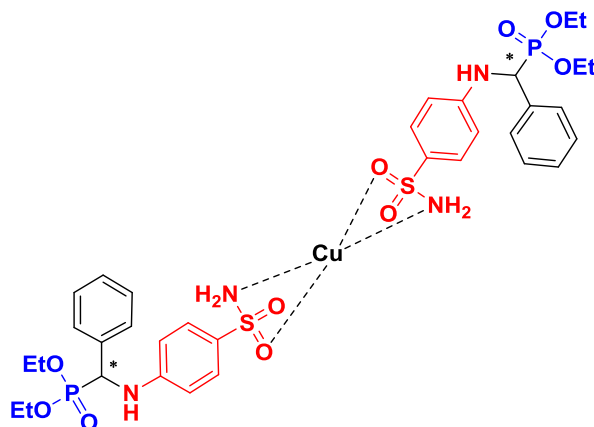
- ❖ **Formule brute:** C₁₇H₂₂ClN₂O₅PS
- ❖ **Masse molaire** = 432,86 g/mol
- ❖ **Aspect:** poudre blanche
- ❖ **Rdt** = 79%
- ❖ **T_f** = 178-180°C
- ❖ **R_f** = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH: 96/4)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 7.53–7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.38 – 7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 6.92 (s, 2H, NH₂), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.30 (dd, *J*_{1(H-H)} = 9.6 Hz, *J*_{2(H-P)} = 24.4 Hz, 1H, *CH), 4.11 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (dt, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H, CH₂),

3.78 – 3.63 (m, 1H, CH₂), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃) ppm. **RMN** ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 149.61 (d, $J = 13.9$ Hz), 133.93, 133.38 (d, $J = 7.7$ Hz), 132.17, 129.60, 129.16, 127.36, 112.11, 62.94 (d, $J_{c-p} = 6.9$ Hz, CH₂-CH₃), 62.67 (d, $J_{c-p} = 6.9$ Hz, CH₂-CH₃), 50.51 (d, $J_{c-p} = 155$ Hz, *CH), 16.30 (d, $J_{c-p} = 5.5$ Hz, CH₂-CH₃), 15.94 (d, $J_{c-p} = 5.1$ Hz, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (KBr, cm⁻¹): 3286.65 (NH₂) 1148.98-1327.16(SO₂), 1205.50 (P=O). Anal. Elem calculée: C, 47.17; H, 5.12; N, 6.47. Trouvée: C, 47.25; H, 5.08; N, 6.55.

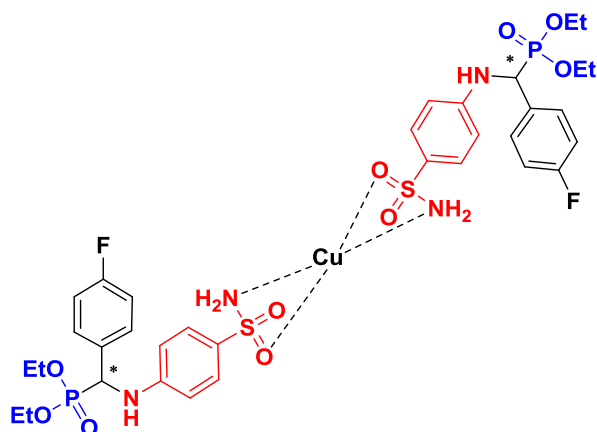
VI.2.3. Mode opératoire des complexes préparé de cuivre(II)

Dans un tube en verre (diamètre: 25 mm; épaisseur: 1 mm; volume: 20 cm³), on met 2 équivalents gramme du ligand synthétisé (sulfamidophosphonate) et 1 équivalent gramme du métal (**CuCl₂, 2H₂O**) dans 5 ml d'éthanol sous irradiation micro-onde, jusqu'à l'observation d'un changement de couleur et formation d'un précipité, ensuite le produit final est filtré puis lavé par l'éther diéthylique pour obtenir un complexe pur.



- ❖ **Formule brute:** [Cu(C₁₇H₂₃N₂O₅PS)₂, 2H₂O]
- ❖ **Masse molaire = 860.36 g/mol**
- ❖ **Aspect:** poudre
- ❖ **Rdt = 70%**

IR 3356.15 cm⁻¹ NH, [1152.99-1338.01] cm⁻¹ SO₂, **UV-Vis**; 320-450 nm (transitions intraligands $\pi \rightarrow \pi^*$), 450-500 (nm transition de transfert de charge ligand-métal).



❖ **Formule brute:** $[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$

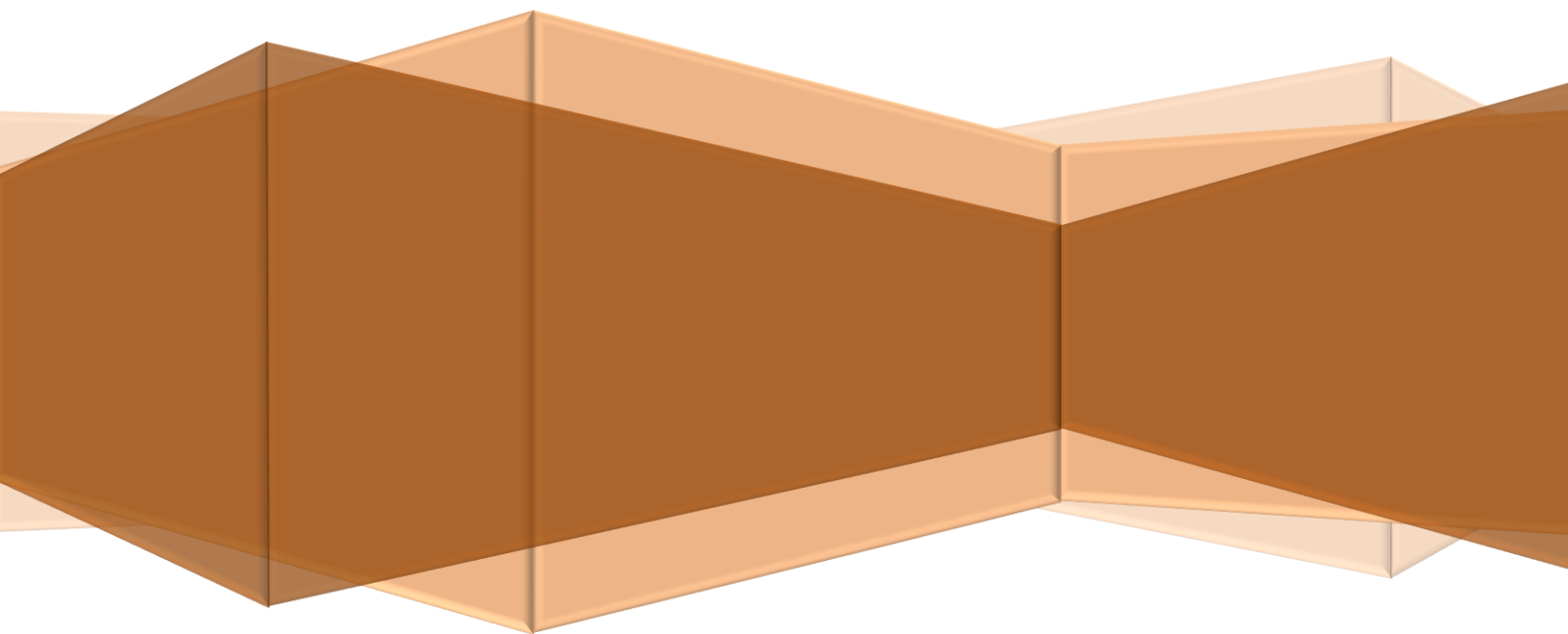
❖ **Masse molaire = 896.54 g/mol**

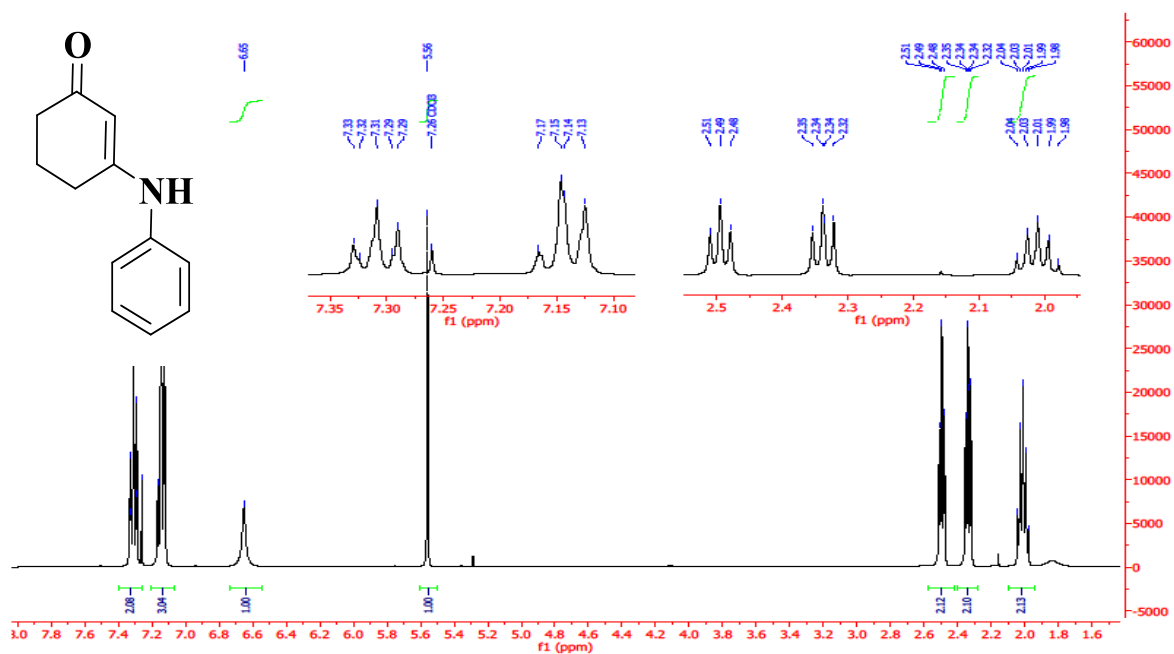
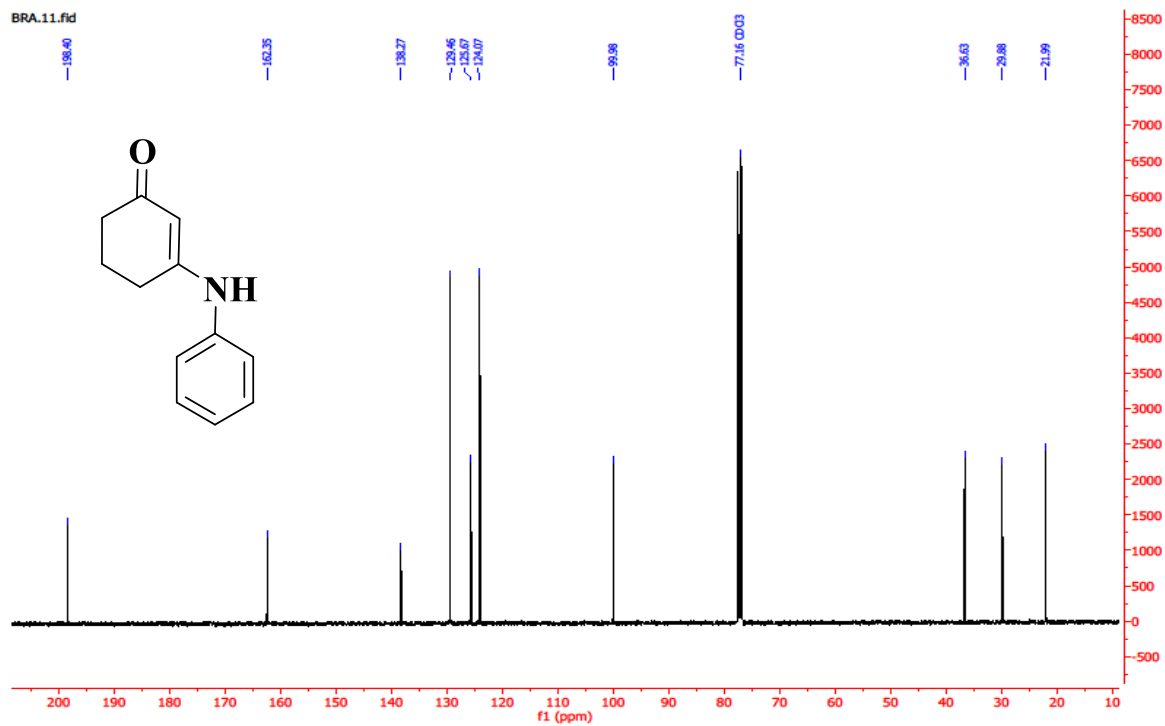
❖ **Aspect:** poudre

❖ **Rdt = 75%**

IR; 3349.16 cm^{-1} (NH_2), $[1149.16\text{-}1318.92]\text{ cm}^{-1}$ (SO_2), **UV-Vis;** 320-450 nm (transitions intraligands $\pi \rightarrow \pi^*$), 450-530 nm (transition de transfert de charge ligand-métal).

Annexe



Figure 1. Spectre RMN ¹H du composé V.3.1.Figure 2. Spectre RMN ¹³C du composé V.3.1.

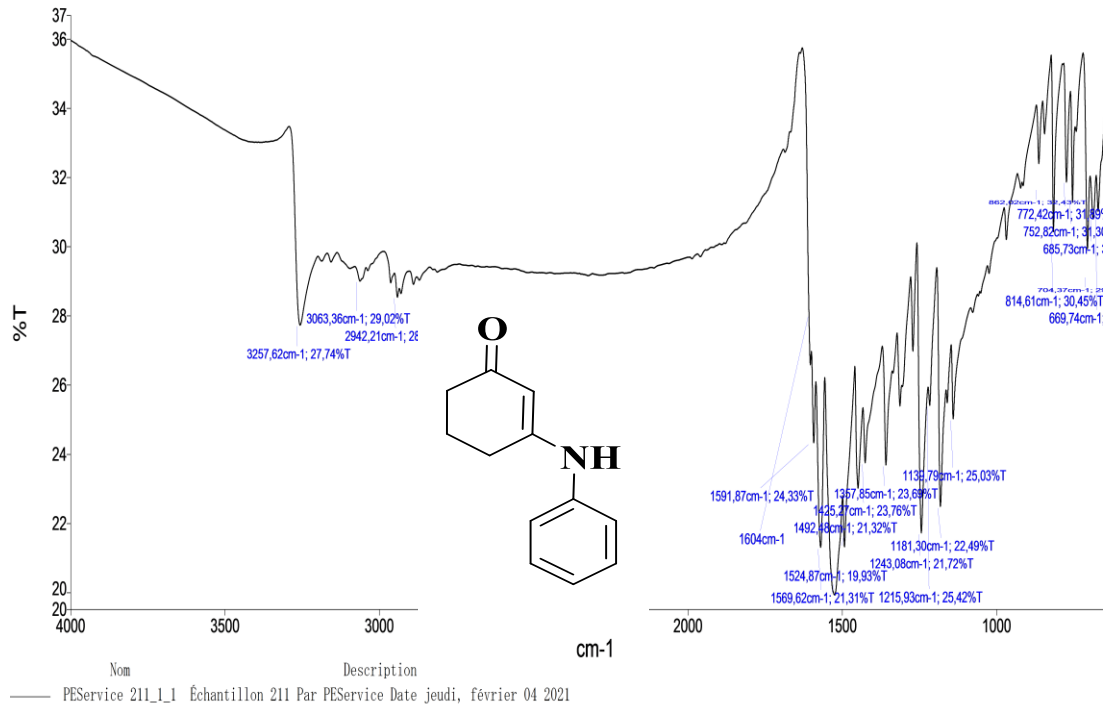


Figure 3. Spectre IR du composé V.3.1.

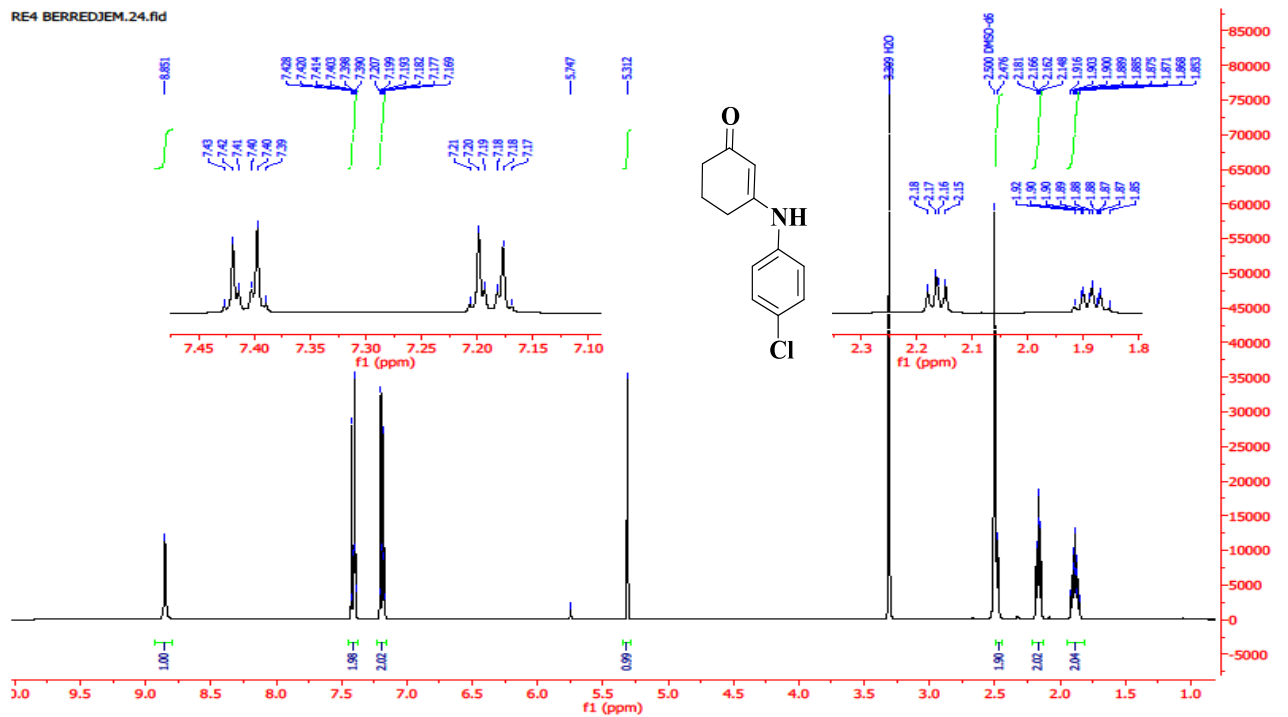


Figure 4. Spectre RMN ¹H du composé V.3.2.

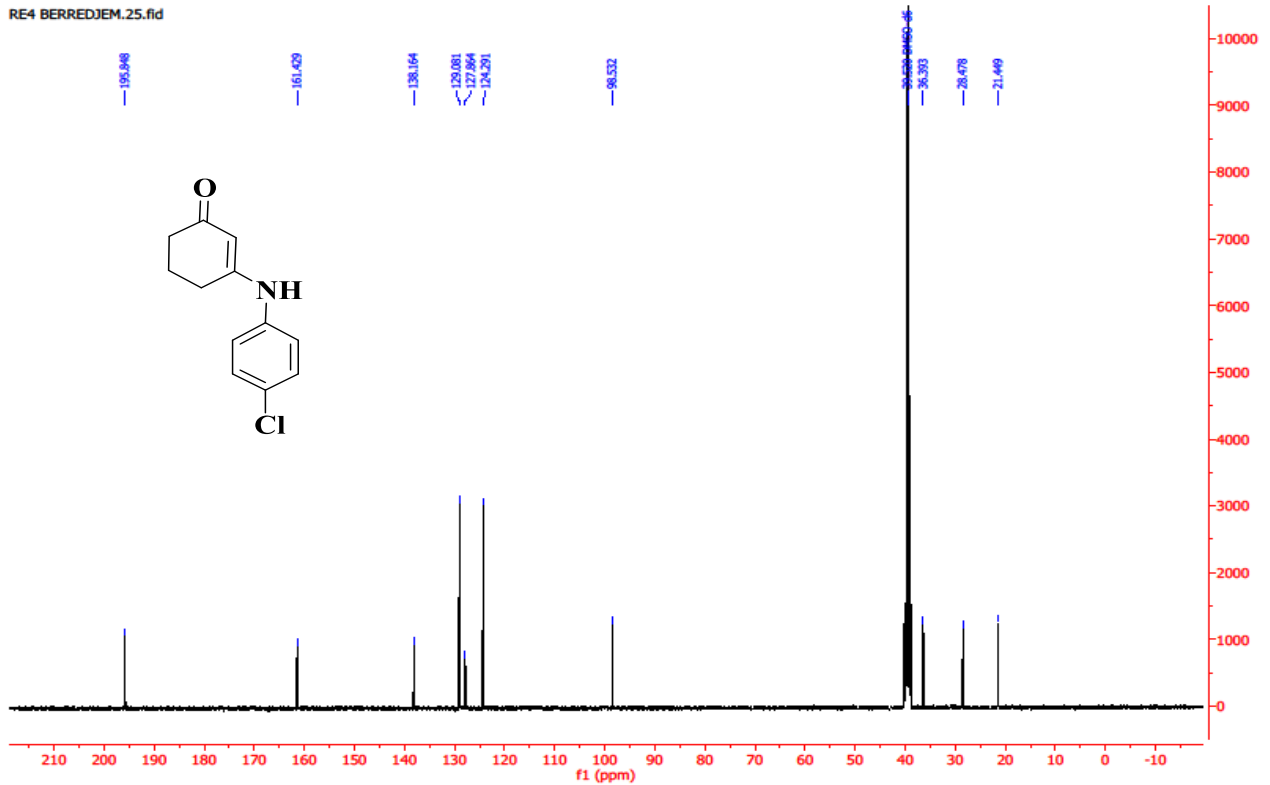
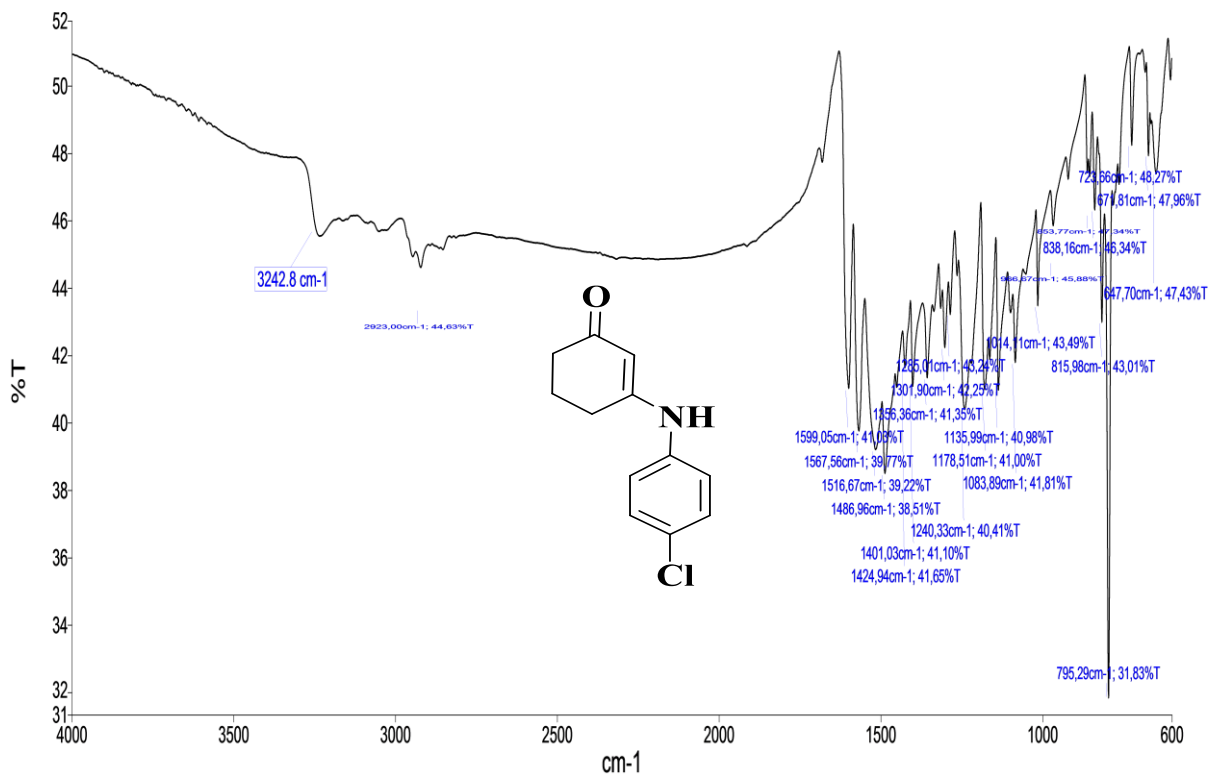
Figure 5. Spectre RMN¹³C du composé V.3.2.

Figure 6. Spectre IR du composé V.3.2.

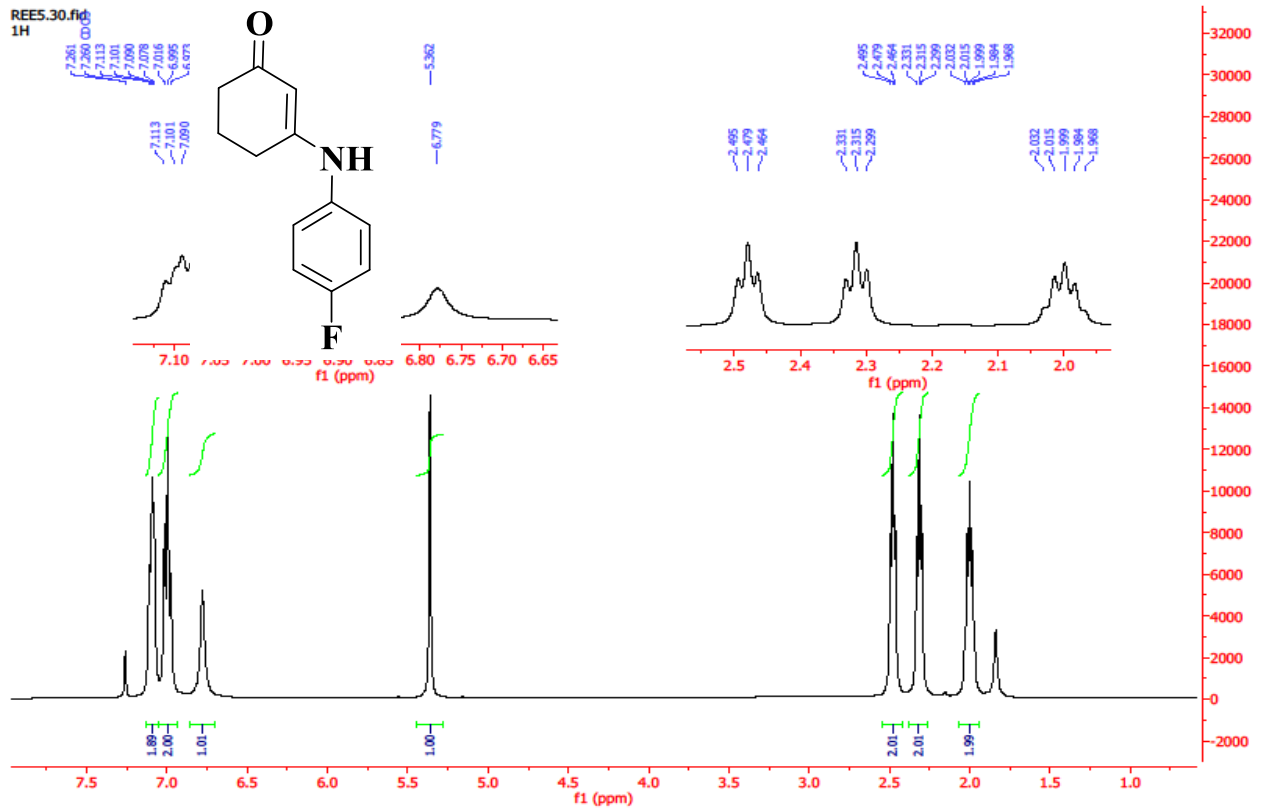


Figure 7. Spectre RMN¹H du composé V.3.3.

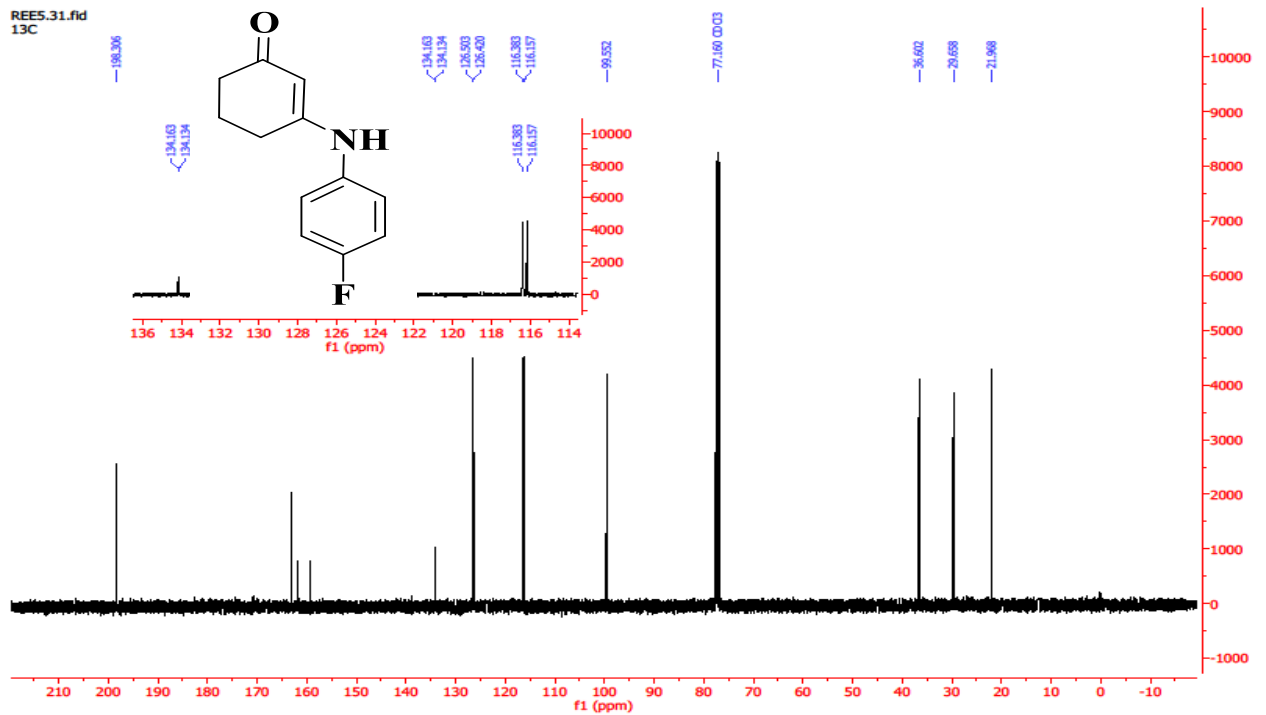


Figure 8. Spectre RMN ¹³C du composé V.3.3.

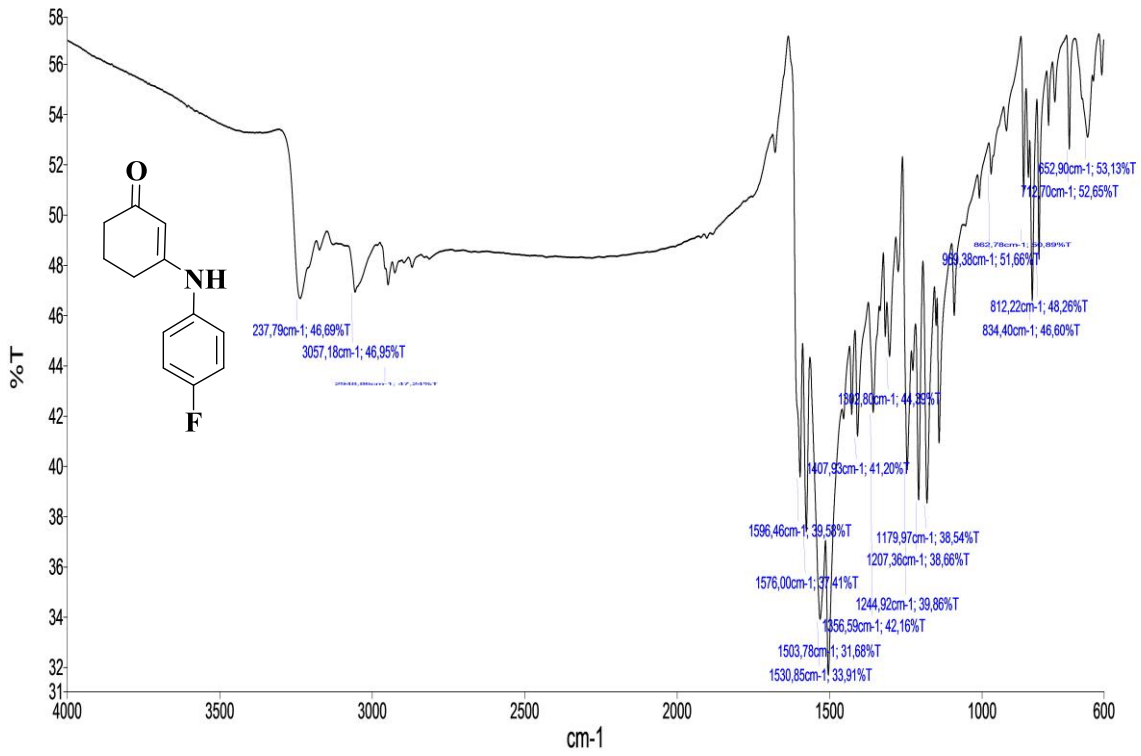


Figure 9. Spectre IR du composé V.3.3.

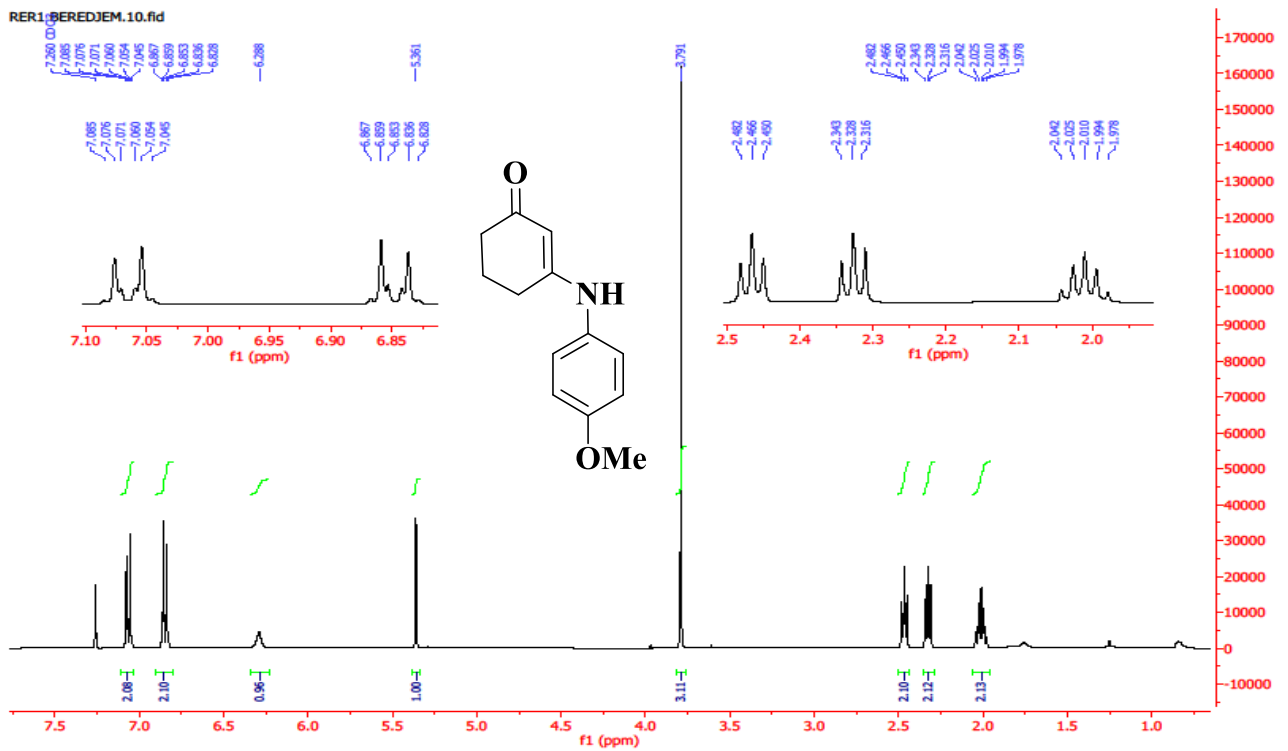


Figure 10. Spectre RMN ¹H du composé V.3.4.

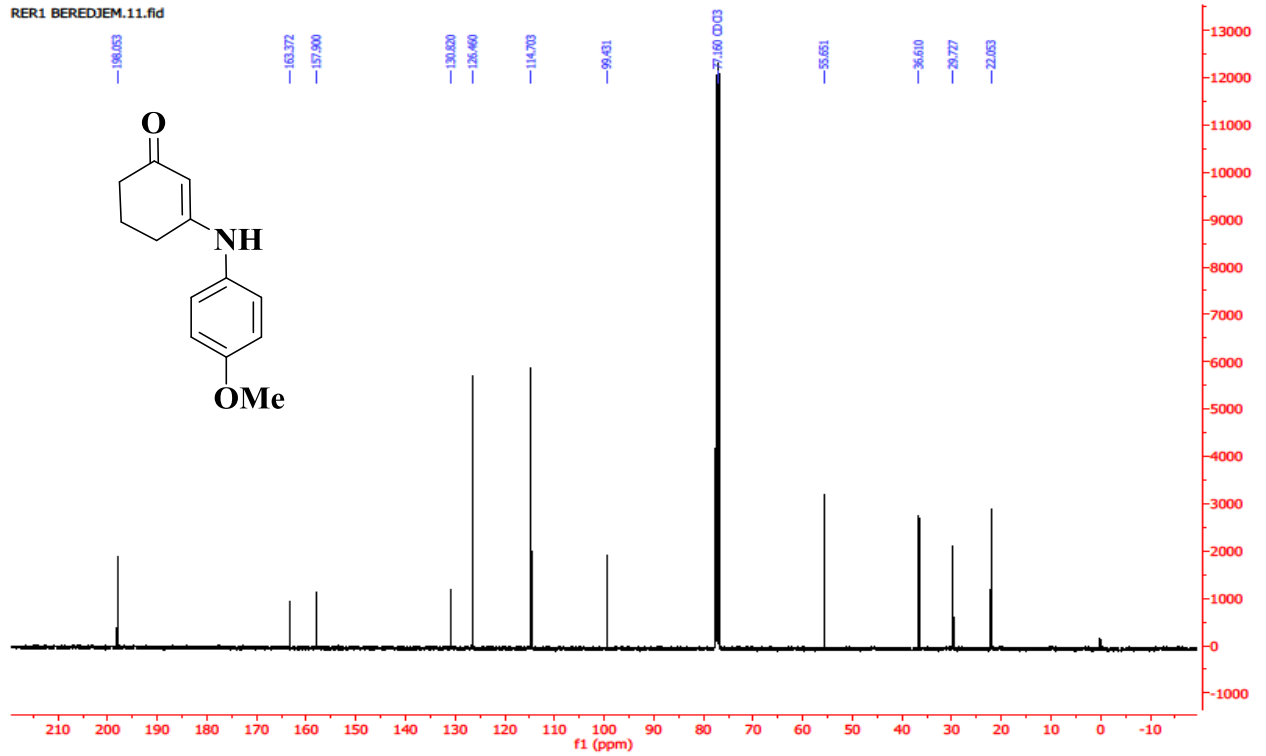
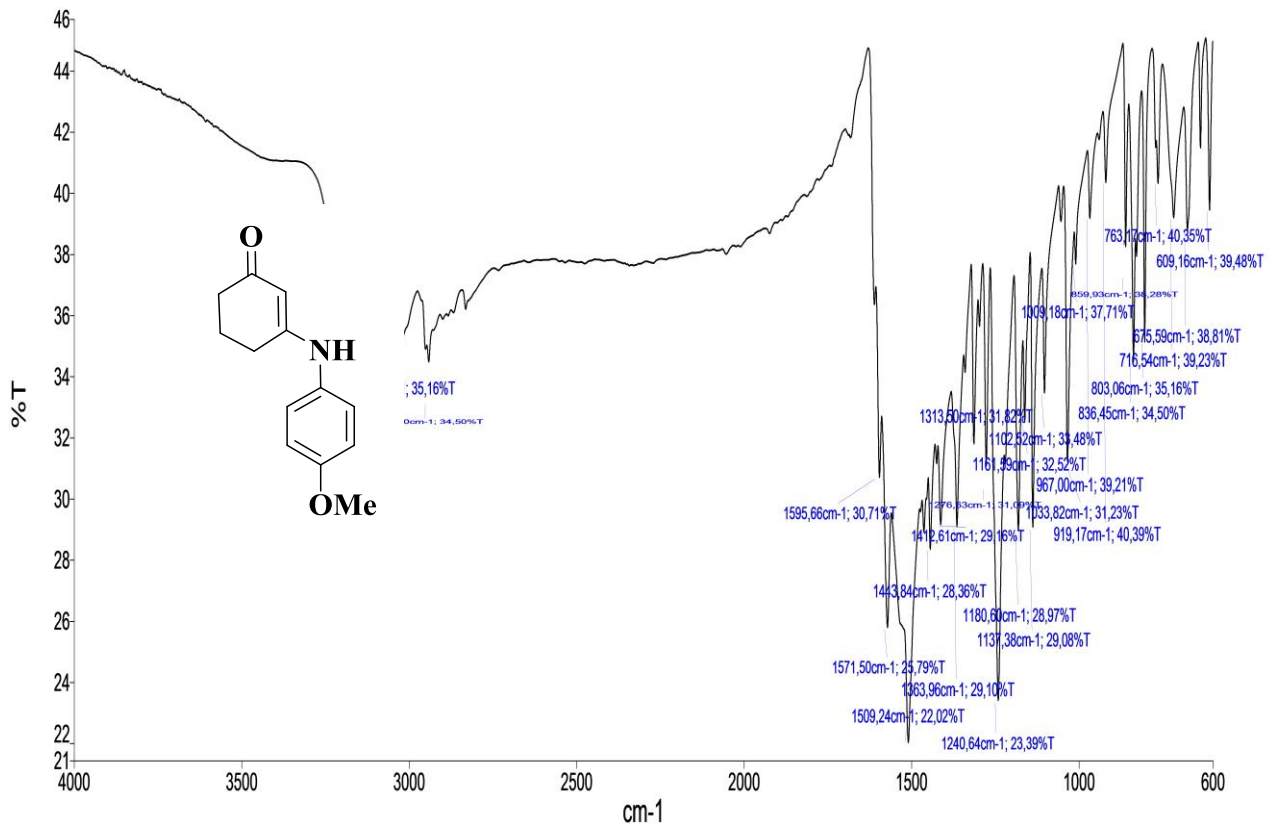
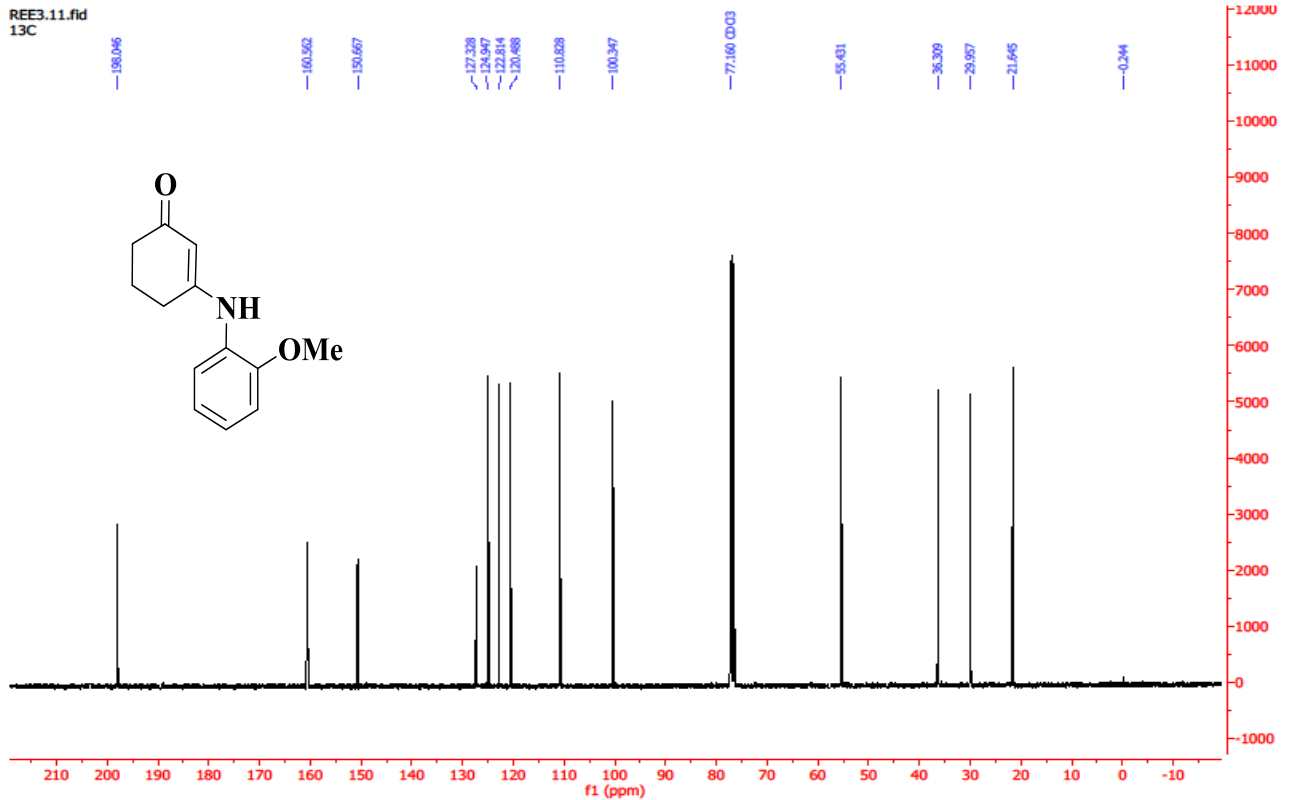
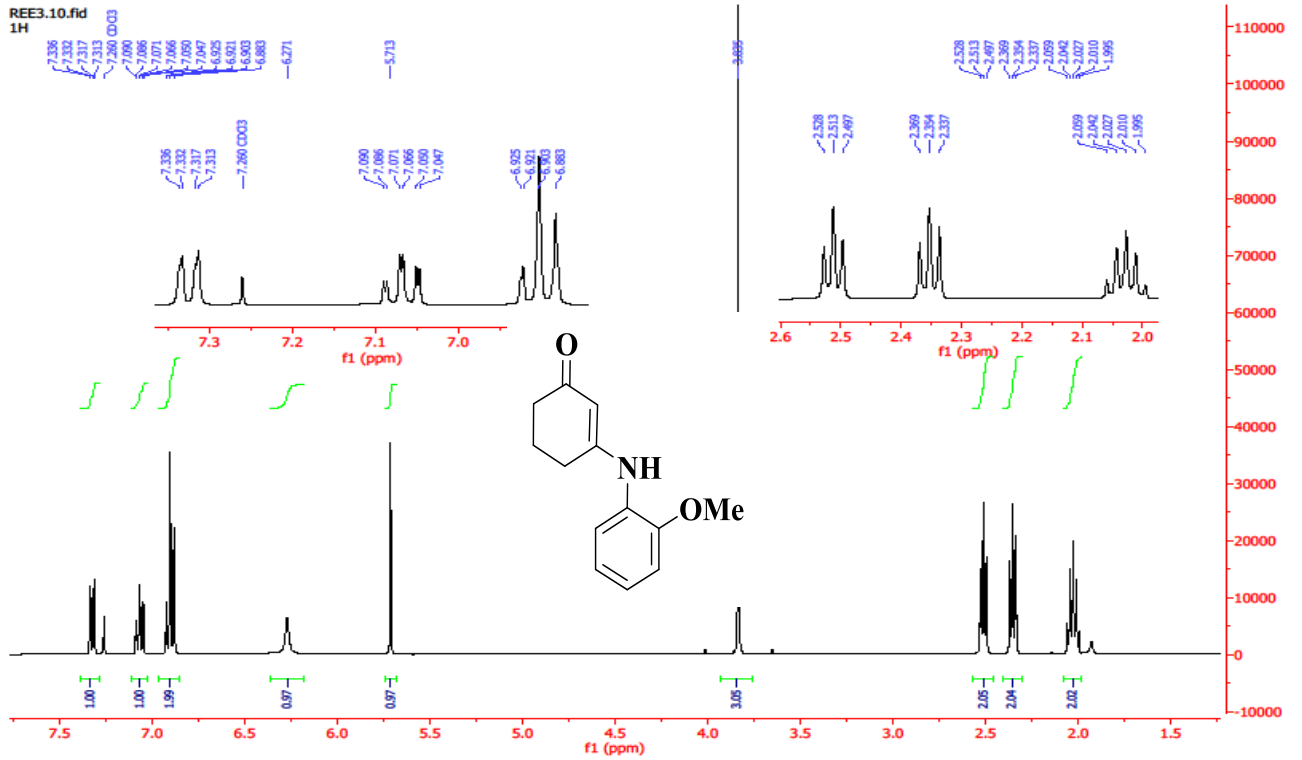
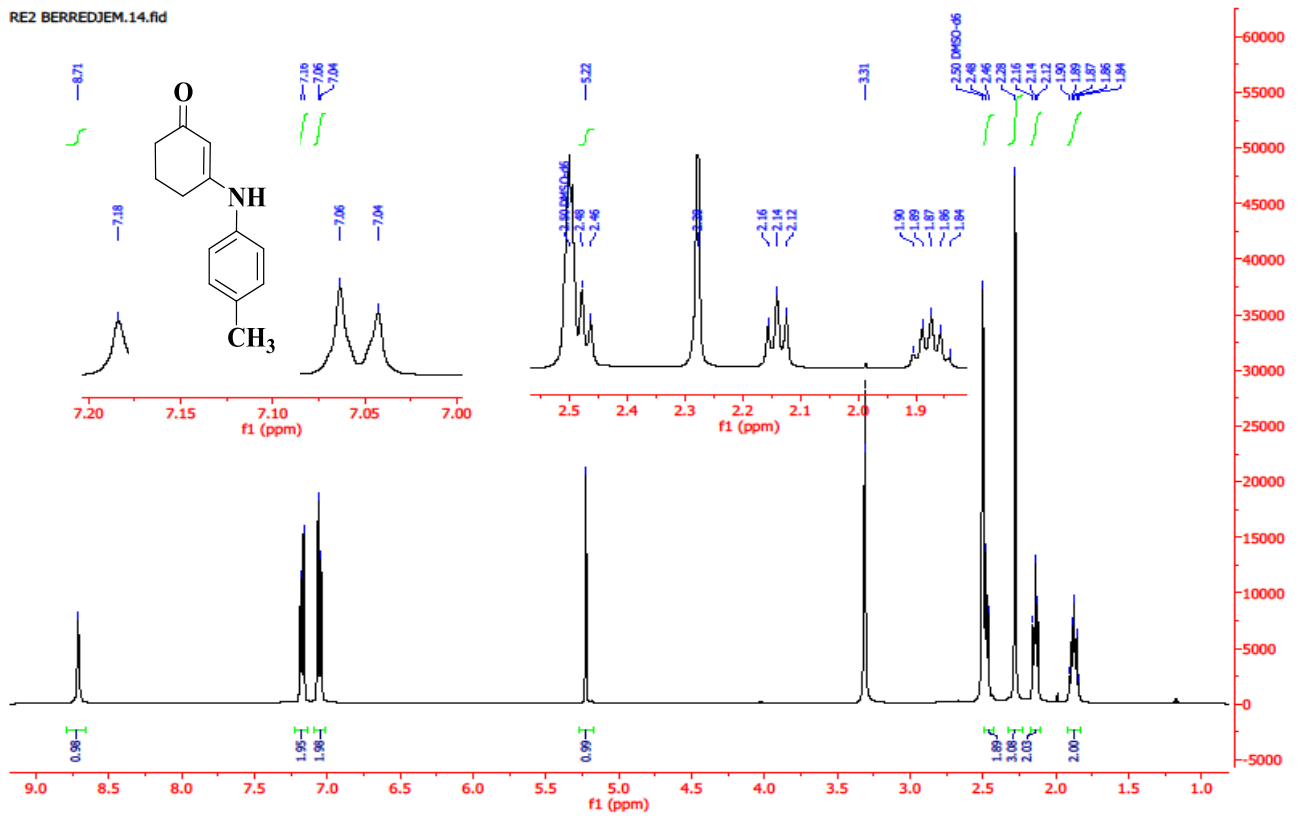
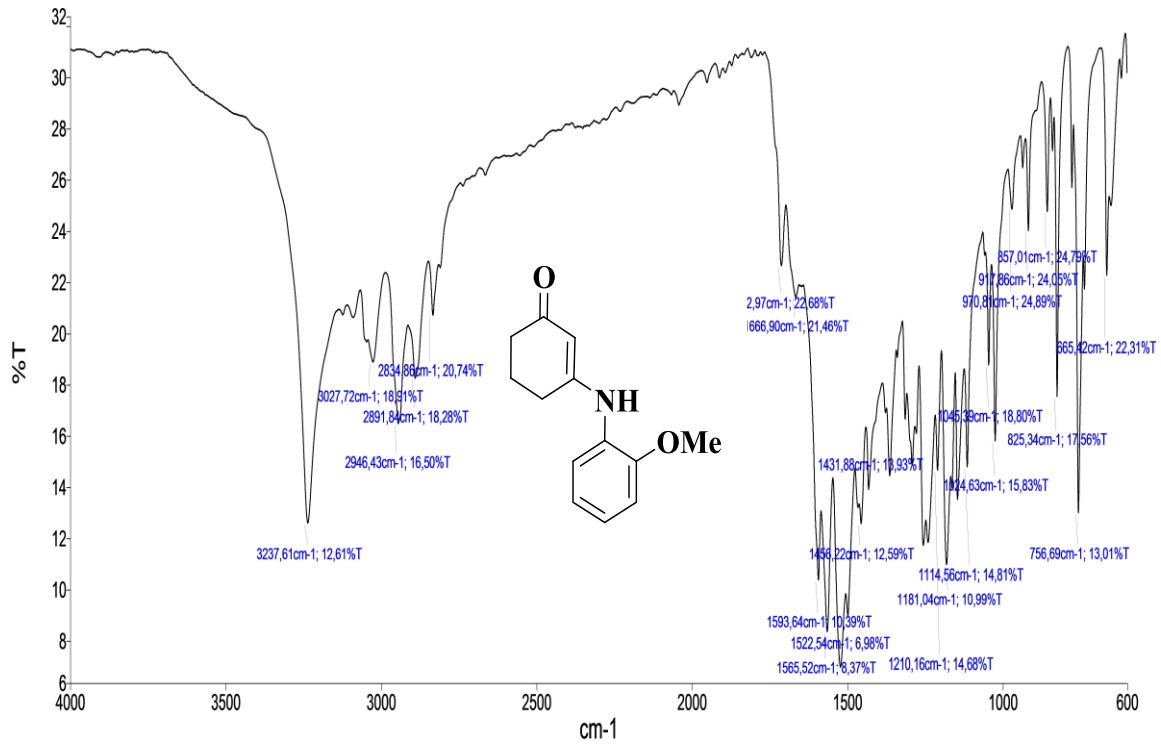
Figure 11. Spectre RMN¹³C du composé V.3.4.

Figure 12. Spectre IR du composé V.3.4.





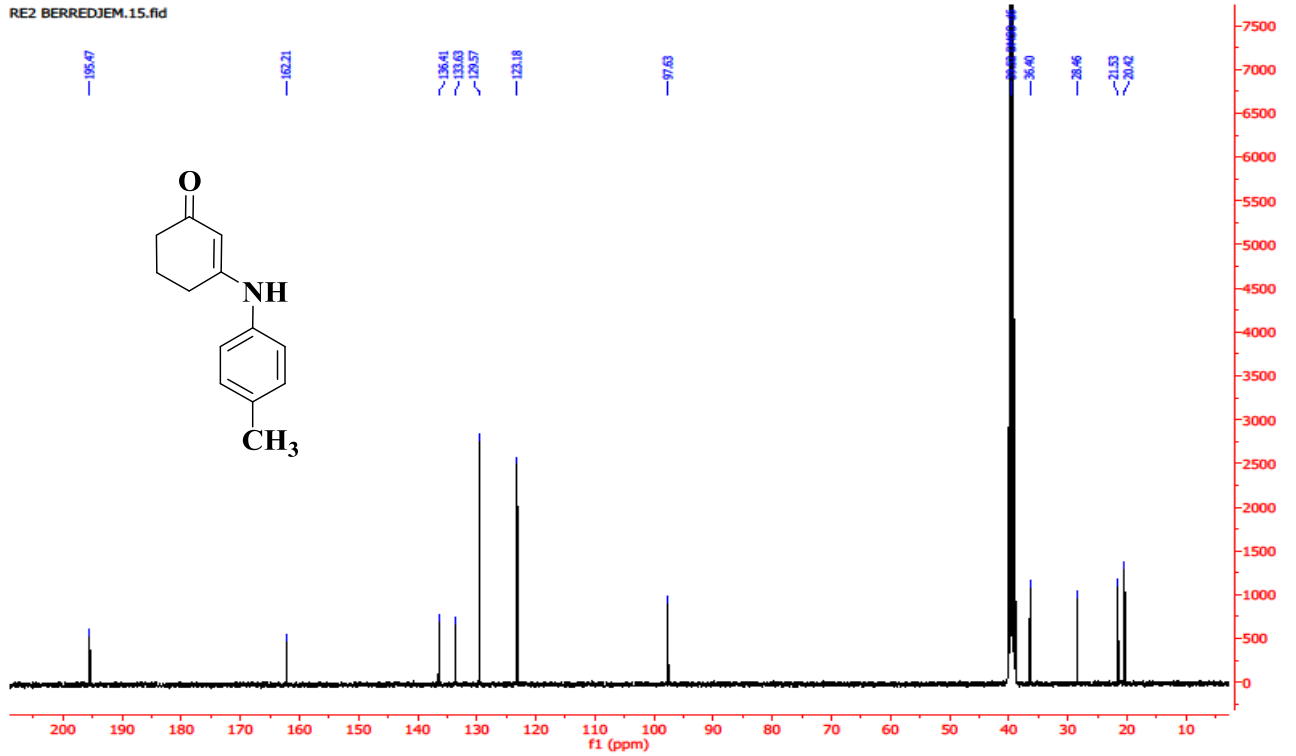
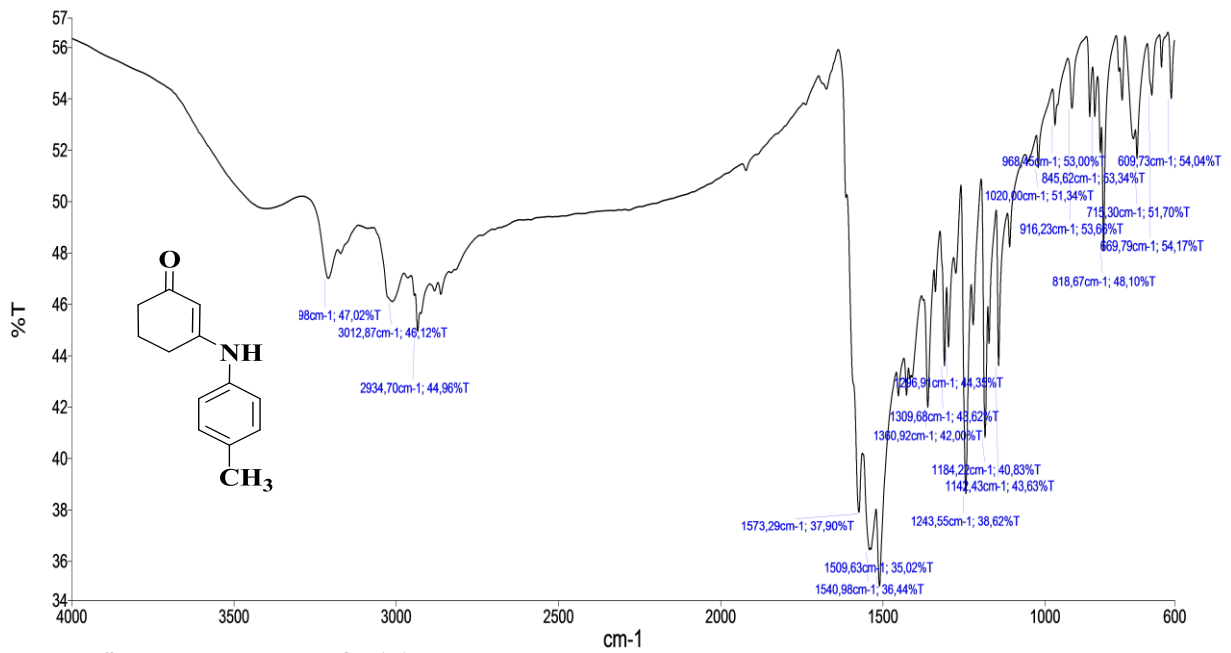


Figure 17. Spectre RMN ^{13}C du composé V.3.6.



Nom Description
 — PEService 214_1 Échantillon 214 Par PEService Date jeudi, février 04 2021

Figure 18. Spectre IR du composé V.3.6.

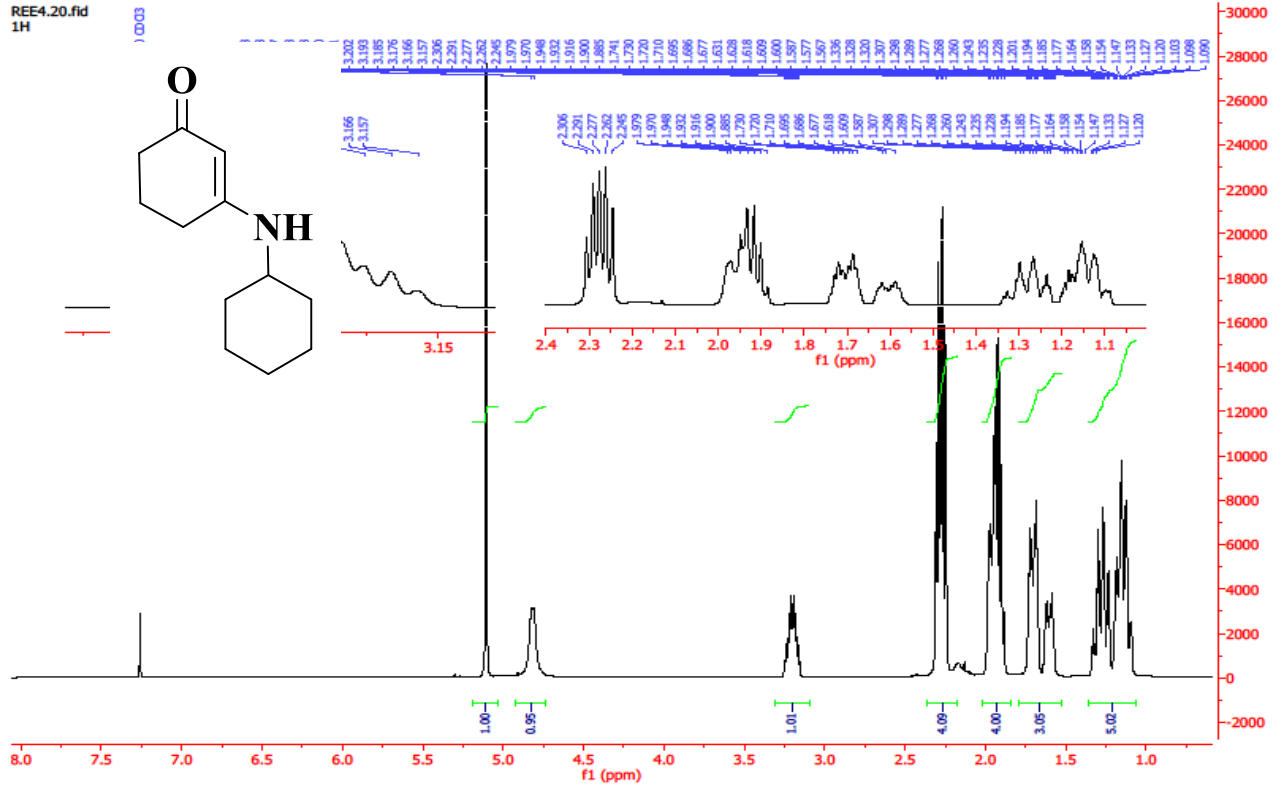


Figure 19. Spectre RMN¹H du composé V.3.7.

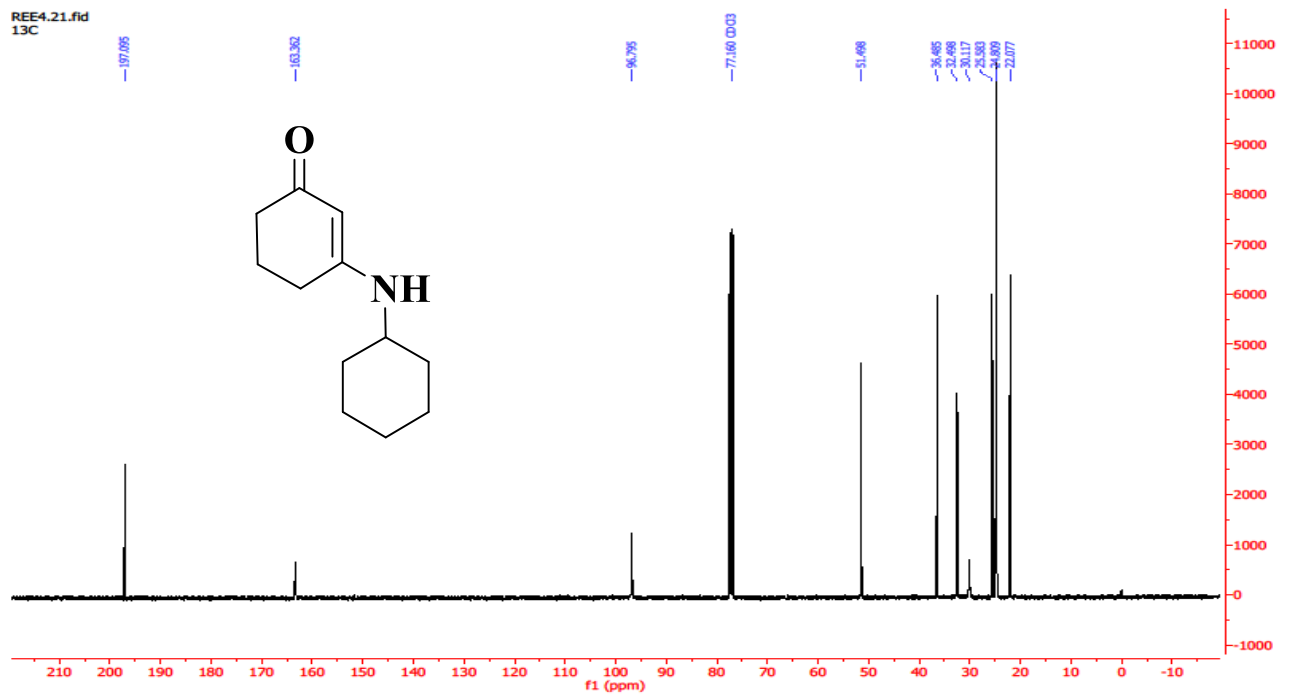


Figure 20. Spectre RMN¹³C du composé V.3.7.

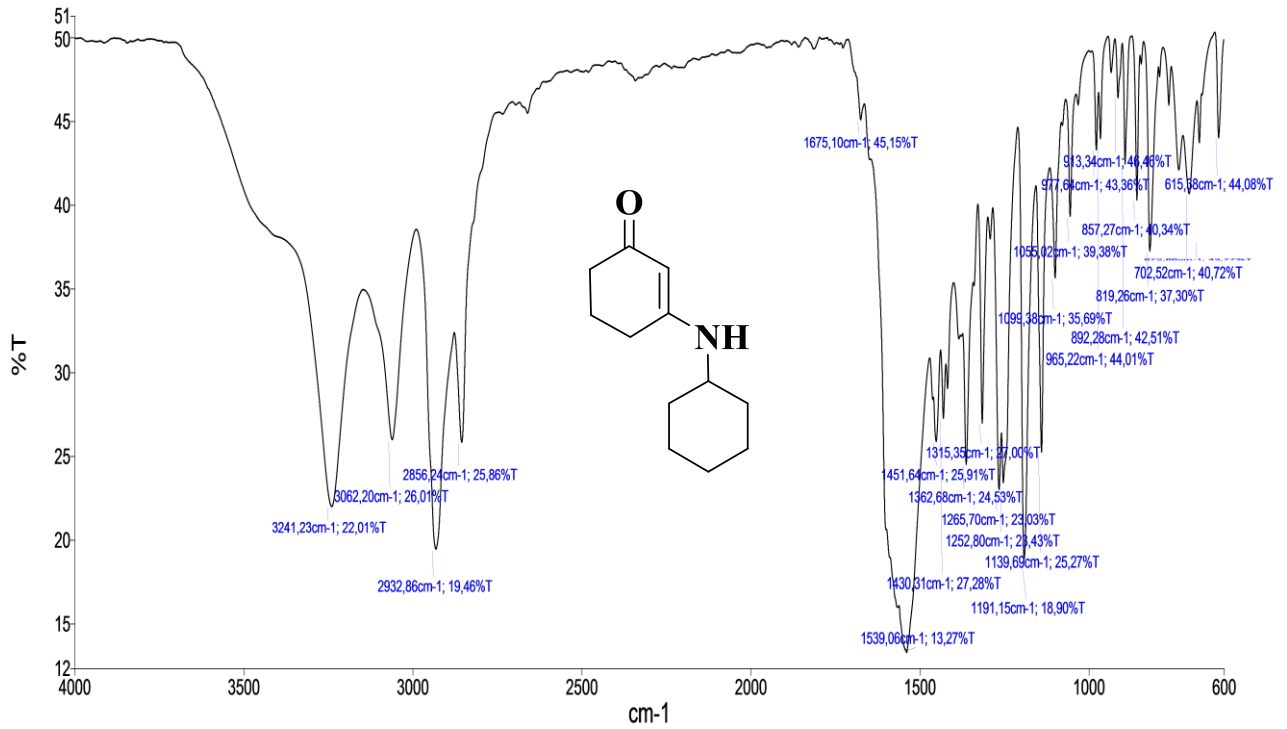


Figure 21. Spectre IR du composé V.3.7.

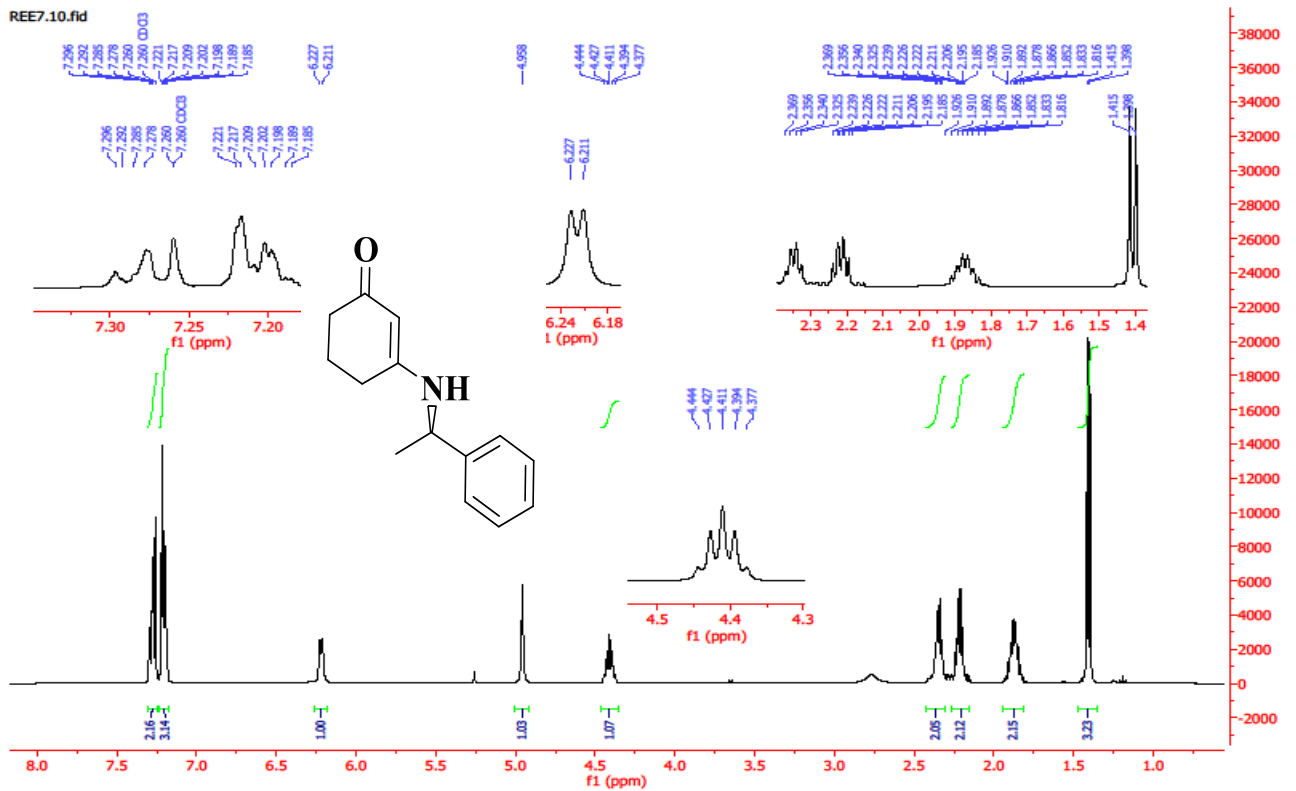


Figure 22. Spectre RMN¹H du composé V.3.8.

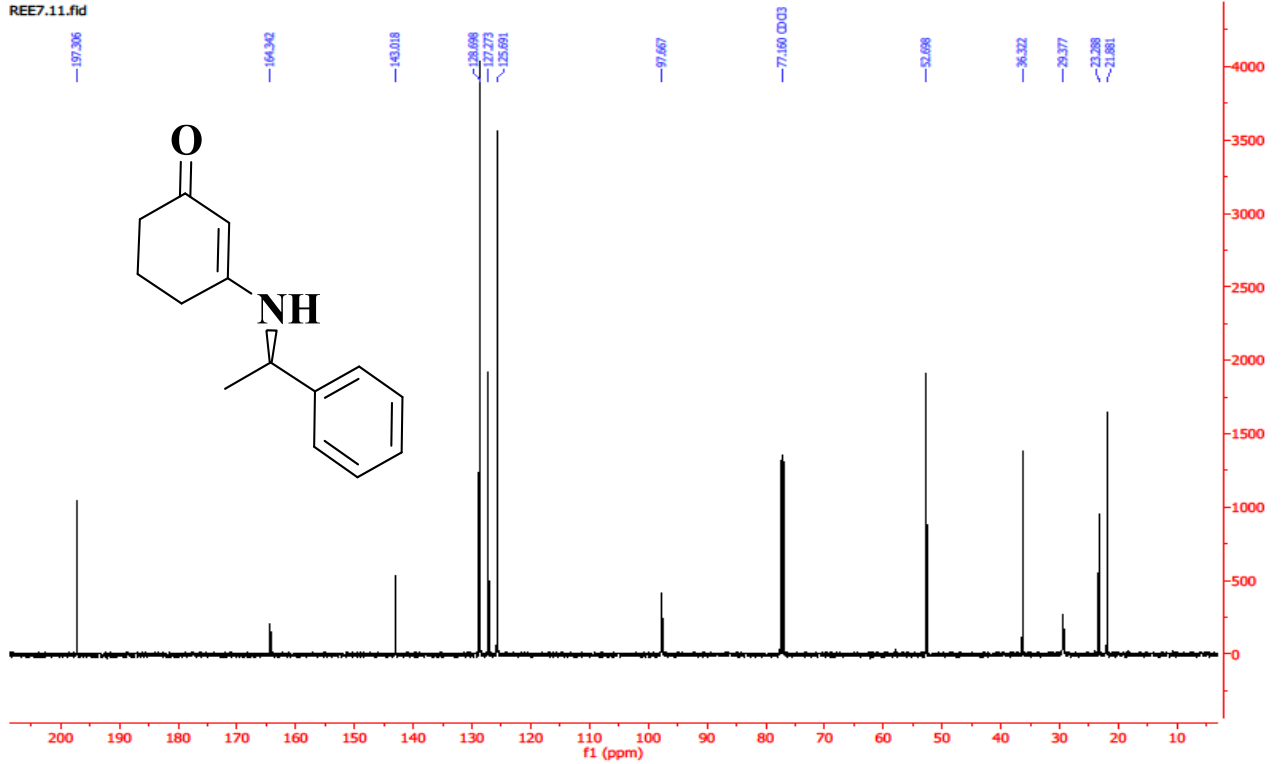
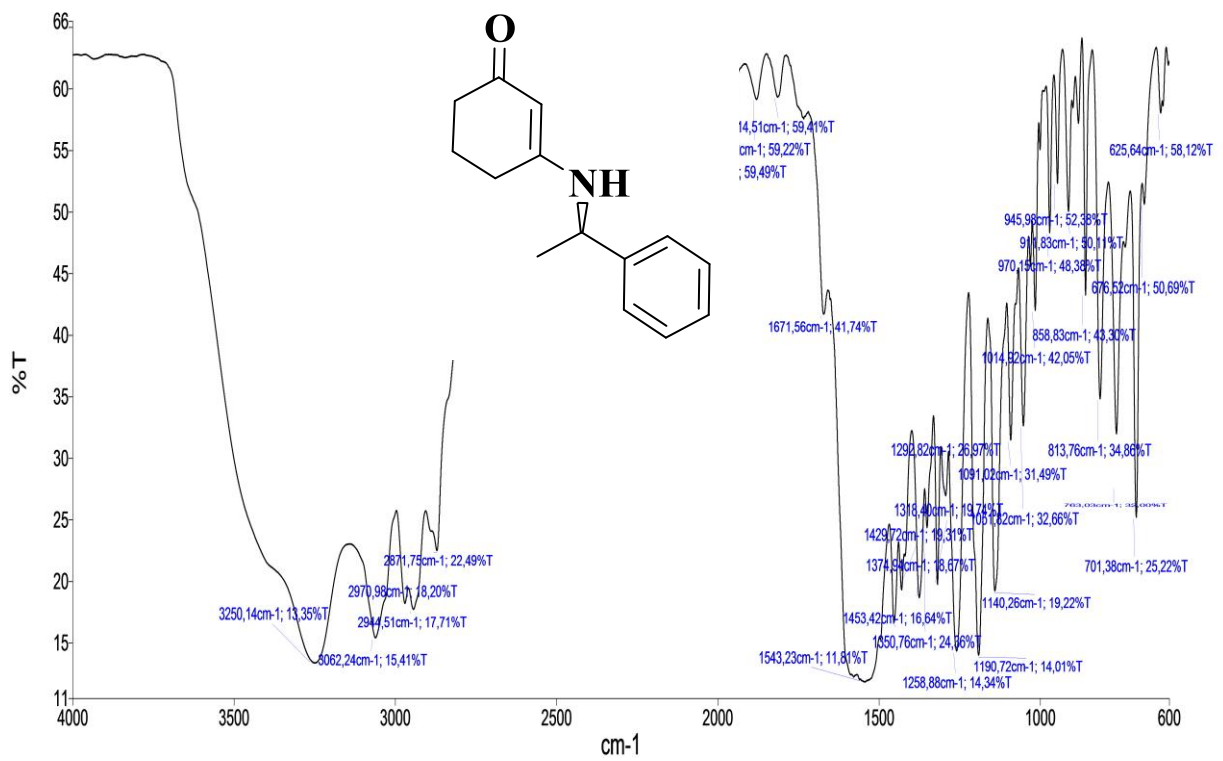
Figure 23. Spectre RMN¹³C du composé V.3.8.

Figure 24. Spectre IR du composé V.3.8.

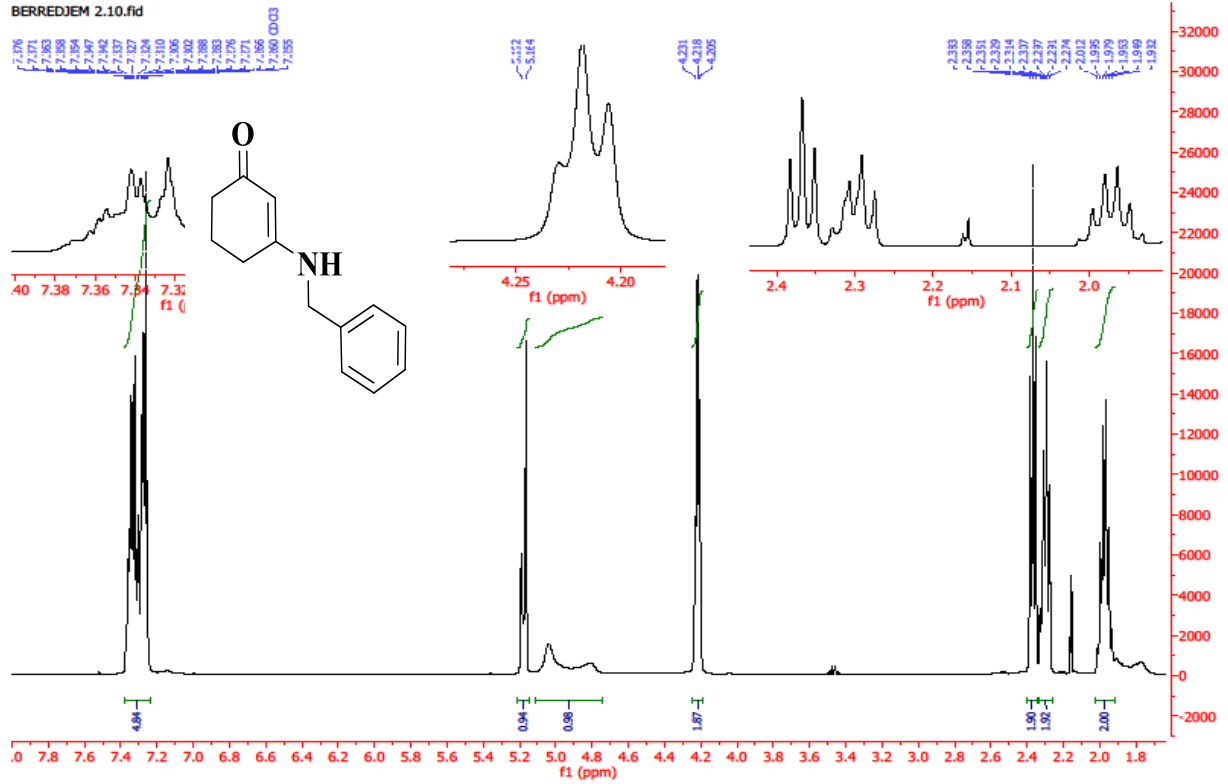


Figure 25. Spectre RMN¹H du composé V.3.9.

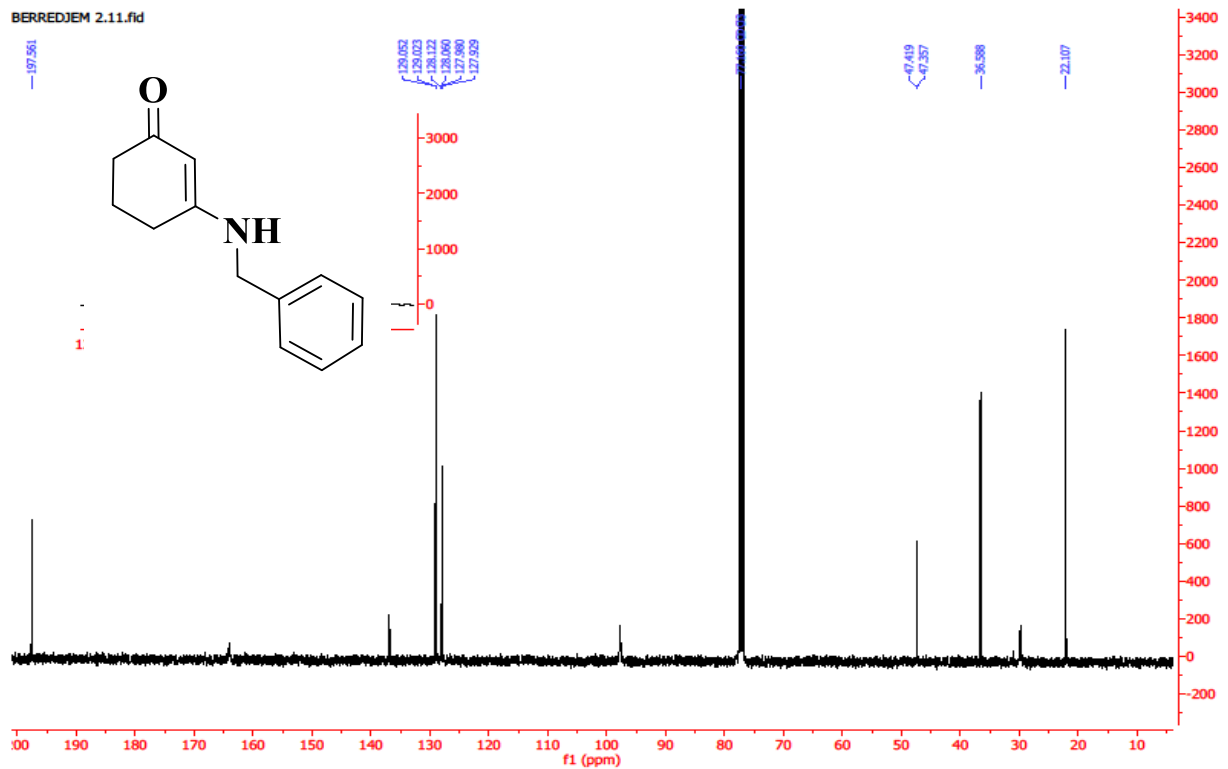


Figure 26. Spectre RMN¹³C du composé V.3.9.

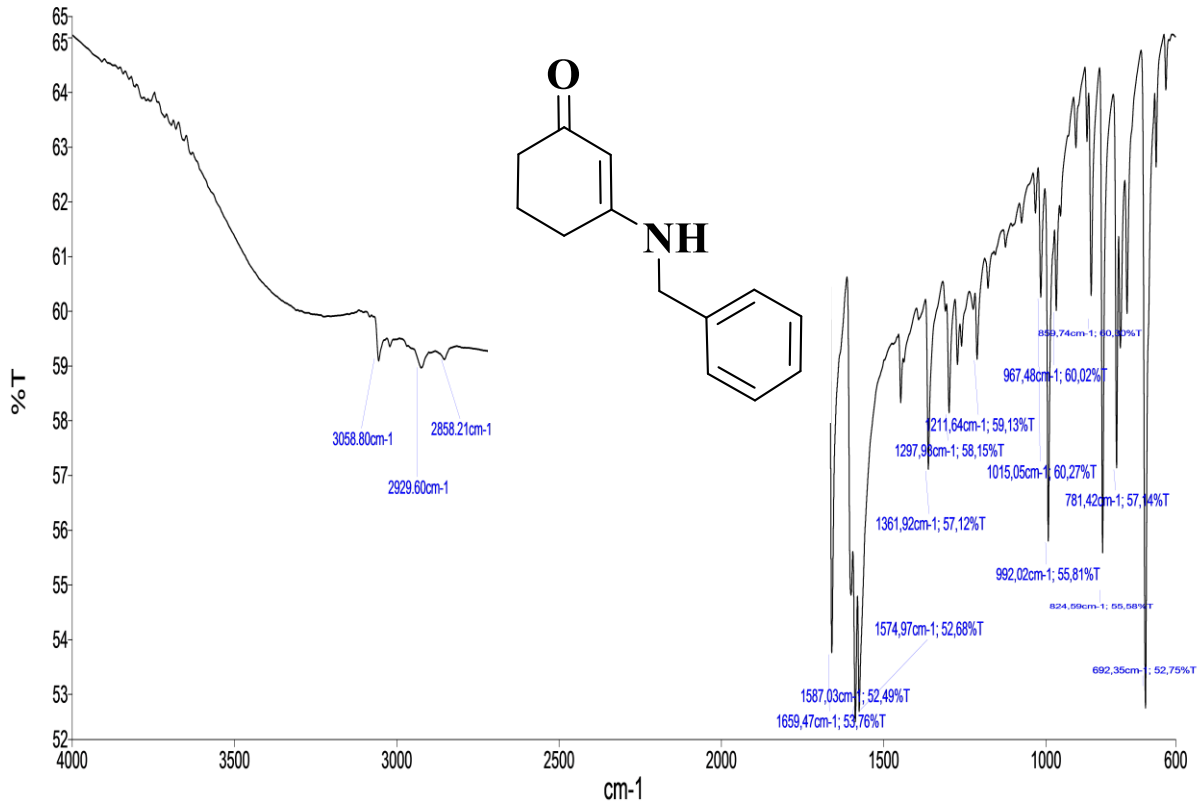


Figure 27. Spectre IR du composé V.3.9.

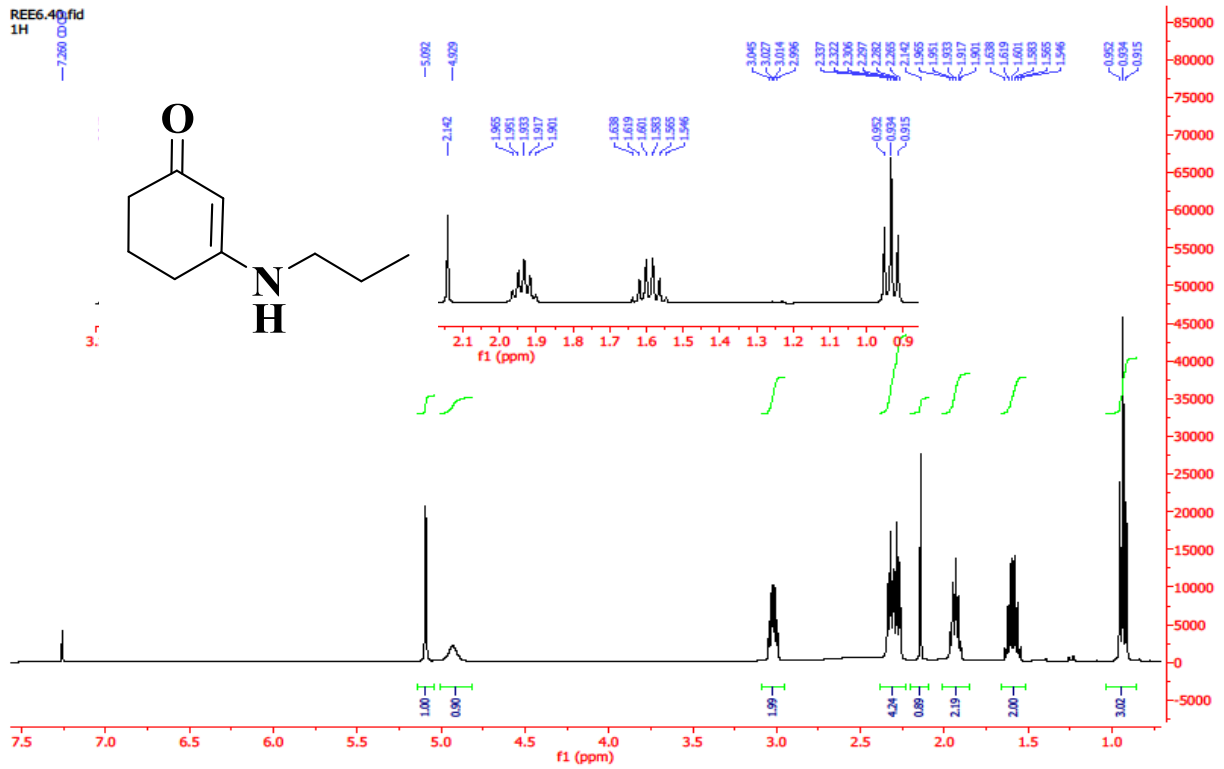


Figure 28. Spectre RMN¹H du composé V.3.10.

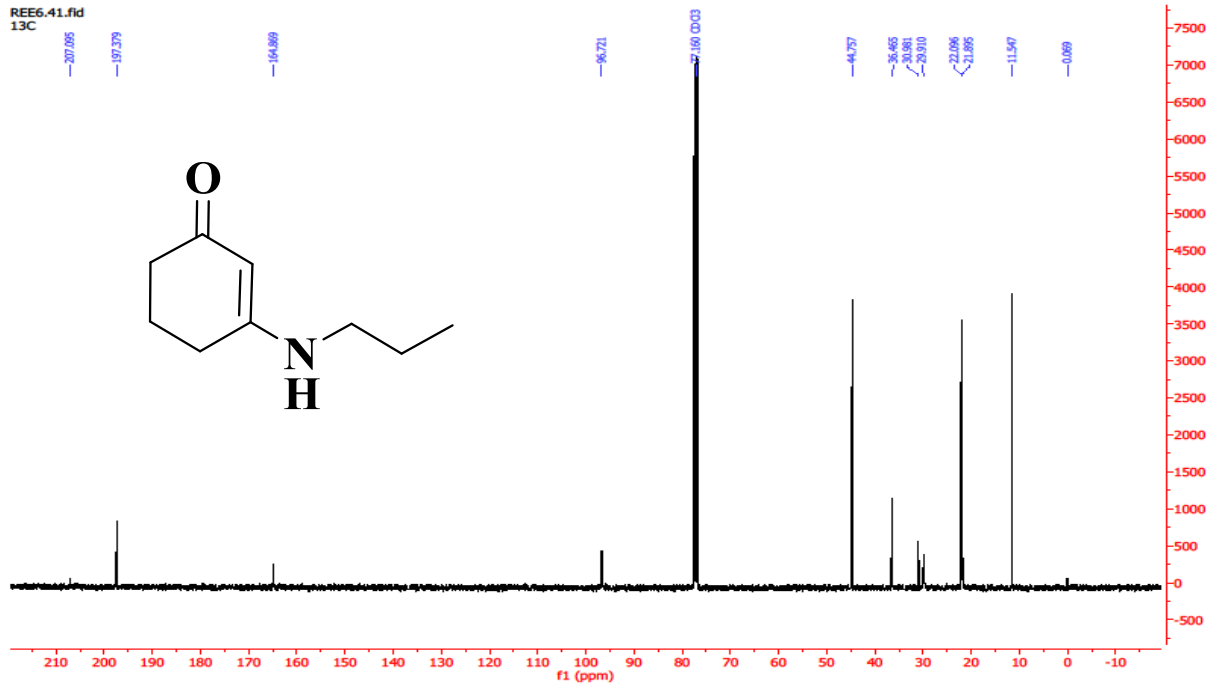


Figure 29. Spectre RMN¹³C du composé V.3.10.

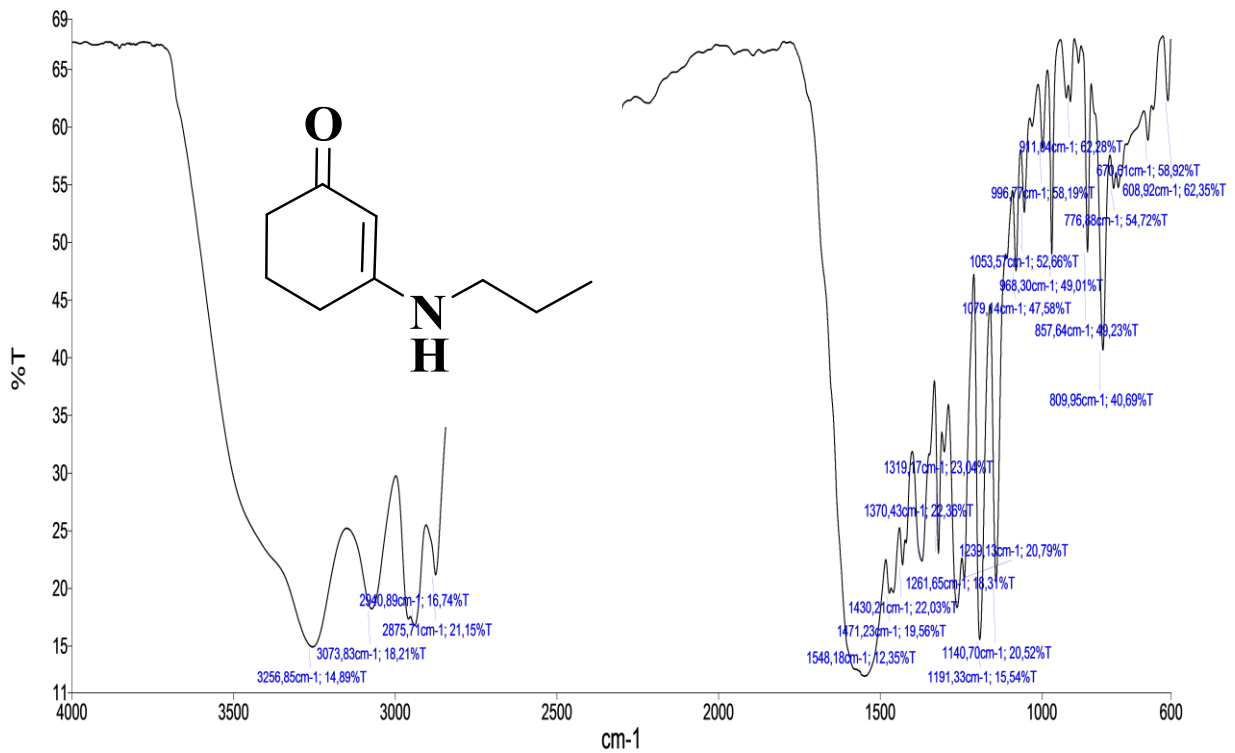
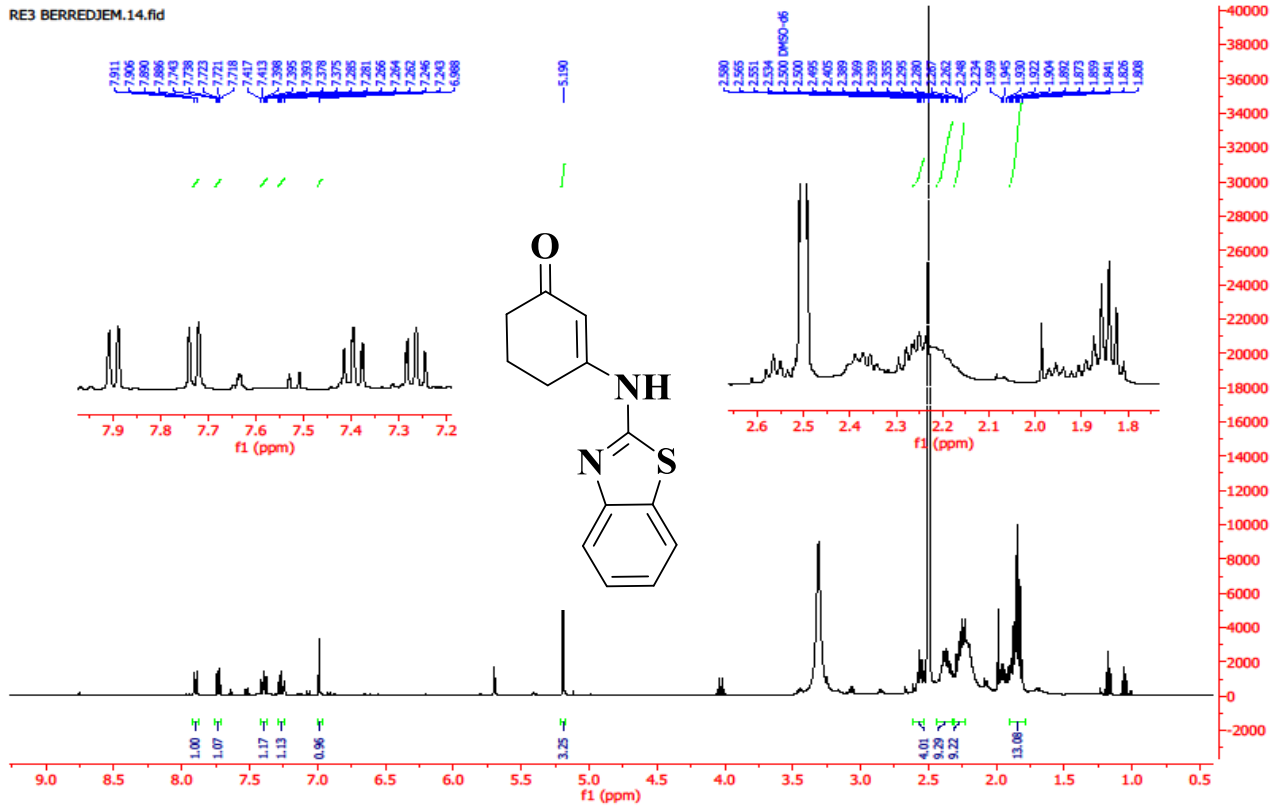
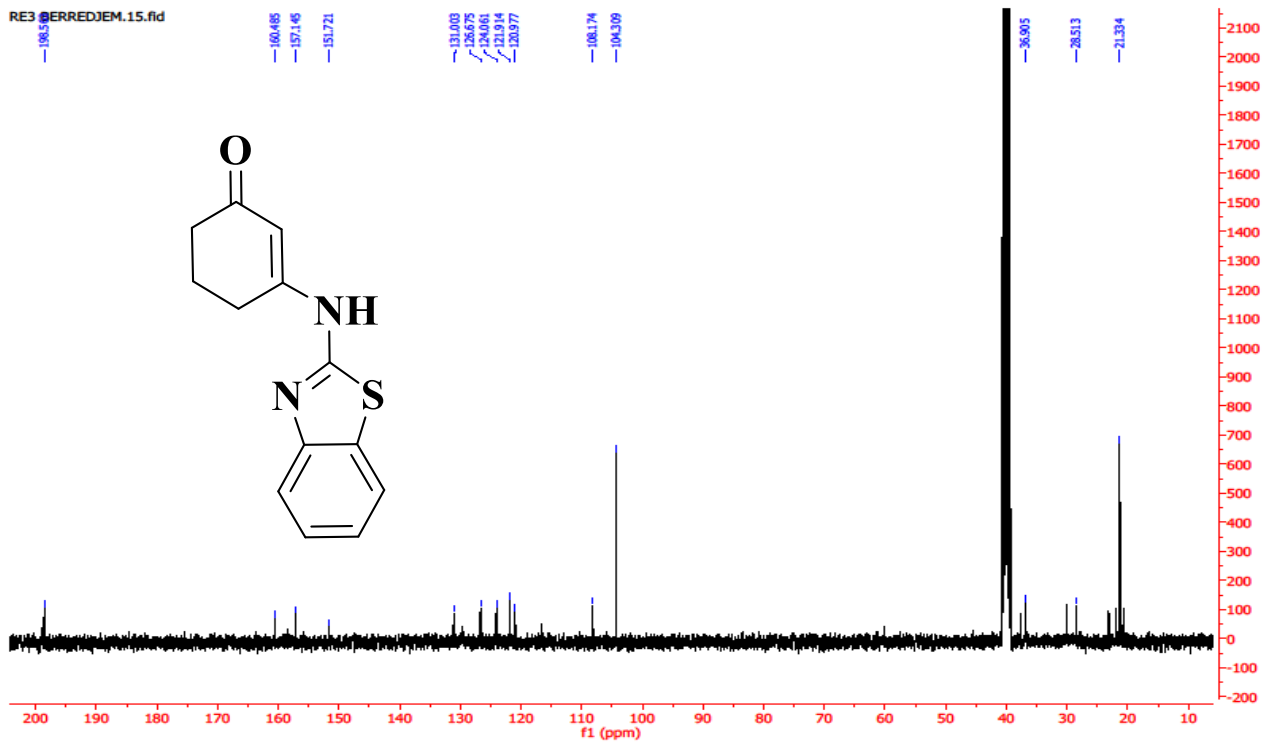


Figure 30. Spectre IR du composé V.3.10.

Figure 31. Spectre RMN¹H du composé V.3.11.Figure 32 . Spectre RMN¹³C du composé V.3.11.

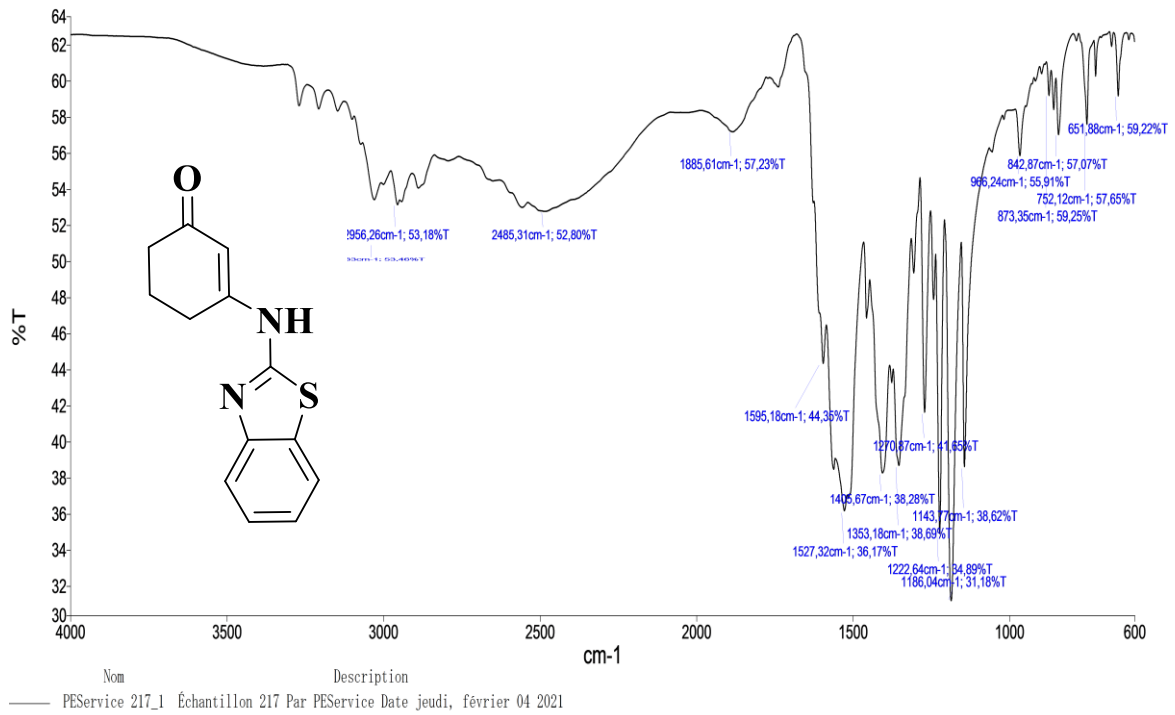


Figure 33. Spectre IR du composé V.3.11.

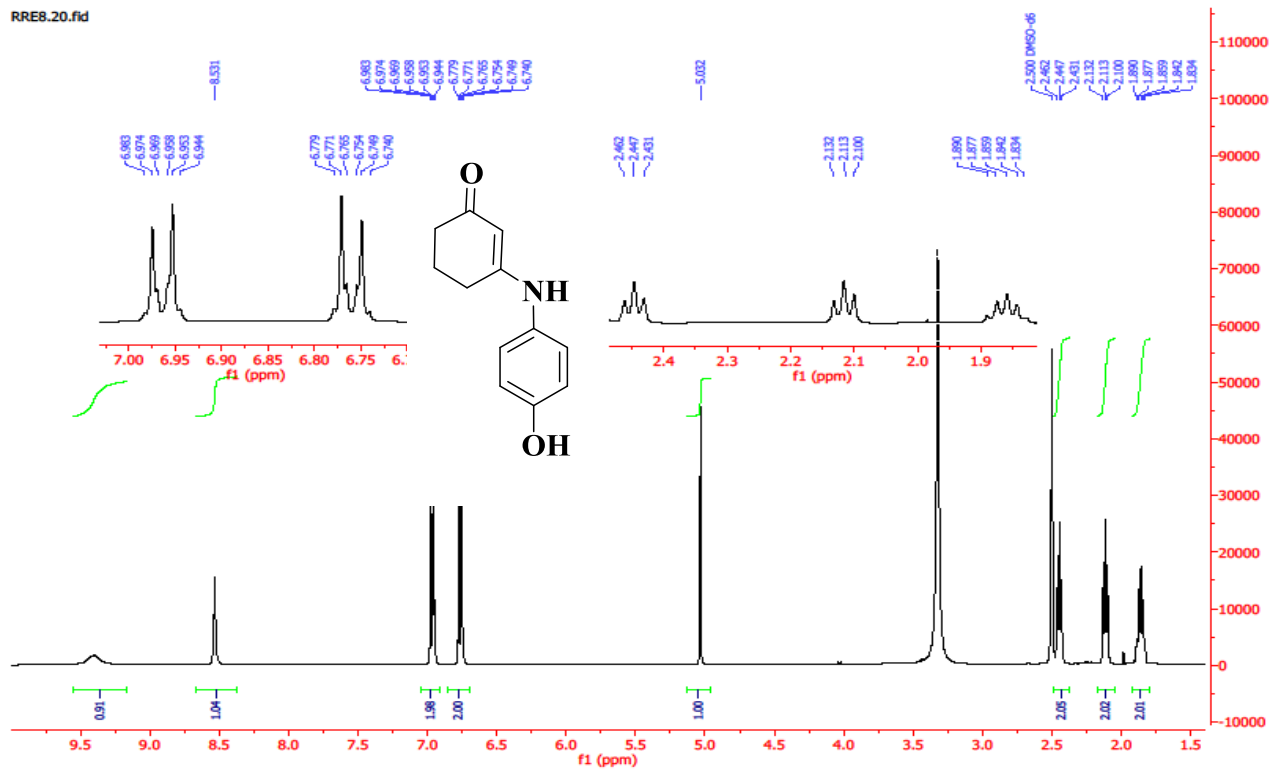


Figure 34. Spectre RMN¹H du composé V.3.12.

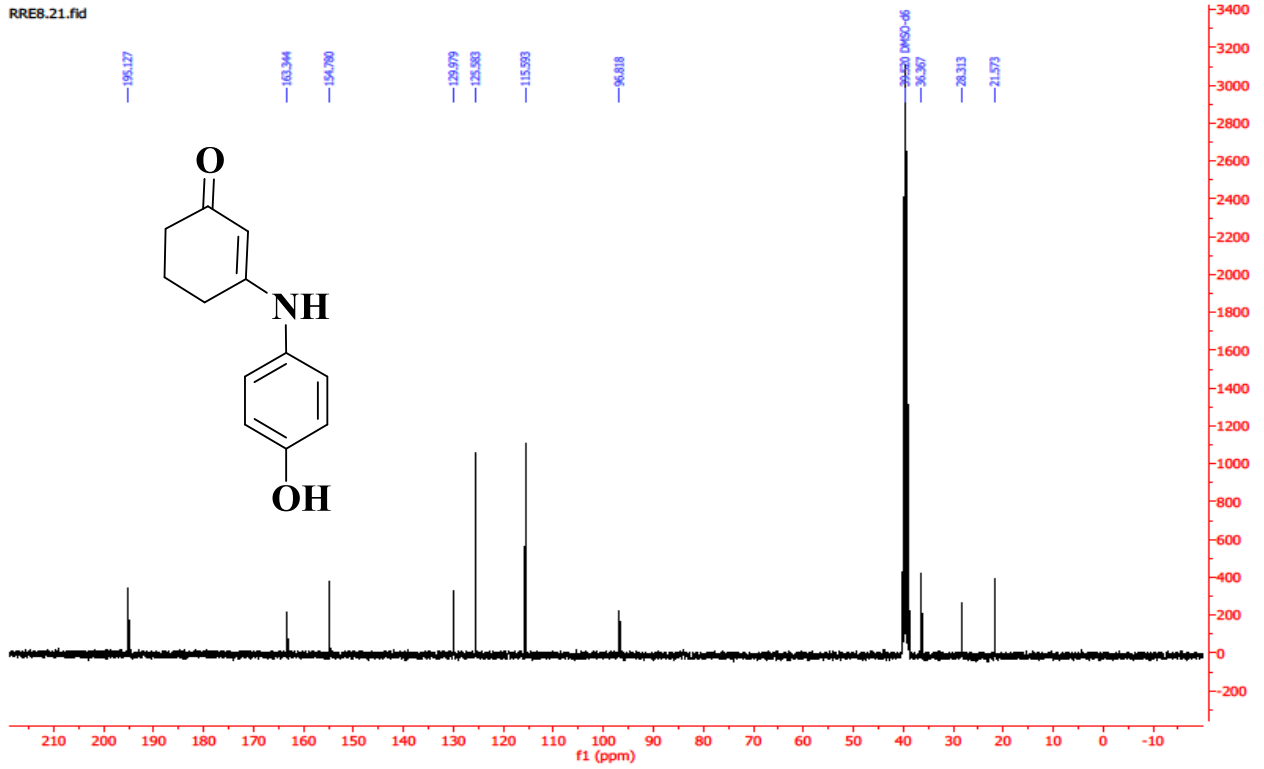


Figure 35. Spectre RMN¹³C du composé V.3.12.

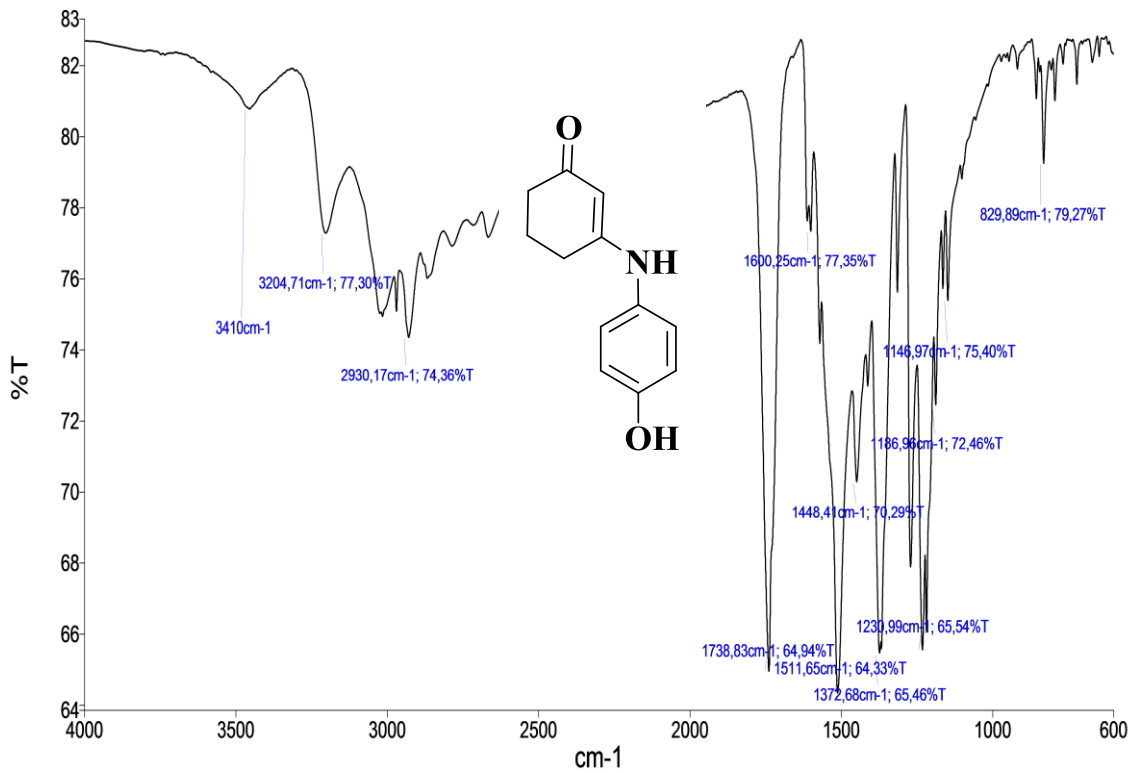
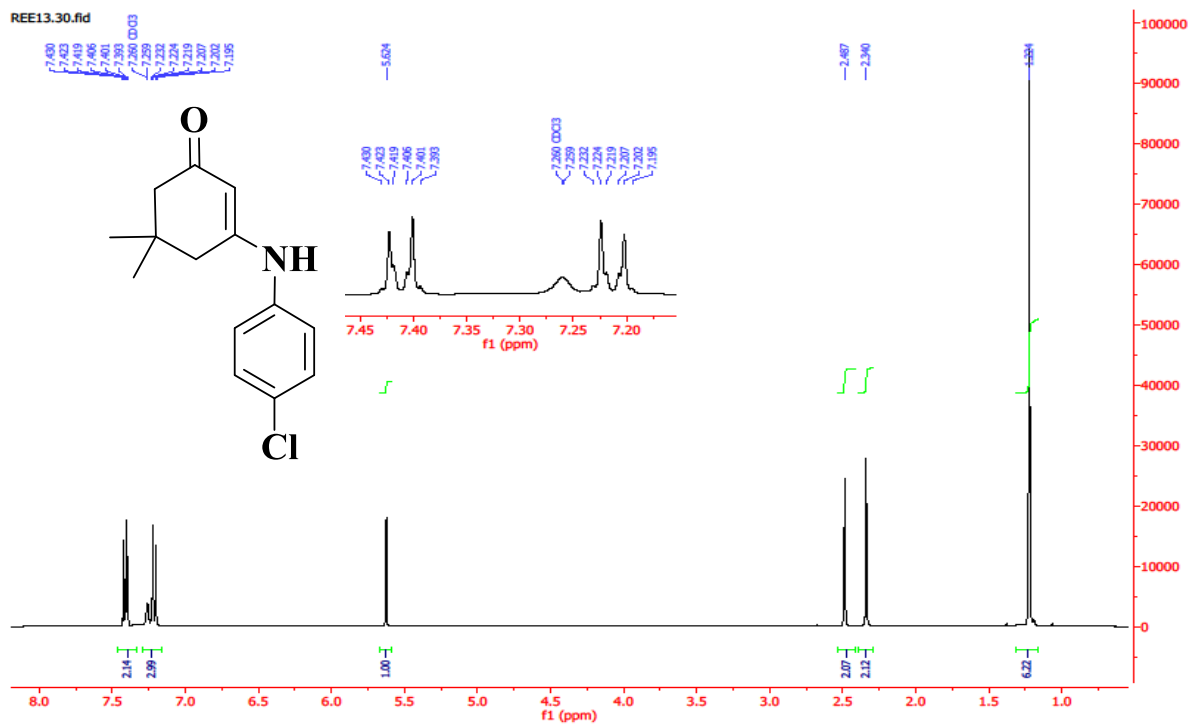
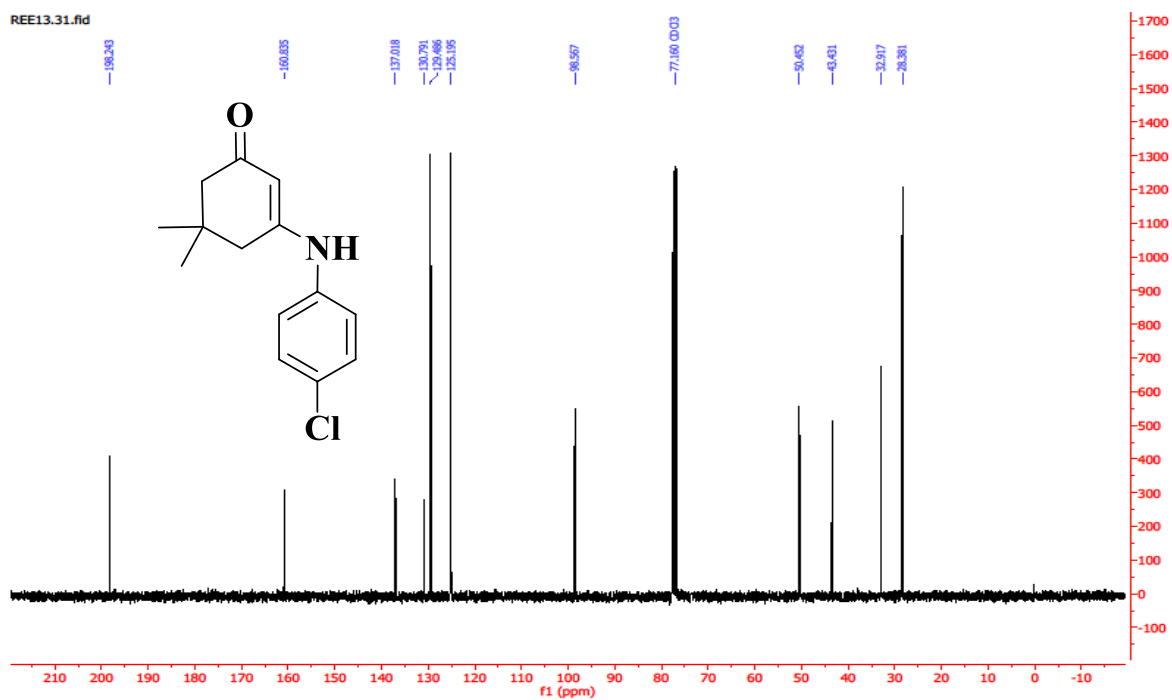


Figure 36. Spectre IR du composé V.3.12.

Figure 37. Spectre RMN¹H du composé V.3.13.Figure 38. Spectre RMN¹³C du composé V.3.13.

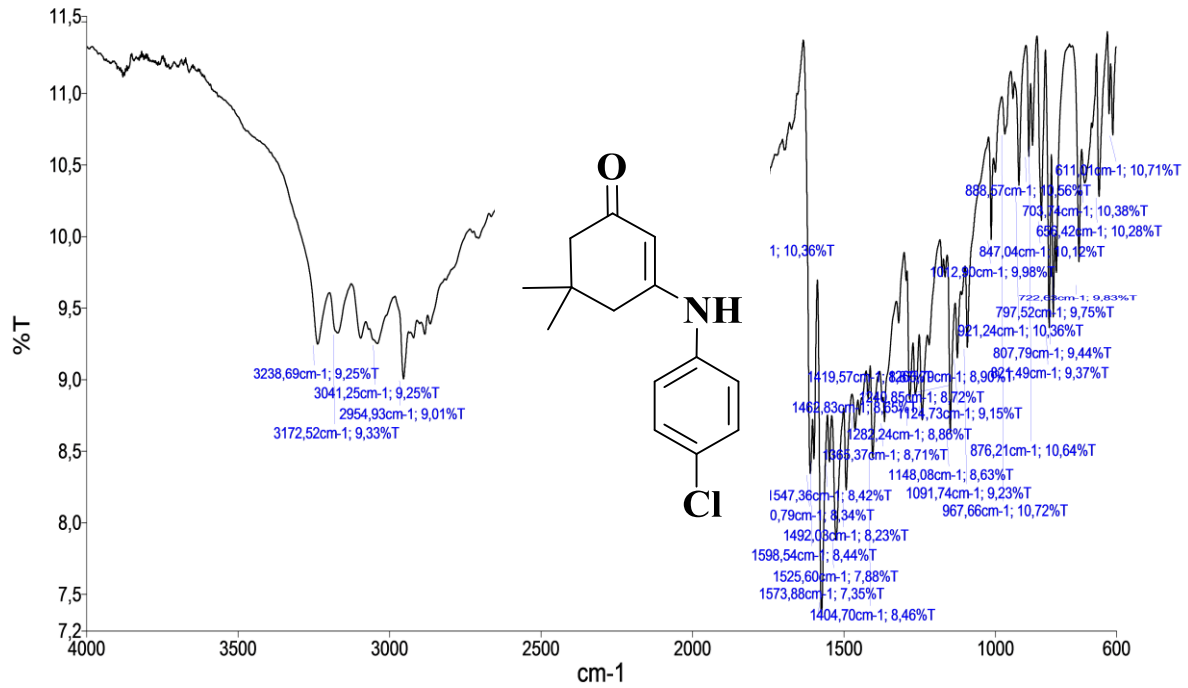


Figure 39. Spectre IR du composé V.3.13.

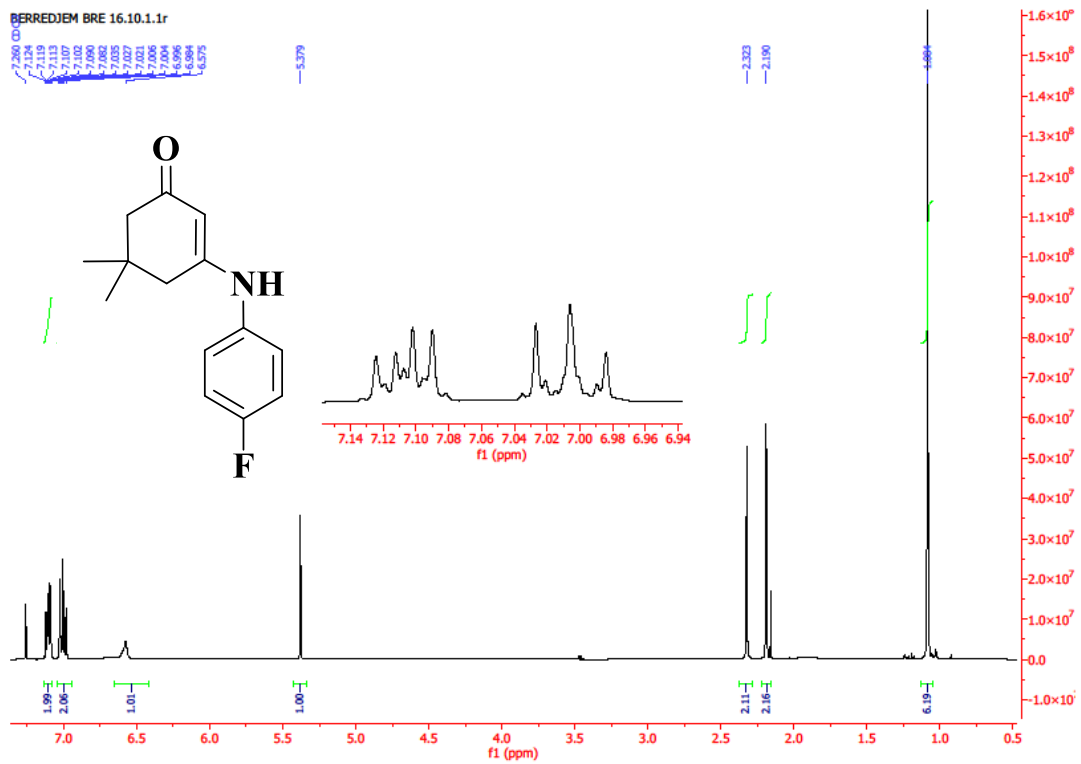


Figure 40. Spectre RMN¹H du composé V.3.14.

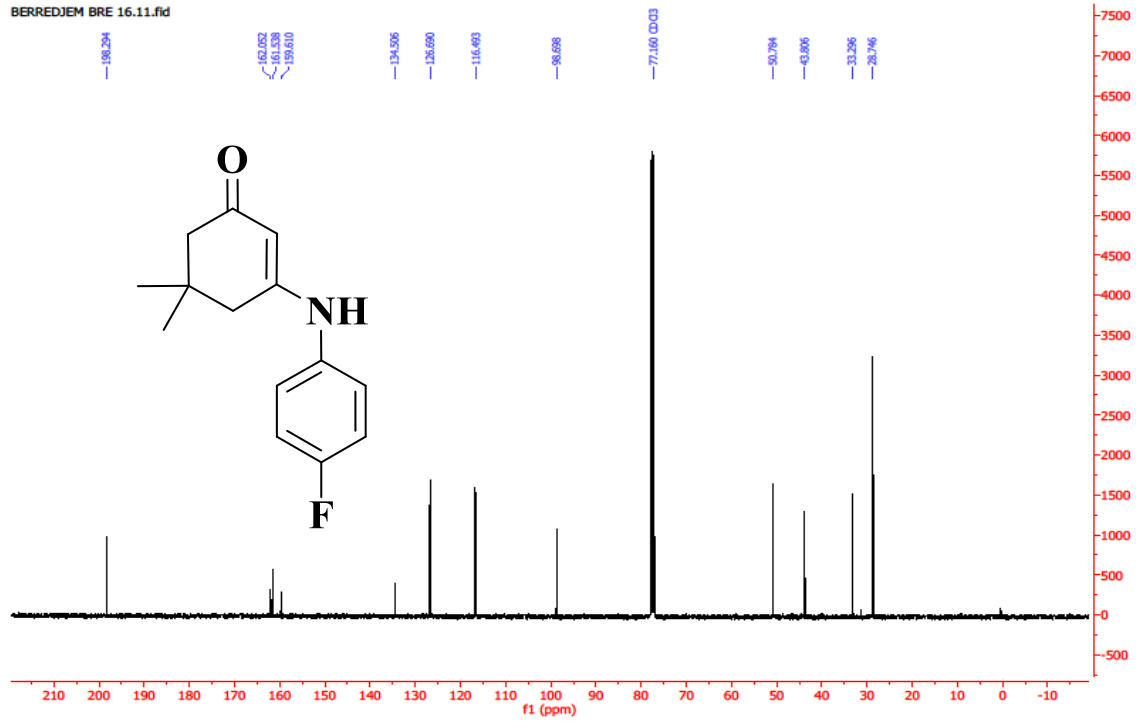


Figure 41. Spectre RMN¹³C du composé V.3.14.

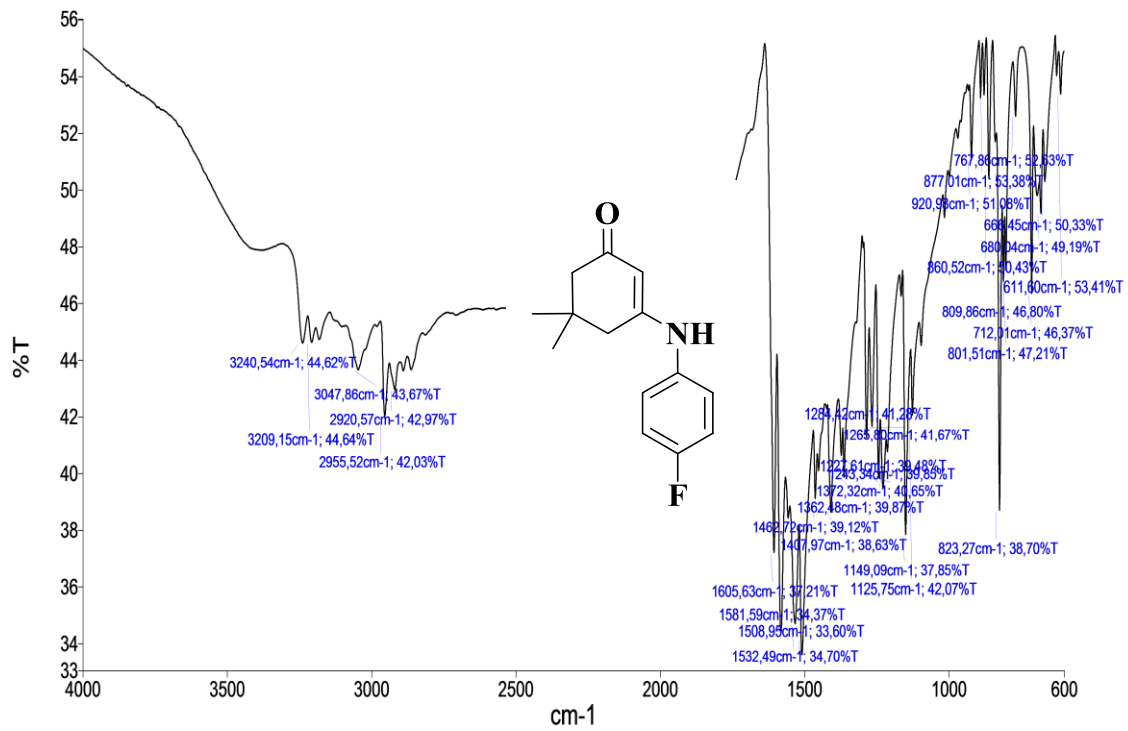
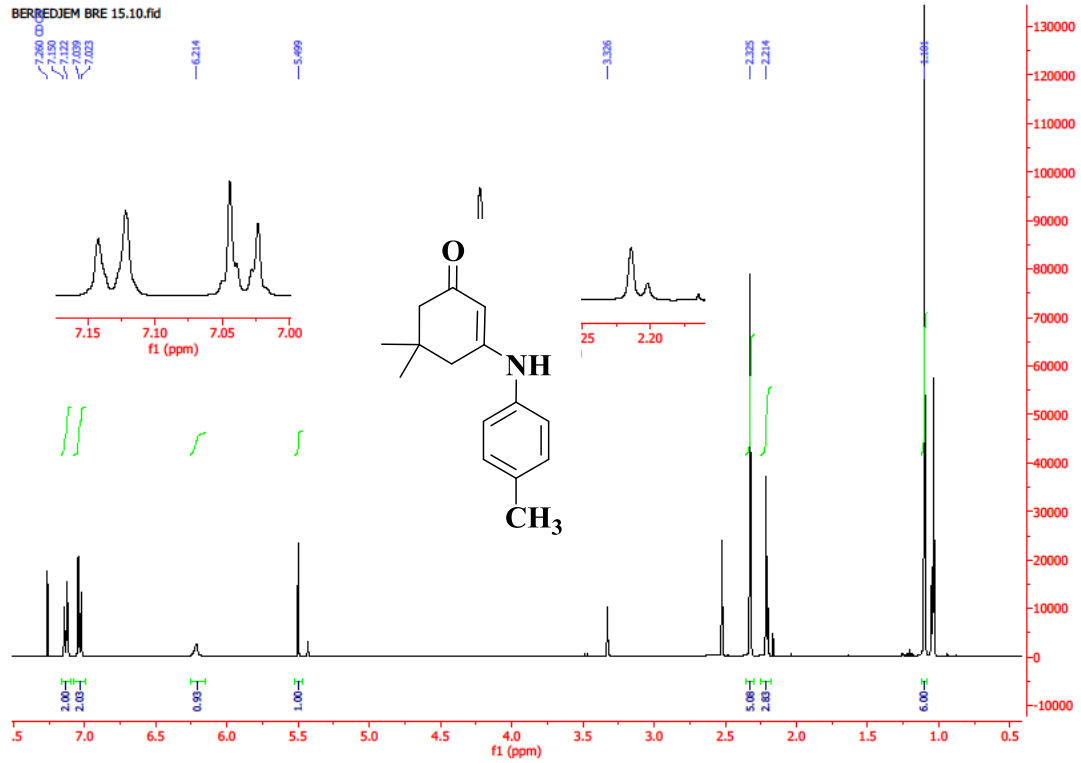
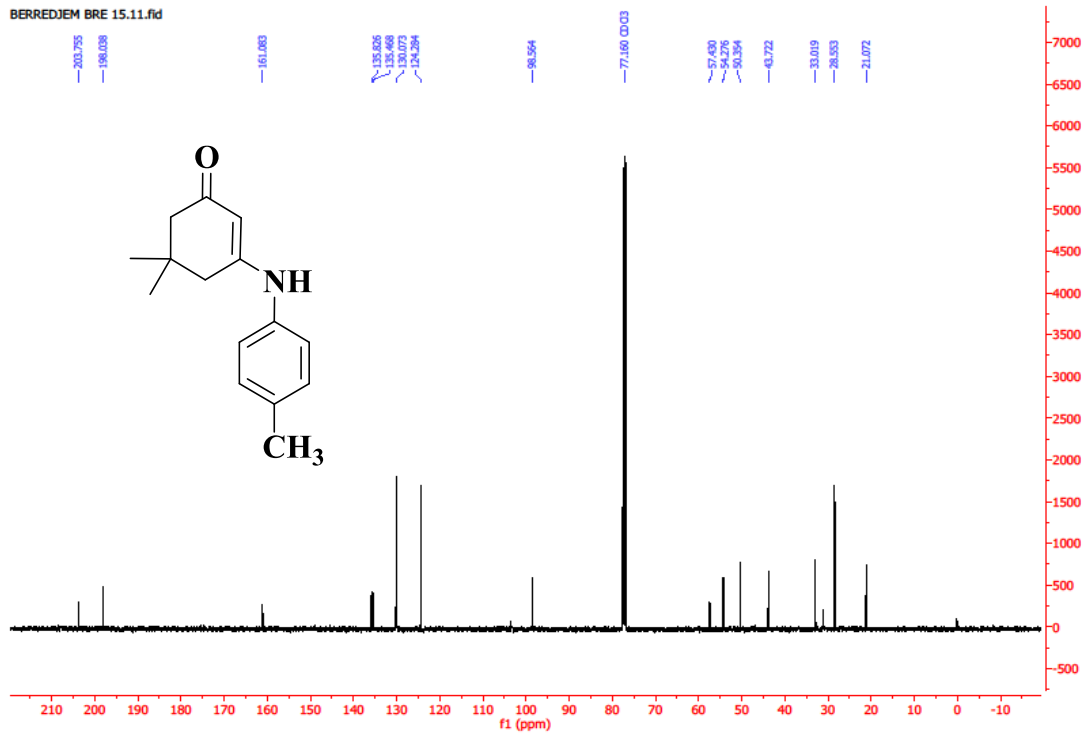


Figure 42. Spectre IR du composé V.3.14.

Figure 43. Spectre RMN¹H du composé V.3.15.Figure 44. Spectre RMN¹³C du composé V.3.15.

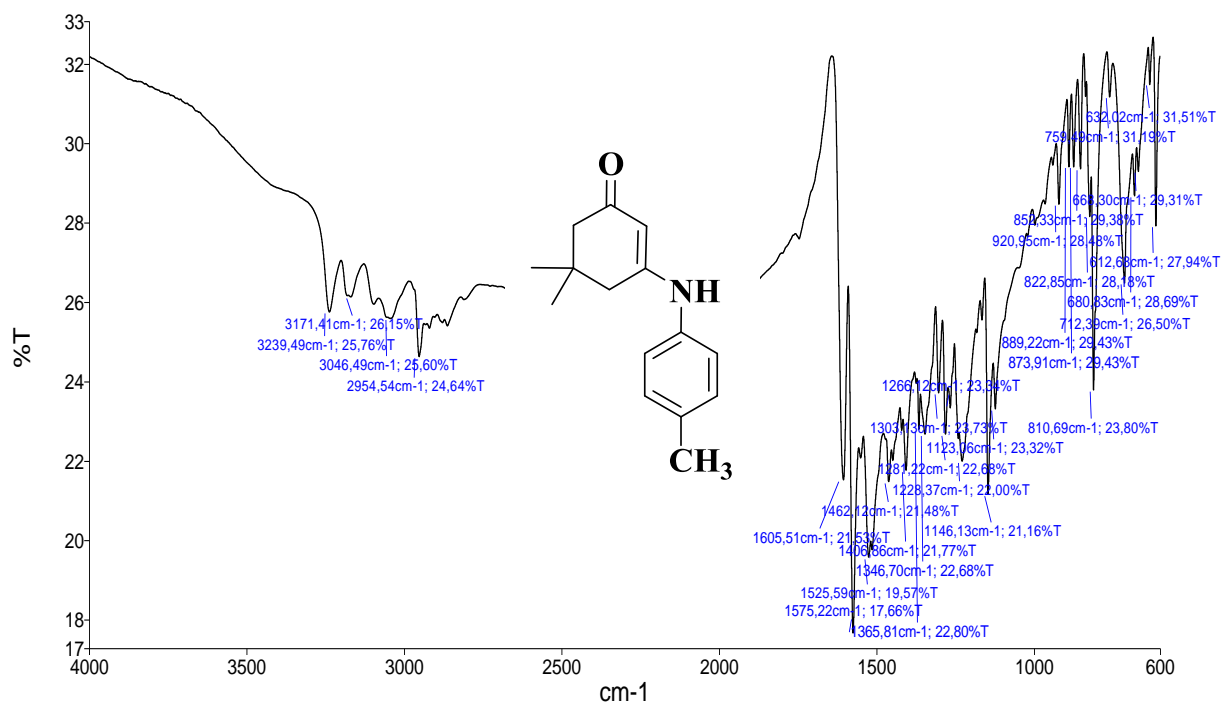
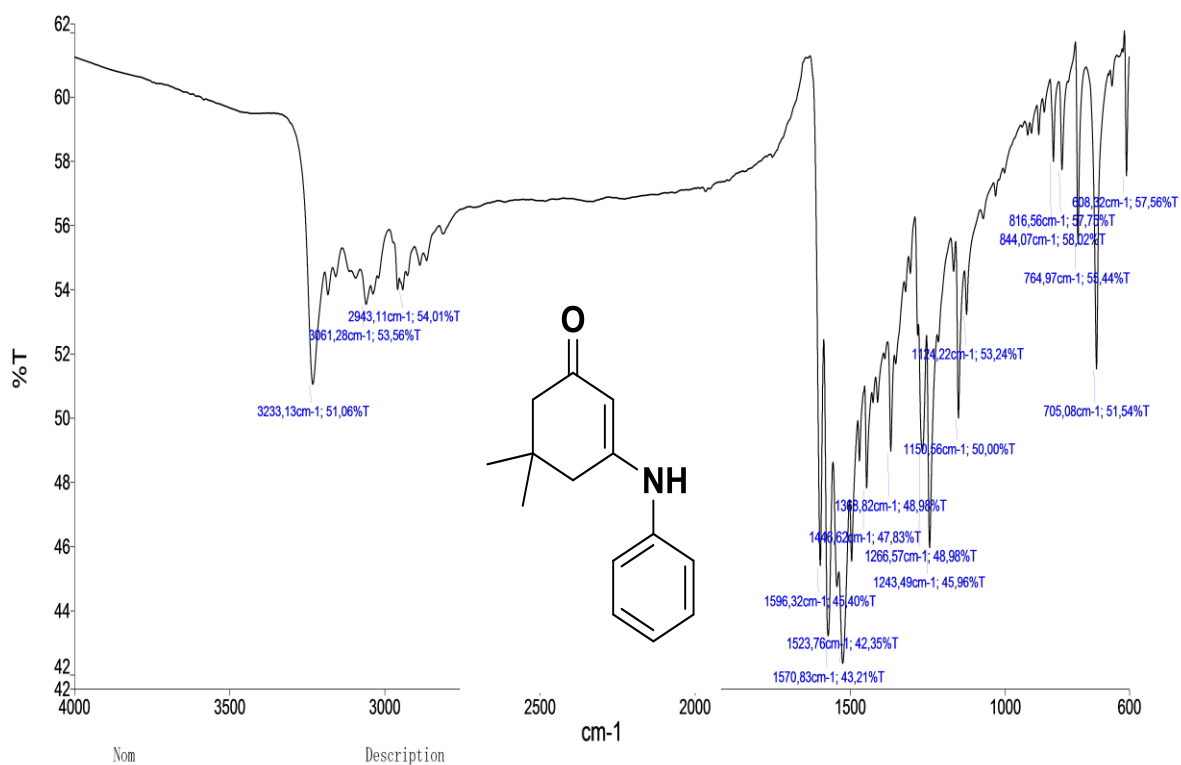
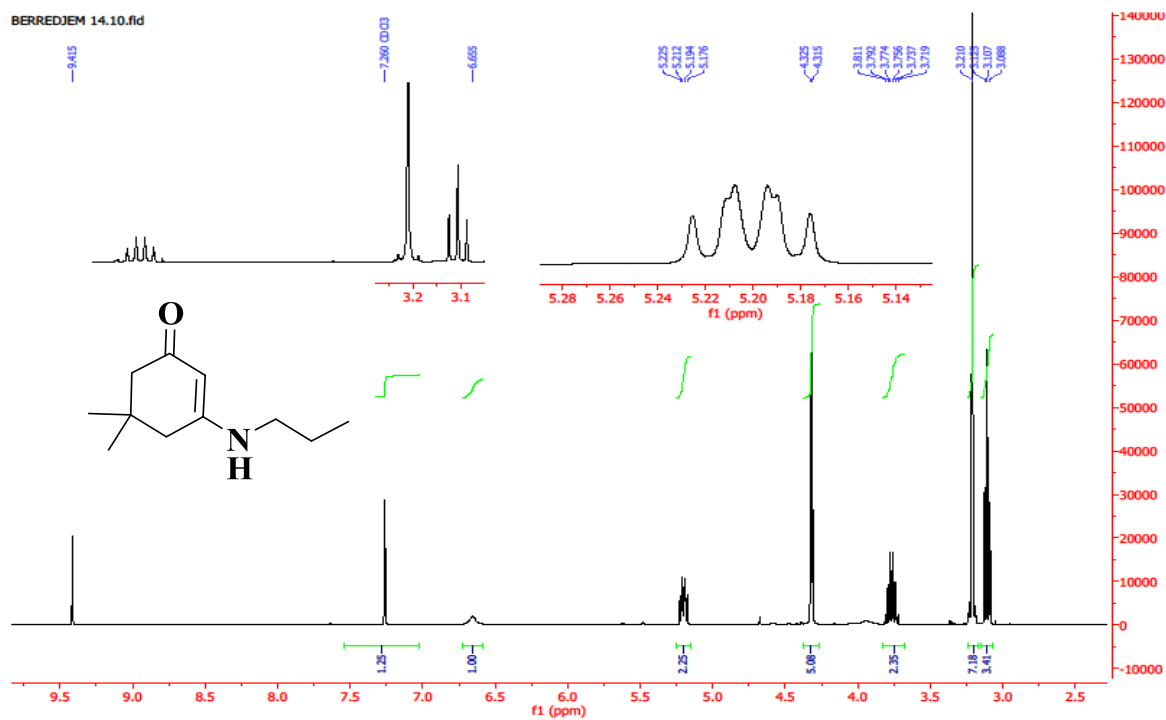
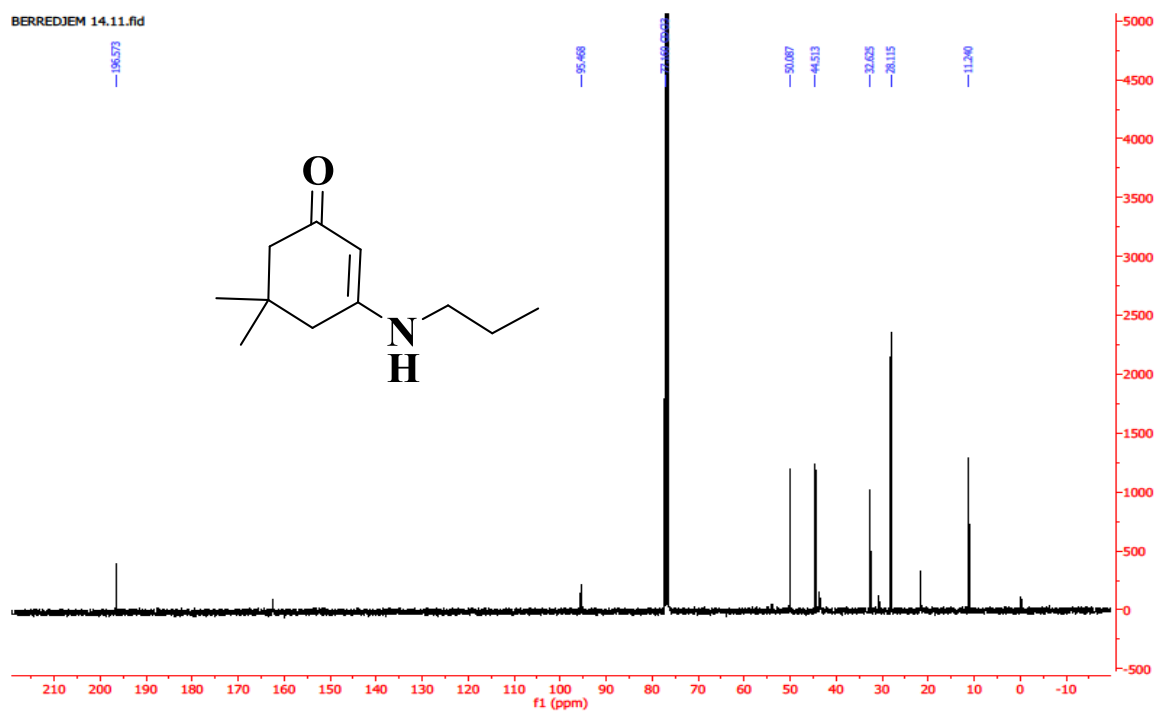


Figure 45. Spectre IR du composé V.3.15.



Nom Description
 — PService 1122_1 Échantillon 1122 Par PService Date mercredi, juin 29 2022

Figure 46. Spectre IR du composé V.3.16.

Figure 47. Spectre RMN¹H du composé V.3.17.Figure 48. Spectre RMN¹³C du composé V.3.17.

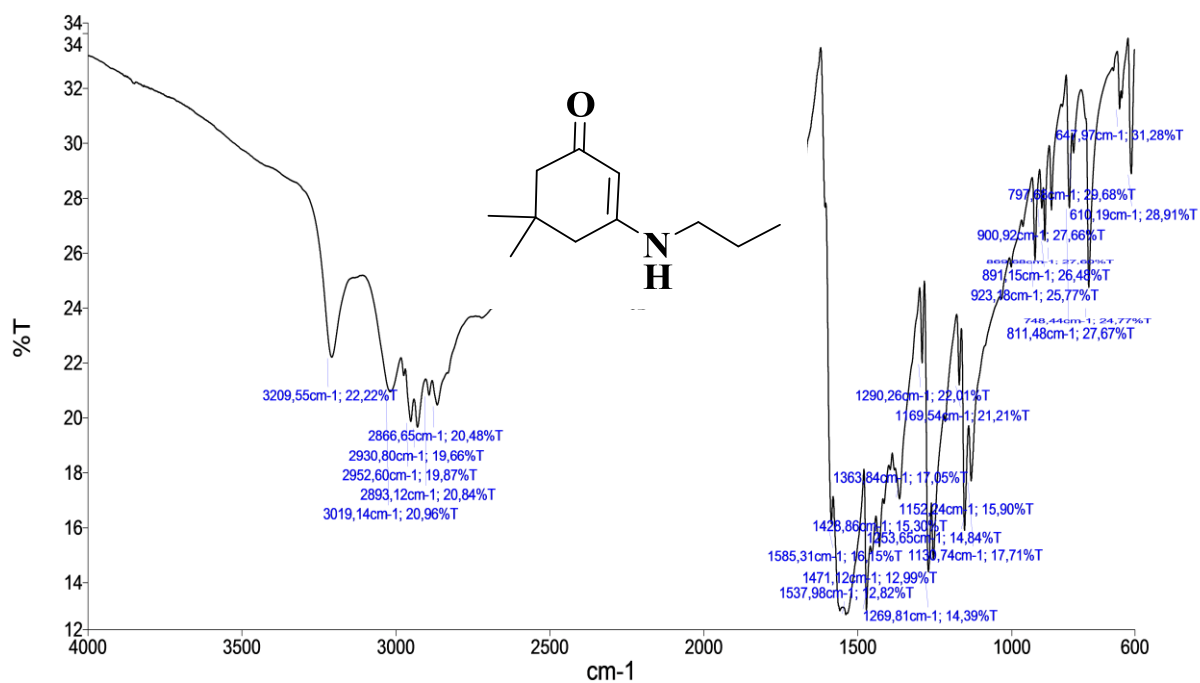
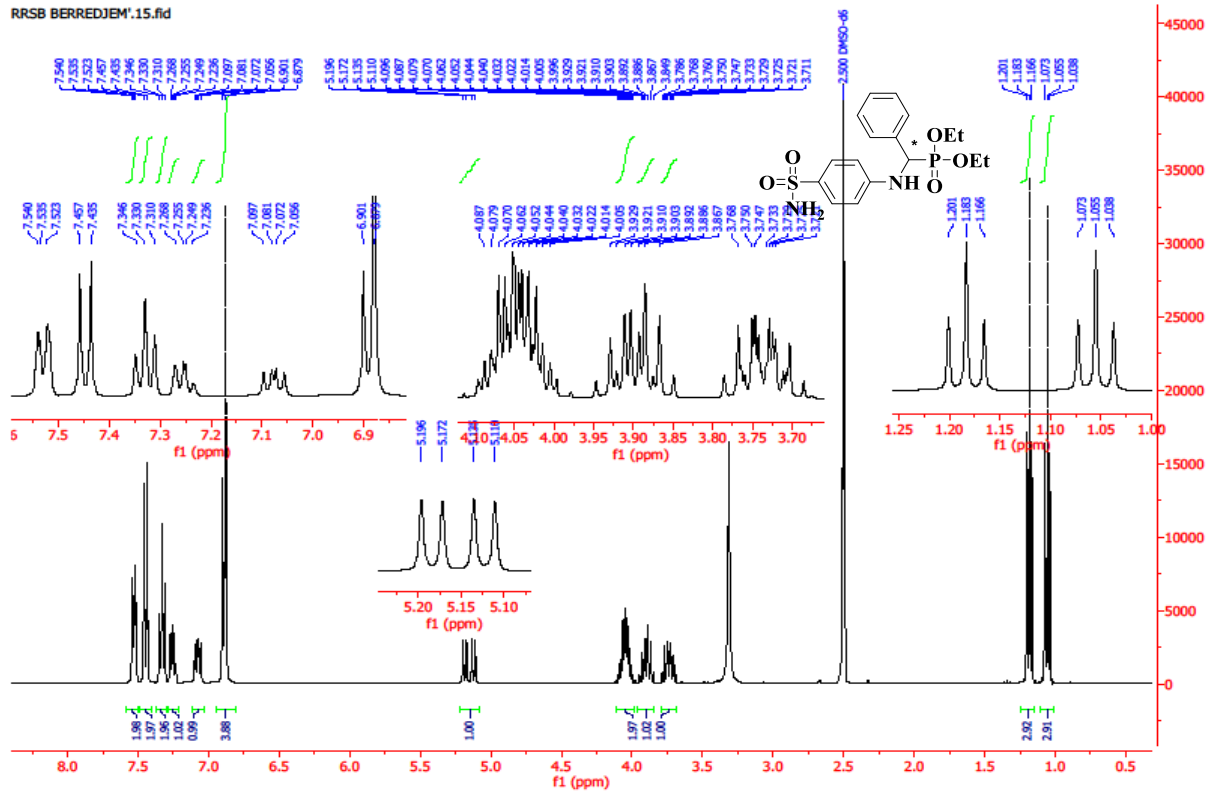
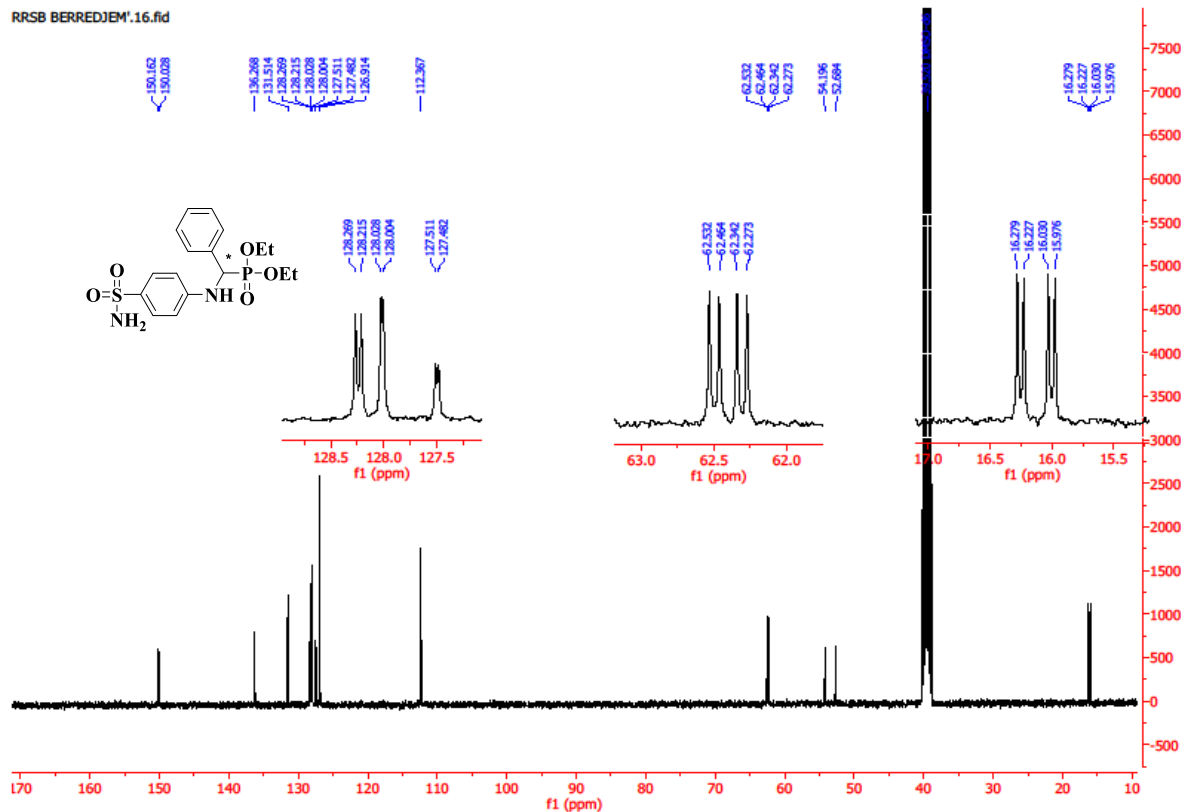


Figure 49. Spectre IR du composé V.3.17.

Figure 50. Spectre RMN¹H du composé V.7.1.Figure 51. Spectre RMN¹³C du composé V.7.1.

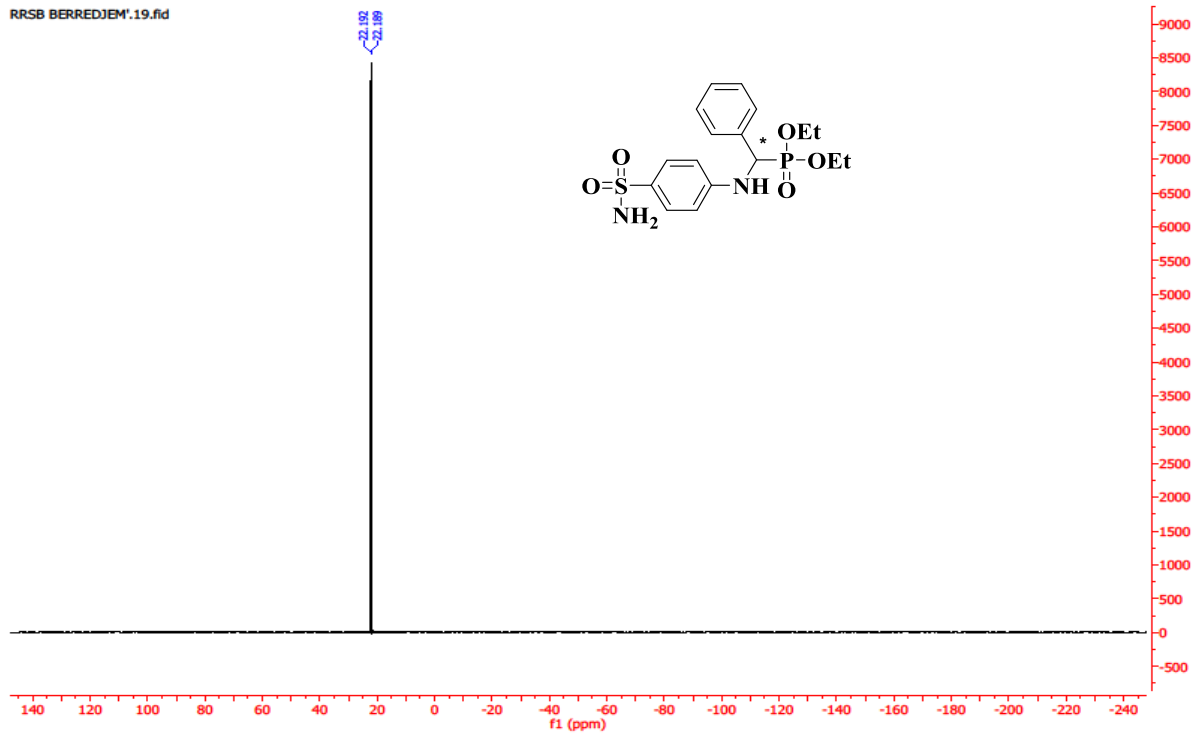
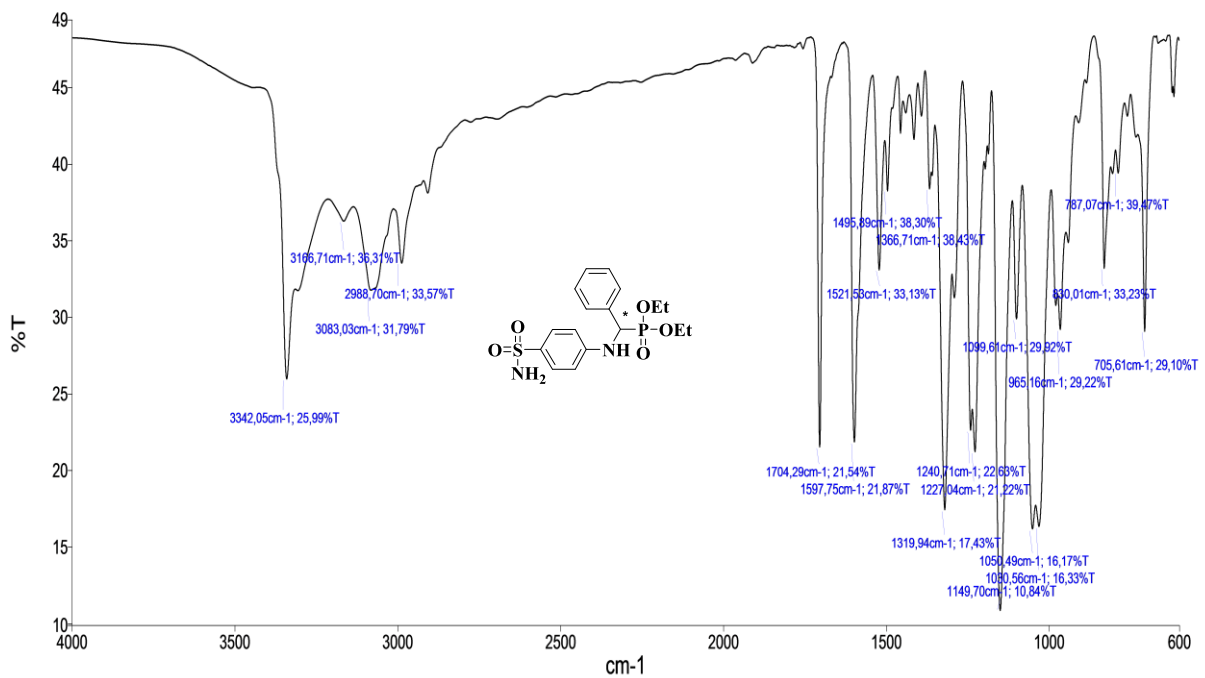


Figure 52. Spectre RMN³¹P du composé V.7.1.



Nom Description
 PEService 360_1 Échantillon 360 Par PEService Date lundi, mai 24 2021

Figure 53. Spectre IR du composé V.7.1.

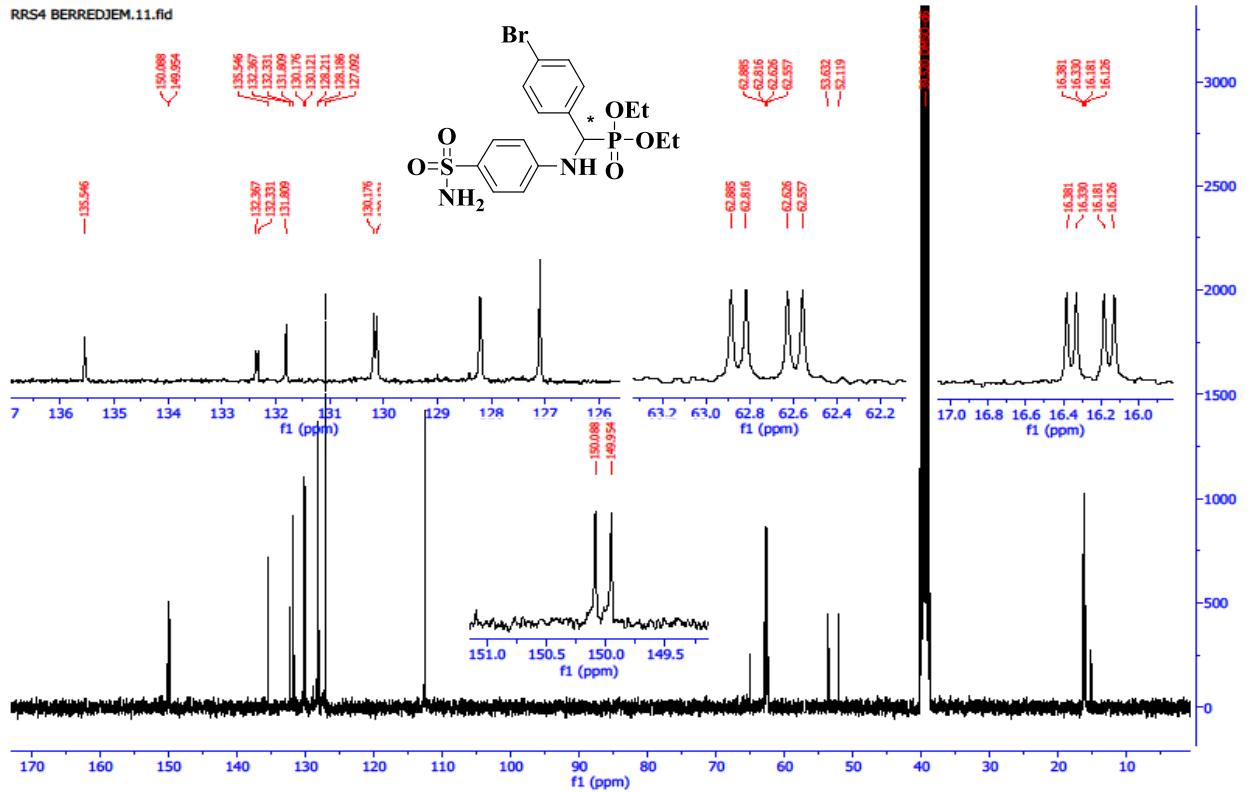
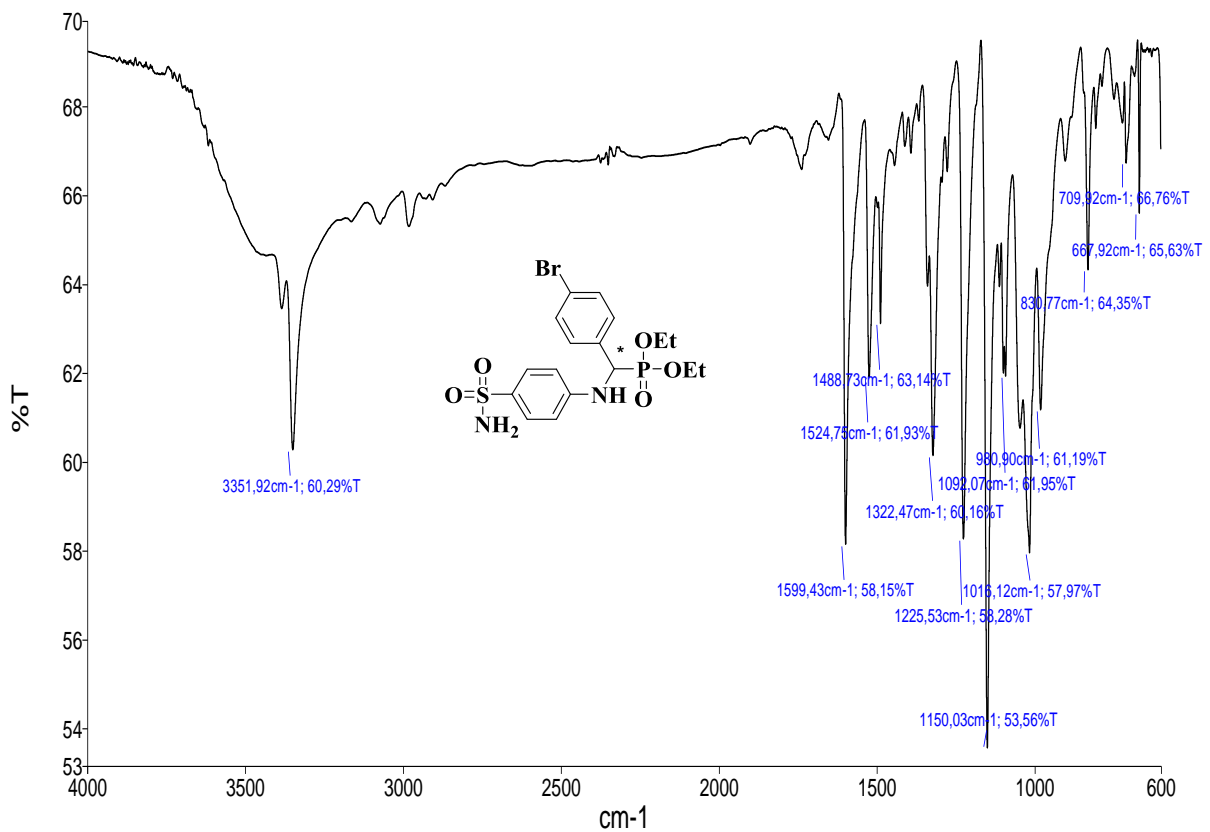
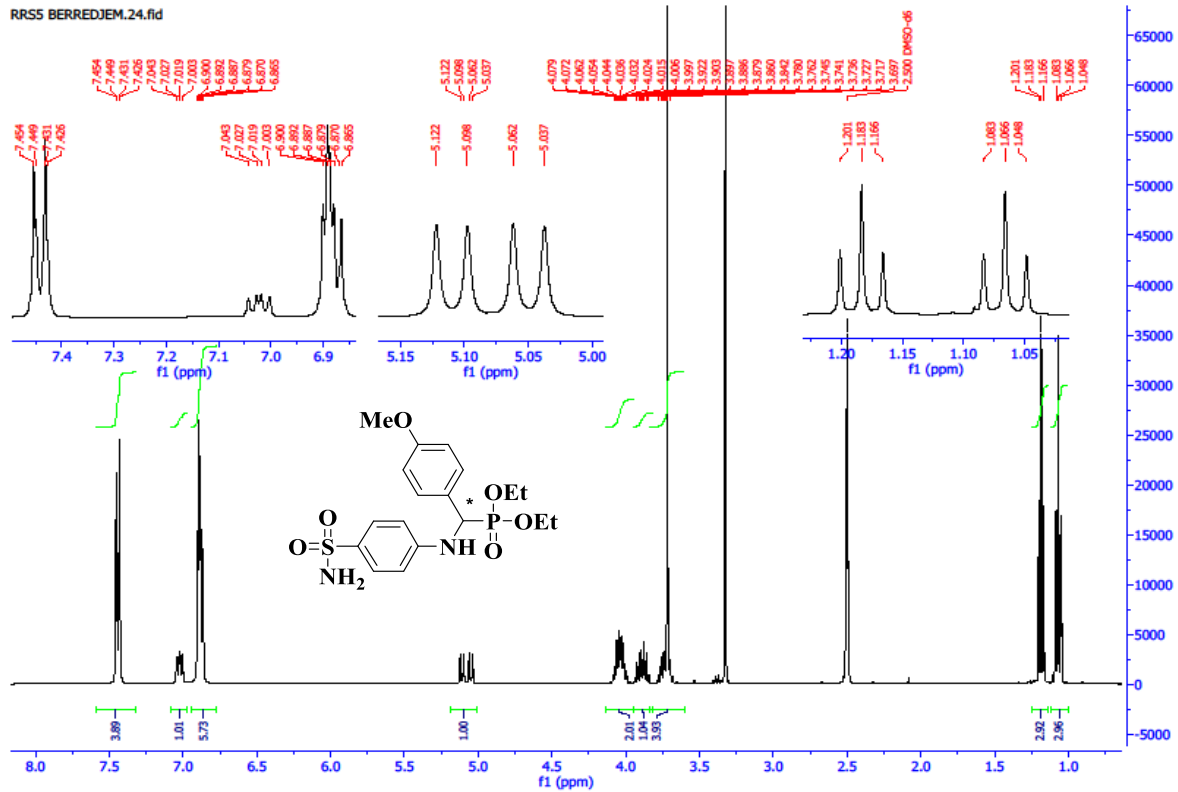
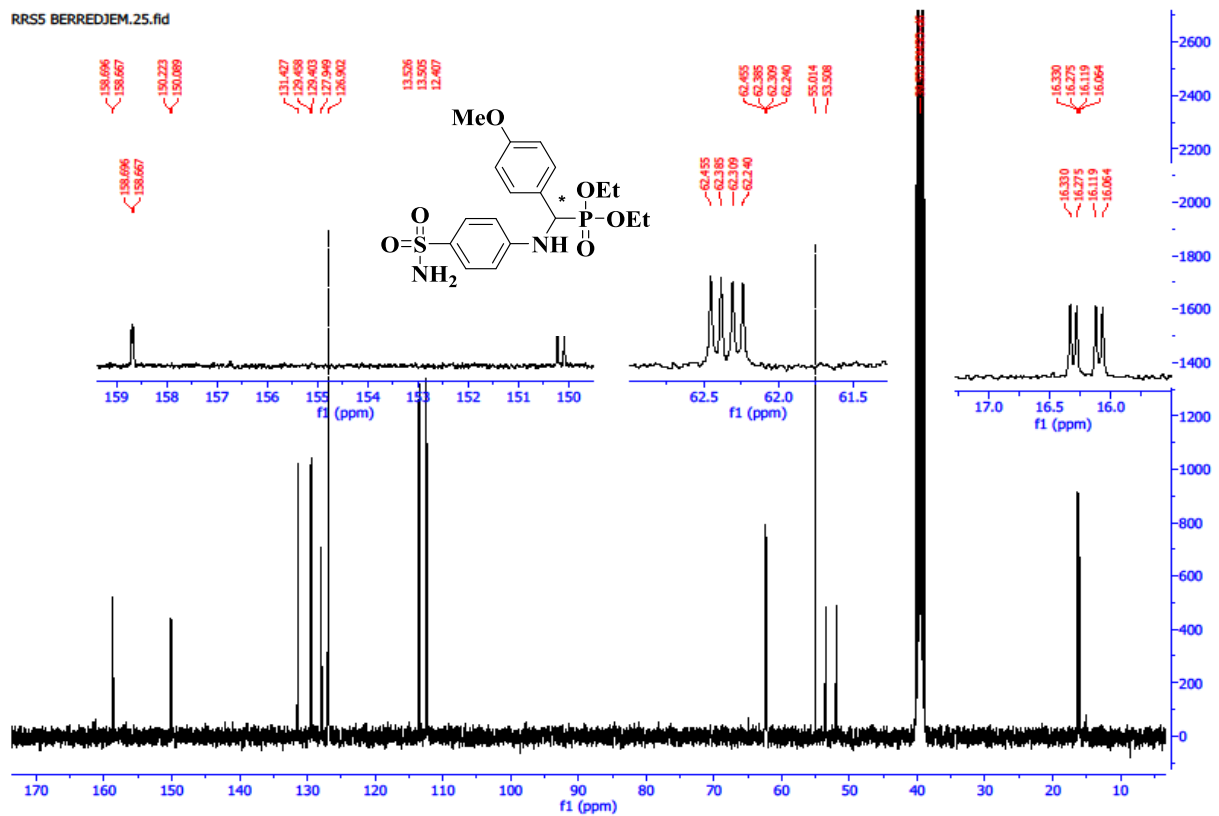
Figure 58. Spectre RMN¹³C du composé V.7.3.

Figure 59. Spectre IR du composé V.7.3.

Figure 60. Spectre RMN¹H du composé V.7.4.Figure 61. Spectre RMN¹³C du composé V.7.4.

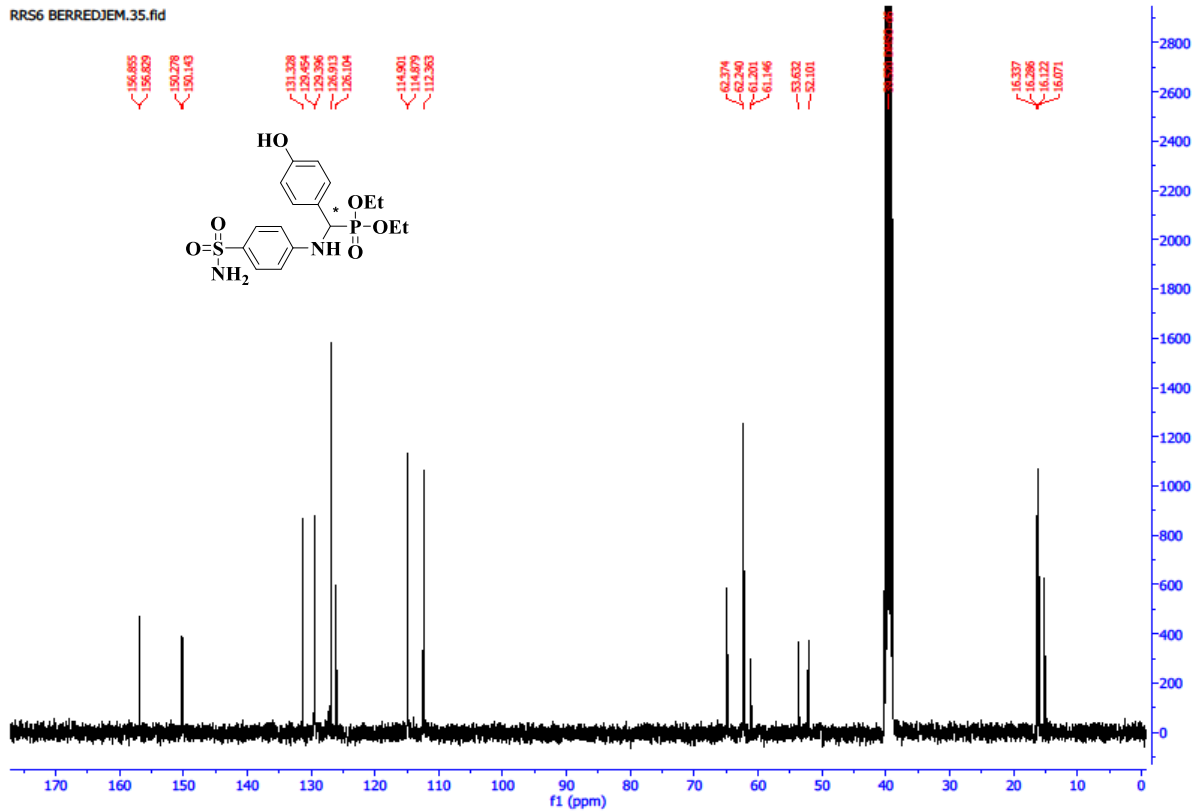
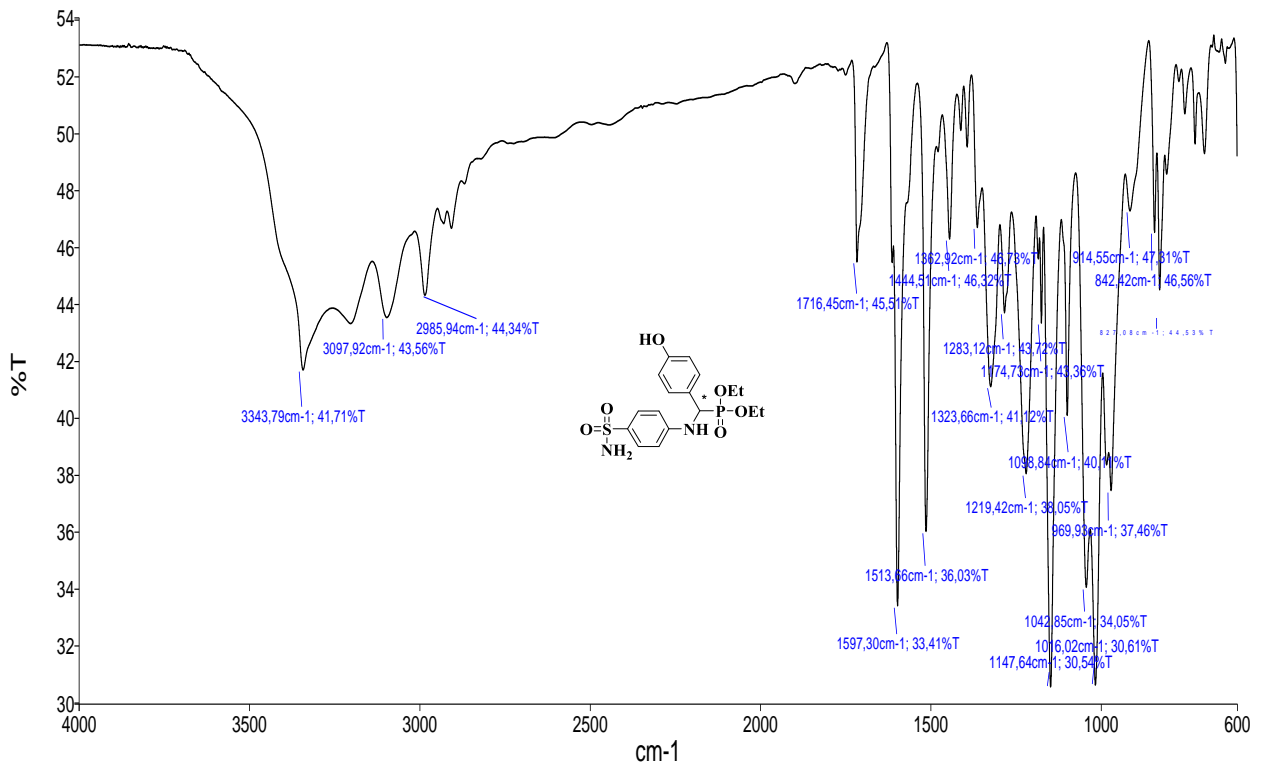
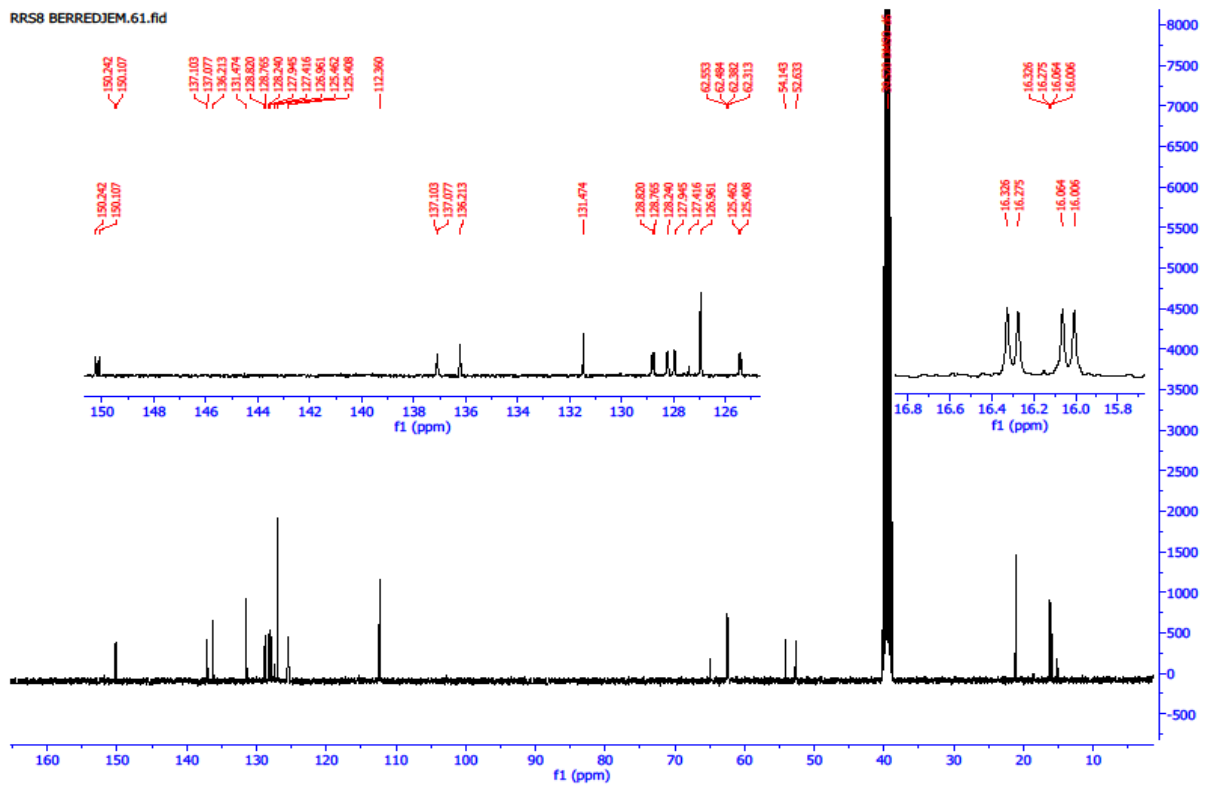
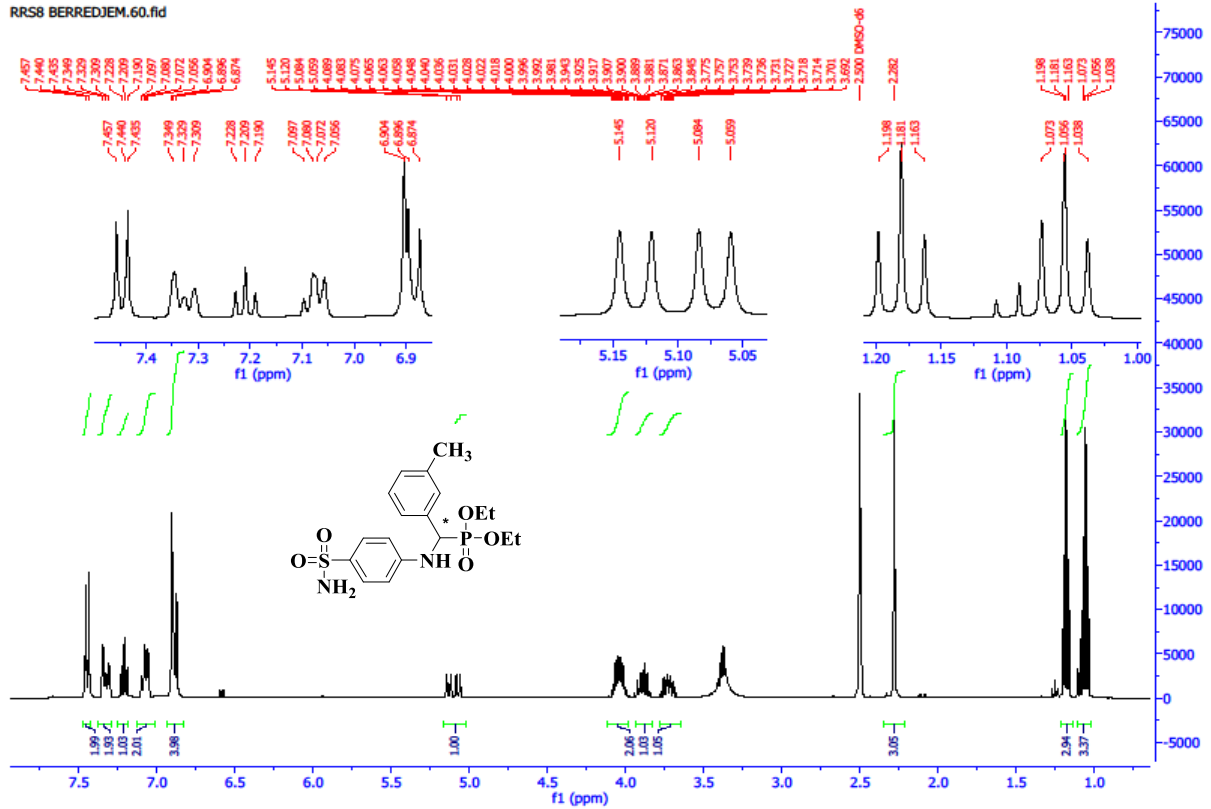
Figure 64. Spectre RMN¹³C du composé V.7.5.

Figure 65 . Spectre IR du composé V.7.5.



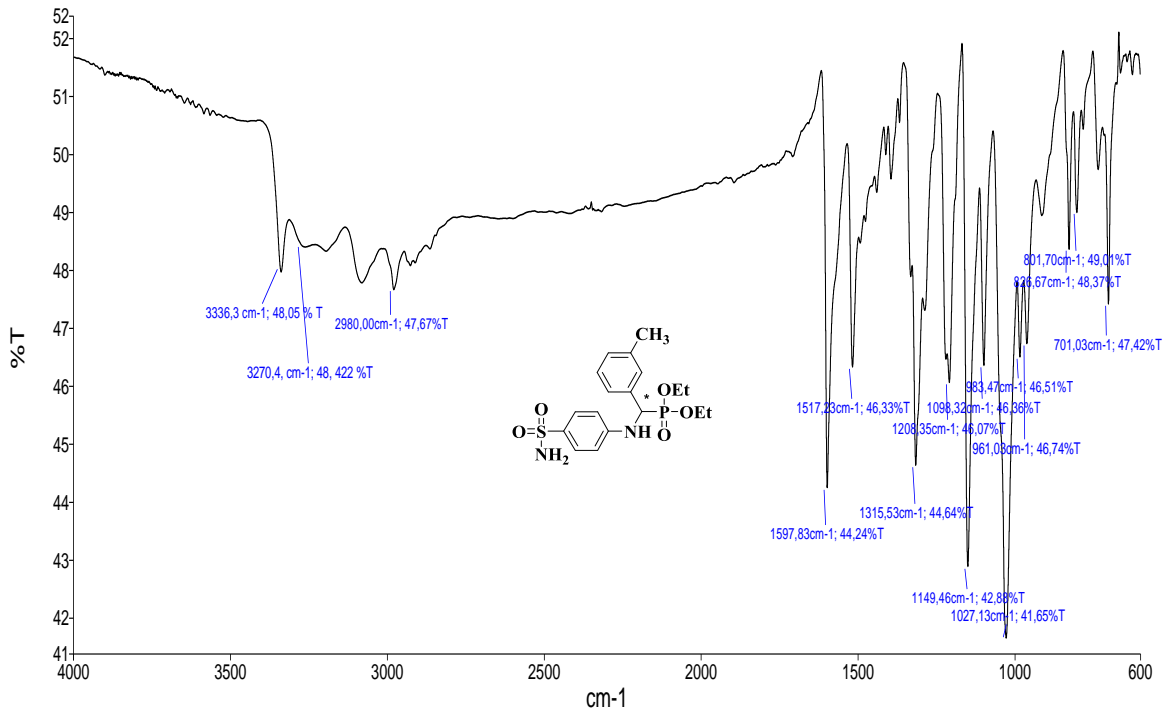


Figure 68. Spectre IR du composé V.7.6.

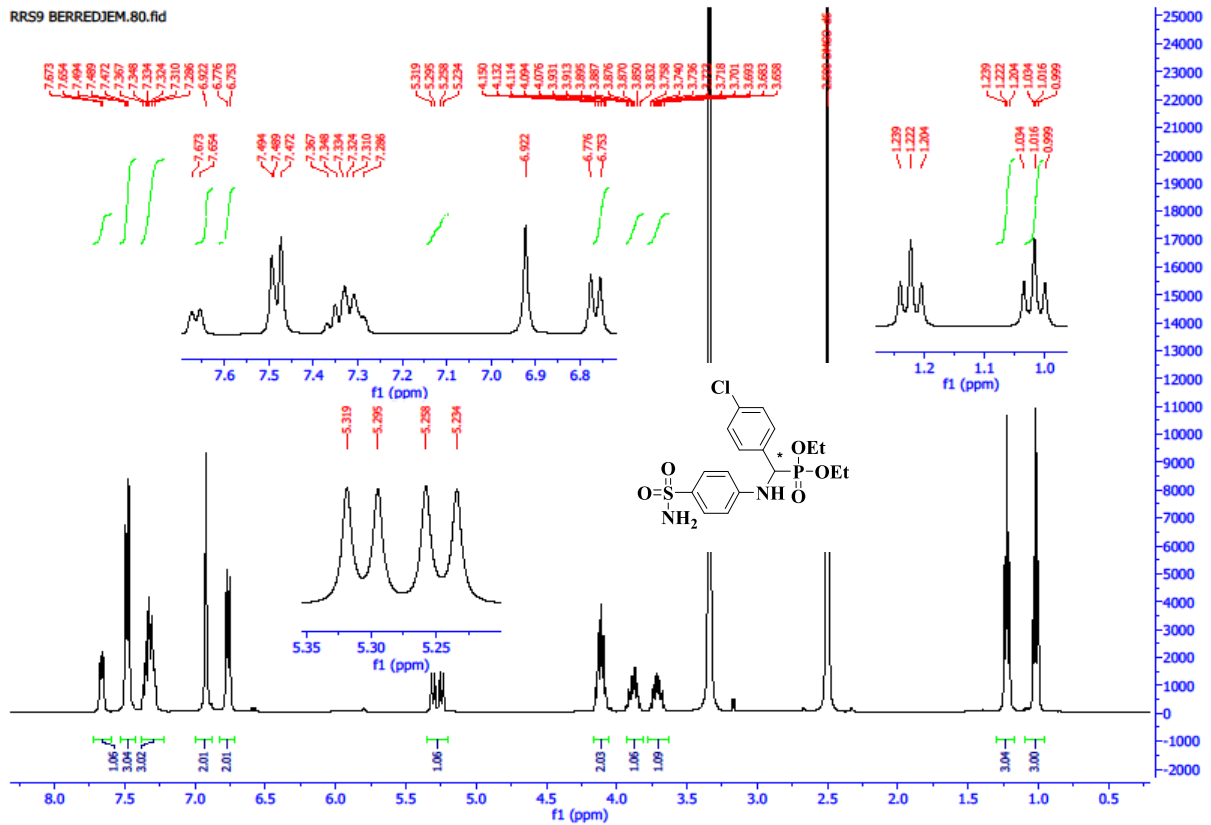
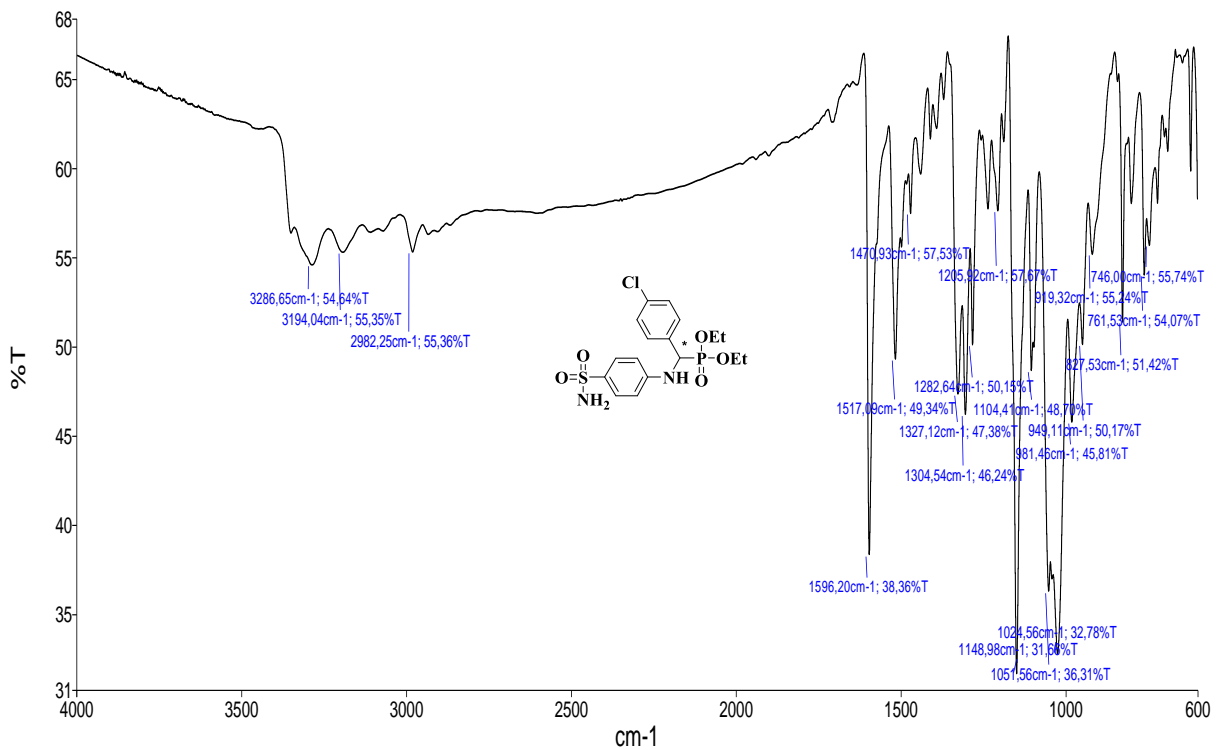
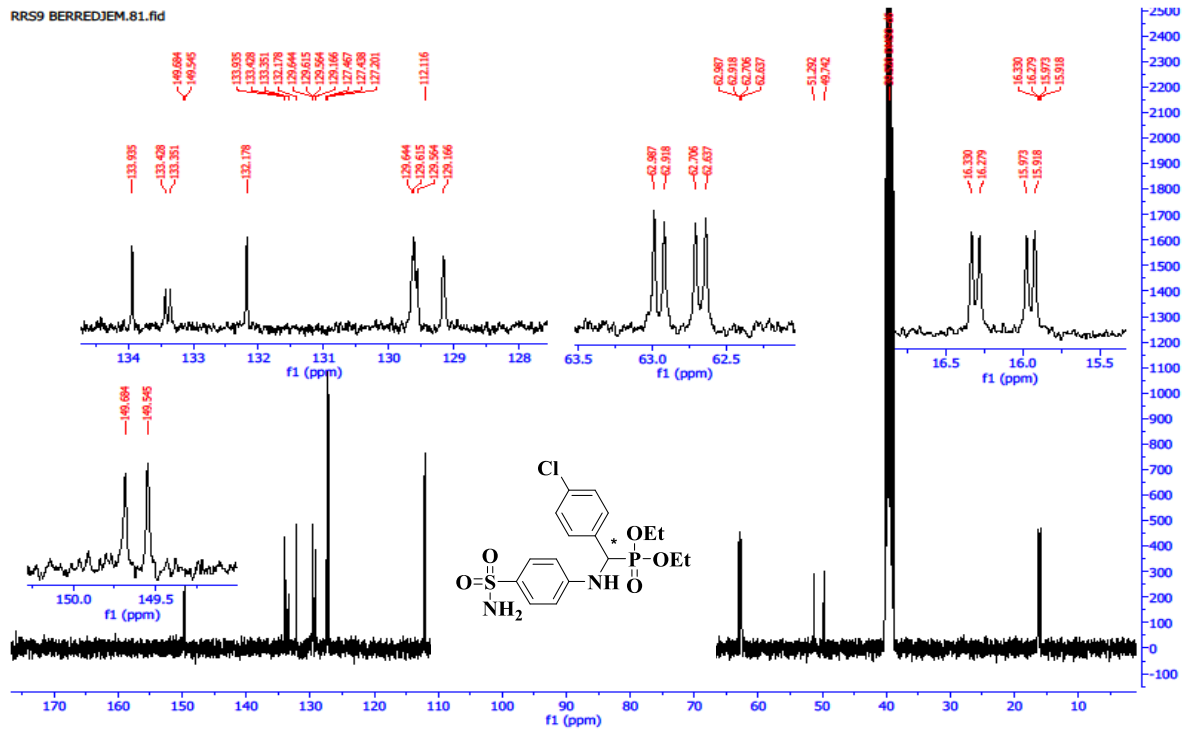
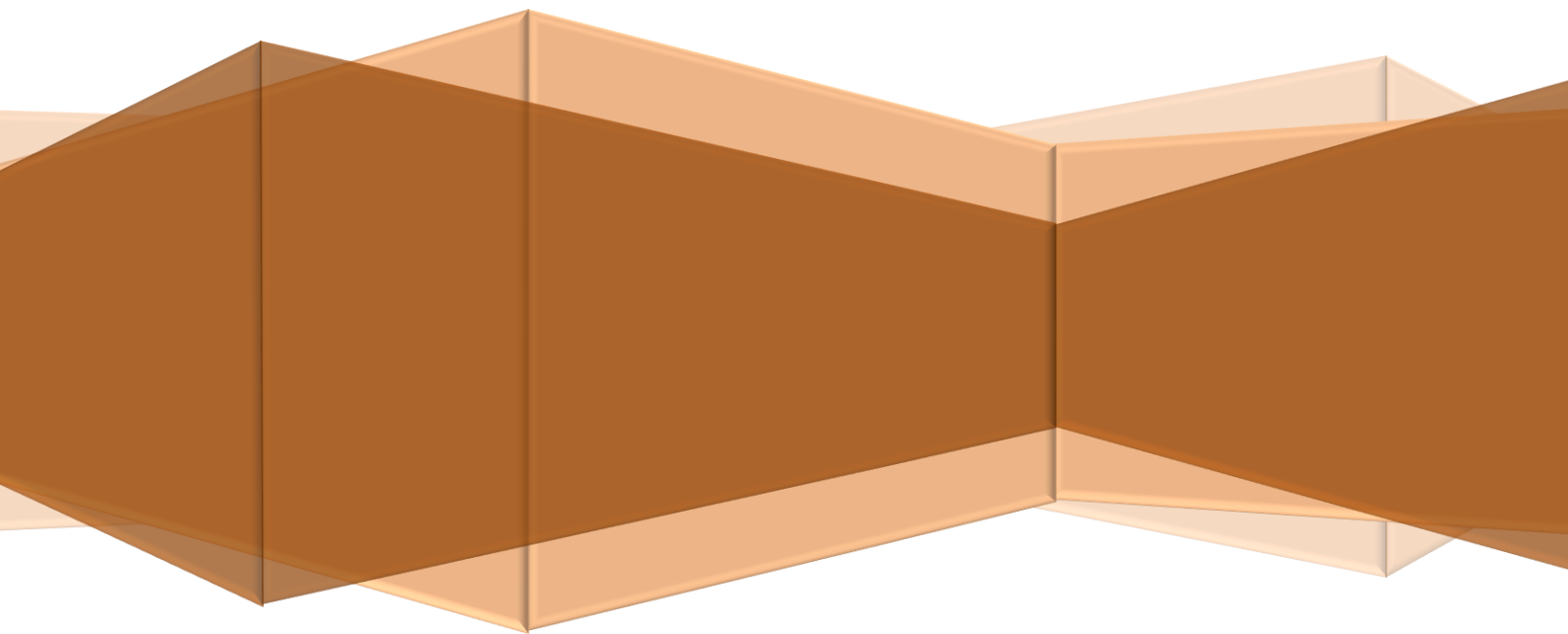


Figure 69. Spectre RMN¹H du composé V.7.7.



Conclusion générale



Conclusion générale

Le challenge de développer des réactions dans des conditions plus ou moins douces respectant le plus possible les principes de la chimie verte est un enjeu majeur pour les synthèses dites « non conventionnelles ». Au cours de ce modeste travail, notre intérêt est basé sur le développement de nouvelles voies de la synthèse des deux familles intéressantes; **les β -énaminones** et les **sulfamidophosphonates**.

- Dans la première partie, nous avons pu accéder aux dérivés énamines par une nouvelle approche de synthèse basée sur la condensation d'une amine primaire avec le 1,3-cyclohexane-dione/ dimédone et une quantité catalytique de CuBr sous irradiations ultrasoniques.
- Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonate par une voie simple et respectueuse de l'environnement. L'accès à ces molécules a été effectué via la réaction de Kabachnik-Fields à partir de sulfanilamide, de divers aldéhyde aromatique et le triéthylphosphite sous irradiations ultrasonique comme technique d'activation alternative non conventionnelle.

Une étude théorique par docking moléculaire et DFT a été réalisée. Nous avons utilisé des méthodes DFT pour comprendre les propriétés et la réactivité chimique de nouveaux sulfamidophosphonates synthétisés. Les calculs de docking moléculaire ont été effectués avec le logiciel AUTODOCK 4.2, pour prédire l'activité biologique et étudier les interactions avec la cible biologique.

Les prédictions de la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et les propriétés physico-chimiques des dérivés synthétisés ont été évalués par le serveur Swiss ADME.

L'étude biologique menée sur les dérivés de sulfamidophosphonate a confirmé une activité antitumorale très puissante par rapport au médicament commercial; le chlorambucil. Parmi les composés synthétisés, le composé **((4-bromophényle)((4-sulfamoylphényle)amino)méthyle)phosphonate de diéthyle** a montré une cytotoxicité plus élevée que les autres composés.

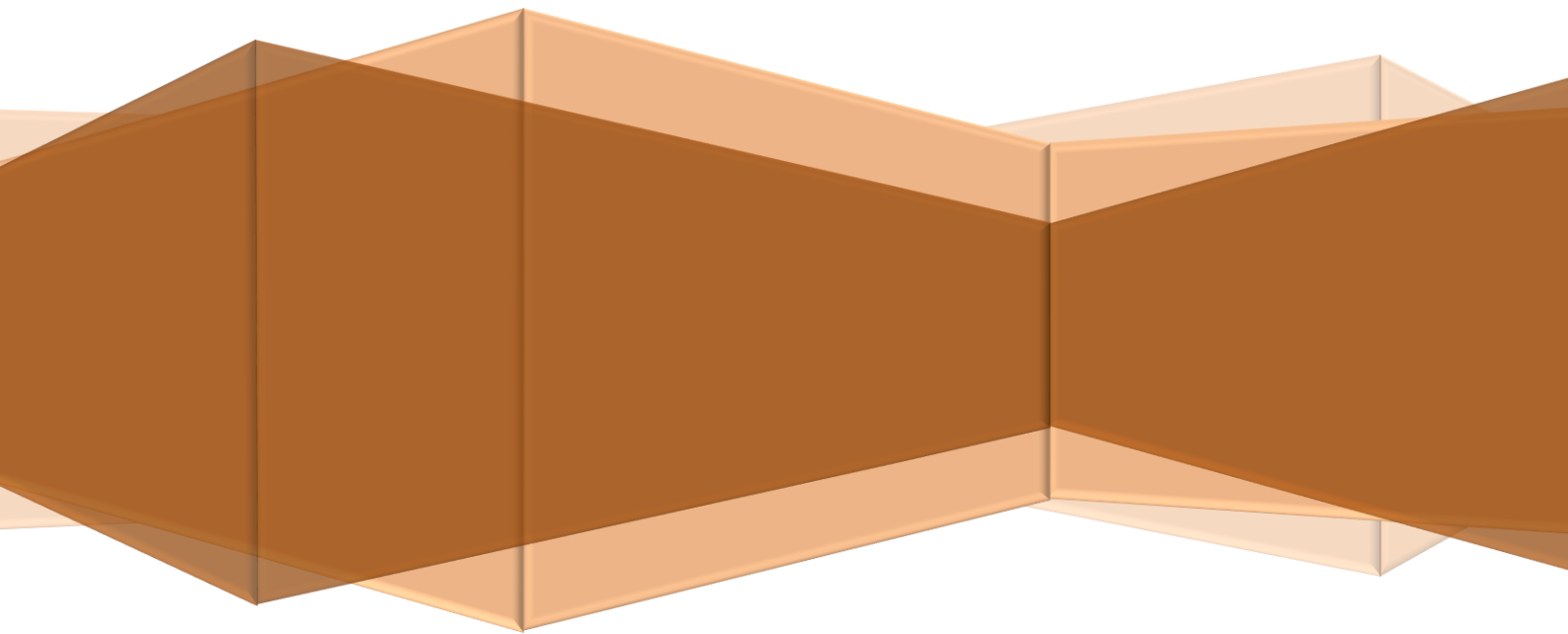
Les deux dérivés de sulfamidophosphonates (**phényle((4-sulfamoylphényle) amino) méthyle) phosphonate de diéthyle** et **((4-fluorophényle)((4-sulfamoylphényle) amino)méthyle) phosphonate de diéthyle** ont été utilisés comme ligands dans des réactions de complexation

Conclusion générale

avec le Cu (II), les complexes sont caractérisés par des techniques physico-chimiques et spectroscopiques (FT-IR) et UV-Vis.

Toutes les structures de nouvelles molécules préparées ont été bien confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P et IR).

Production scientifique



Publications internationales

1. Copper (I) bromide (CuBr): a highly efficient catalyst for the synthesis of β -enaminone derivatives using ultrasound irradiation under solvent-free conditions

Rayenne Redjemia, Abdeslem Bouzina, Yousra Ouafa Bouone, Achraf Mansouri, Rania Bahadi, Malika Berredjem. *Research on Chemical Intermediates*, 2022.

2. A convenient synthesis, in silico study and crystal structure of novel sulfamidophosphonates: interaction with SARS-cov-2

Rayenne Redjemia, Malika Berredjem, Ali Dekir, Malika Ibrahim-Ouali, Mohamed Aissaoui, Sofiane Bouacida, Abdeslem Bouzina, Rania Bahadi. *Journal of molecular structure*, 2022

3. Green and cost-effective synthesis of sulfamidophosphonates using ZnO nanoparticles as catalyst. *Engineering Proceeding*, 2023

Rayenne Redjemia, Malika Berredjem and Rania Bahadi.

Publication nationale

4. Synthesis of novel sulfonamide derivatives containing phthalimide moiety.

Rayenne Redjemia, Meriem Boussaker, Rania Bahadi, Malika Berredjem. *Rev. Sci. Technol., Synthèse*, 2022.

Communications Internationales

1. "The first International Seminar on Materials Synthesis and Environmental Monitoring" 07-09 february 2022 OURGLA.
 - Communication affichée (Poster) intitulée: Synthesis and antibacterial activity of novel sulfonamide and N-sulfonylphtalimide

Rayenne REDJEMIA, Rania BAHADI, Yousra Ouafa BOUONE, Abdeslem BOUZINA, Malika BEERDJEM.

2. Séminaire international sur la chimie organique et pharmaceutique (ICPOC-2022) skikda.
 - Communication affichée (Posster) intitulée: Nouvelle méthode assistée par ultrason des nouveaux dérivés d'énaminones.

Rayenne REDJEMIA, Abdeslem BOUZINA, Malika BEERDJEM.

Production scientifique

3. The 5th international days on organic chemistry of Annaba « JICOA'22 » 4th and 5th December 2022, Badji Mokhtar University of Annaba.
 - Communication affichée (Poster) intitulé: Nouvelle approche de synthèse de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates

Rayenne Redjemia, Meriem Boussaker, Rania Bahadi, Ali Dekir, Malika Berredjem

4. The first international seminar on Catalysis, Chemical engineering & Green chemistry « CaCEG-2023 » 22-23 February 2023, University Echahid Hamma Lakhder El Oued, Algeria.
 - Communication affichée (Poster) intitulé: Theoretical and crystallographic study of new derivatives α -sulfamidophosphonate

Rayenne Redjemia, Ali Dekir, Rania Bahadi, Meriem Boussaker, Malika Berredjem.

5. 1st international congress analytical chemistry, electrochemistry and separation techniques « ICACEST' 2022 », 15th and 16th October 2022, Abou Bakr Belkaid University of Telemcen, Algeria.
 - Communication affichée (Poster) intitulée: Electrochemical and quantum chemical studies on copper corrosion protection in 1M HCl by N-phenylsulfamide.

Rayenne REDJEMIA, Rania BAHADI, Meriem BOUSSAKER, Hana FERKOUS, Malika BERREDJEM.

Communications Nationales

1. 1er séminaire national sur l'évaluation des Activités Biologiques des Plantes Médicinales et Docking Moléculaire « SNABPMDM-1 » tenu le 22 mars 2022 à l'université Mostefa Ben Boulaid (batna 2)
 - Communication affichée (Poster) intitulée: Etude docking moléculaire du dérivé sulfonamide contenant le motif phtalimide.

Rayenne REDJEMIA, Rania BAHADI, Abdeslem BOUZINA, Malika BEERDJEM.

2. 1ere Journée Nationale de Chimie El-Tarf « JNCET-2022 » le 29 septembre 2022, en ligne via Google Meet.
 - Communication affichée (Poster) intitulée: Nouvelle approche de synthèse des dérivés de xanthène.

Rayenne REDJEMIA, Rania BAHADI, Abdeslem BOUZINA, Malika BERREDEJEM.

Production scientifique

3. The first chemical day « 1st JNC2023 » 13 february 2023, Kasdi Merbah University of Ourgla, Algeria.
 - Communication affichée (Poster) intitulée: Synthèse de nouveaux dérivés de sulfonamide contenant le motif phosphonate

Rayenne Redjemia, Achraf Mansouri, Meriem Boussaker, Rania Bahadi, Malika Berredjem.