

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année : 2021

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT LMD

Synthèse et évaluation biologique des α -aminophosphonates et sulfamidophosphonates quinoléiques

Option : Chimie Organique

Par

BAZINE Ismahene

Devant le jury:

Président : M^{me} Bidjou-Haiour Chahra Professeur Université d'Annaba

Directeur de thèse : M^r Boukhari Abbés Professeur Université d'Annaba

Co-directeur de thèse : M^r Cheraiet Zinelaabidine MCA Université de Tébessa

Examineurs : M^r Helaimia Farhi Professeur Université d'Annaba

M^r Behloul Cherif Professeur Université de Constantine

M^{me} Bouguessa Sabrina MCA Université de Tébessa

Remerciements

✚ *On voudrait profiter de cette opportunité pour adresser notre profonde gratitude envers :*

✚ *D'abord notre créateur **Allah**, Grand et Miséricordieux qui nous a donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.*

Ce travail de recherche a été réalisé au sein de laboratoire de Synthèse Organique Modélisation et Optimisation de Procédés Chimiques (LOMOP), département de chimie, Université Badji-Mokhtar, Annaba.

✚ *Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à mon directeur de thèse, le Professeur **BOUKHARI Abbés** pour m'avoir accueillie dans son équipe, pour m'avoir confiée ce sujet de thèse, pour avoir dirigé ce travail, pour ses conseils et sa disponibilité. Je ne peux pas trouver les mots suffisants pour lui exprimer mon immense gratitude et mes remerciements.*

✚ *Je tiens à remercier du fond du cœur mon co-directeur de thèse le Docteur **CHEREIAT Zinelaabidine** pour ses conseils, sa disponibilité, qui m'ont donné de la motivation. Je l'en remercie sincèrement.*

✚ *J'exprime toute ma gratitude et toute ma reconnaissance à Madame **BIDJOU-HAIOUR Chahra**, Professeur de l'Université d'Annaba pour avoir acceptée de présider ce jury.*

✚ *Je remercie vivement Monsieur **BEHLOUL Cherif** Professeur de l'Université de Constantine, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et de faire partie du jury de cette thèse.*

✚ *Je suis très honorée que Monsieur **Helaimia Farhi**, Professeur de l'Université d'Annaba et Madame **BOUGUESSA Sabrina**, Docteur de l'Université de Tébessa aient accepté de juger ce mémoire en tant que rapporteurs, je les en remercie vivement.*

✚ Je remercie très particulièrement le Docteur **BENSOUISSI Chawki** pour m'avoir accueillie dans son laboratoire au Centre de Recherche de Biotechnologie (CRBT) à Constantine, pour son aide précieuse ainsi que ses bons conseils.

✚ Je tiens aussi à exprimer ma profonde gratitude au centre de recherche CRAPC à Tipaza pour les analyses spectrales.

✚ Que mes parents trouvent à travers cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance et ma gratitude éternelle pour l'amour qu'ils m'ont témoigné, le soutien indéfectible et constant et pour la confiance qu'ils m'ont accordés durant toutes ces longues années d'étude. Mes remerciements à ceux que j'ai de plus cher, **ma Mère et mon Père**, à qui je souhaite longue vie. J'espère en avoir été digne ; mille fois Merci.

✚ J'adresse toute ma gratitude à mes amies, à mes collègues du laboratoire pour l'ambiance amicale, et à toutes les personnes qui m'ont aidée pour la réalisation de ce travail.

✚ Avant de conclure je ne pourrai passer sous silence l'immense soutien de toute ma famille, mes frères **Walid et Mohammed Amine**, et mes sœurs **Malek et Yousra** pour leur encouragement pour terminer ce travail.



Dédicaces

Avant tout je remercie mon Dieu tout puissant, qui m'a donné, la volonté, le courage et la patience et qui a guidé mes pas vers le droit chemin durant mes années d'études.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma reconnaissance pour mes parents, ma Mère et mon Père, qui m'ont toujours poussée et motivée dans mes études, pour tous les sacrifices qu'ils ont consenti pour mon instruction et mon bien être, j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

*A mes deux frères **Walid** et **Mohamed Amin** pour leur soutien et leur amour.*

*A mes deux sœurs **Malak** et **Yusra** qui m'ont encouragée.*

A tous mes amis et toutes les personnes qui me sont chères.

Abstract

A series of novel α -aminophosphonate, α -sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphate and cyclosulfamidophosphonate (1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxide) derivatives bearing quinoline or quinolone moiety was designed and synthesized *via* Kabachnik-Fields reaction in the presence of triethylammonium acetate as a solvent and catalyst under ultrasound irradiation. This procedure affords products in high yields and short reaction times. This efficient methodology provides new 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxide derivatives in one step and optimal conditions. Molecular structures of all synthesized compounds were confirmed using various spectroscopic methods. The antioxidant activity of α -aminophosphonate compounds was evaluated by eight complementary *in vitro* tests. The anticholinesterase activity (AChE, BuChE) of these compounds were also evaluated. The results revealed that sixteen of the tested compounds exhibited high levels of antioxidant activities depending on the assay and that most compounds showed more potent inhibitory activities against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). On the other hand, the α -sulfamidophosphonate and cyclosulfamidophosphonate derivatives were evaluated for their *in vitro* antibacterial activity against Gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) and Gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 27923) bacteria, in addition to three clinical strains (*Escherichia coli* 1, *Pseudomonas aeruginosa*1 and *Staphylococcus aureus*1).

Most of the tested compounds showed more potent inhibitory activities against both Gram-positive and Gram-negative bacteria compared to the sulfamethoxazole reference. The following compounds **6n**, **6f**, **6g**, **6m**, **6l**, **6d** and **6e** are the most active sulfamidophosphonate derivatives. Furthermore, these molecules gave interesting zones of inhibition varying between 28 and 49 mm, against all tested bacterial strains with a low MIC value ranged from 0.125 to 8 $\mu\text{g/mL}$. All the synthesized derivatives were also evaluated for their *in vitro* antifungal activity against *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* and *Alternaria* sp. The results revealed that all the synthesized compounds exhibited excellent antifungal inhibition and the compounds **6f**, **6g**, **6m** and **6i** were the most potent derivatives with MIC values ranging from 0.25 to 1 $\mu\text{g/mL}$ against both tested fungal strains. The strongest inhibition of bacteria and fungi strains was detected by the effect of quinolone and sulfamide moieties.

Keywords: α -aminophosphonate, α -sulfamidophosphonate, cyclosulfamidophosphonate, quinoline, quinolone, ionic liquid, antifungal, antioxidant, anti-Alzheimer, antibacterial activity, Kabachnik-Fields.

Résumé

Une série de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonate, α -sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate et de cyclosulfamidophosphonate (1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde) portant le motif quinoléine ou quinolone a été synthétisée *via* la réaction de Kabachnik-Fields en présence d'acétate de triéthylammonium comme solvant et catalyseur sous irradiation ultrasonore. Ce mode opératoire donne des produits avec des rendements élevés et des temps de réaction courts. Cette méthodologie efficace fournit de nouveaux dérivés de 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde en une seule étape et dans des conditions optimales. Les structures moléculaires de tous les composés synthétisés ont été confirmées en utilisant diverses méthodes spectroscopiques. L'activité anti-oxydante des composés α -aminophosphonates a été évaluée en utilisant huit tests *in vitro* complémentaires. L'activité anticholinestérase (AChE, BuChE) de ces composés a également été évaluée. Les résultats ont révélé que seize de ces composés présentent des niveaux élevés d'activité anti-oxydante par rapport au test effectué et que la plupart des composés présentent des activités inhibitrices plus puissantes contre l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BuChE). Les dérivés α -sulfamidophosphonate et cyclosulfamidophosphonate ont été évalués *in vitro* pour leur activité antibactérienne contre les bactéries à Gram-négatives (*Escherichia coli* ATCC 25922 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) et à Gram-positives (*Staphylococcus aureus* ATCC 27923), en plus de trois souches cliniques (*Escherichia coli* 1, *Pseudomonas aeruginosa* 1 et *Staphylococcus aureus* 1). Les résultats ont révélé que la plupart des composés testés ont montré des activités inhibitrices très puissantes contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif par rapport au standard sulfaméthoxazole. Les composés **4n**, **4f**, **4g**, **4m**, **4l**, **4d** et **4e** respectivement renferment les dérivés de sulfamidophosphonates les plus actifs. De plus, ces molécules ont donné des zones d'inhibition intéressantes variant entre 28 et 49 mm, contre toutes les souches bactériennes testées avec une faible valeur de CMI allant de 0,125 à 8 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Tous les dérivés synthétisés ont également été évalués pour leur activité antifongique *in vitro* contre *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* et *Alternaria*. sp. Les résultats ont révélé que tous les composés synthétisés présentaient une excellente activité antifongique et que les composés **4f**, **4g**, **4m** et **4i** sont les dérivés les plus puissants avec des valeurs de CMI allant de 0,25 à 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ contre les deux souches fongiques testées. La plus forte inhibition des souches fongiques et bactériennes a été détectée par l'effet des motifs quinolone et sulfamide.

Mots Clés: α -aminophosphonate, α -sulfamidophosphonate, cyclosulfamidophosphonate, quinoléine, quinolone, liquide ionique, antifongique, anti-Alzheimer, anti-oxydante, activité antibactérienne, Kabachnik-Fields.

الملخص

تم تصميم و صناعة سلسلة من مشتقات الألفا-أمينوفوسفونات، الألفا-سولفاميدوفوسفونات / الألفا-سولفوناميدوفوسفونات والسيكلوسولفاميدوفوسفونات الجديدة (ثياديازوليدين-1،1-ثنائي الأوكسيد) التي تحمل الكينولين أو الكينولون عبر تفاعل Kabachnik-Fields بوجود أسيتات ثري إيثيل أمونيوم كمذيب ومحفز تحت تأثير الموجات فوق الصوتية. أعطت هذه الطريقة المركبات المصنعة بمرود عالي و خلال أوقات جد قصيرة. تعطي هذه المنهجية الفعالة مشتقات 1،2،5-ثياديازوليدين-1،1-ثاني أكسيد في خطوة واحدة وفي الظروف المثالية. تم تأكيد الخصائص الجزيئية لجميع المركبات المصنعة باستخدام طرق التحليل الطيفي المختلفة. تم تقييم النشاط المضاد للأوكسدة لمركبات الألفا-أمينوفوسفونات من خلال ثمانية اختبارات مختلفة. تم أيضًا تقييم نشاط مضادات الكولينستراز (AChE، BuChE) لهذه المركبات. أظهرت النتائج أن ستة عشر من هذه المركبات تملك مستويات عالية من الأنشطة المضادة للأوكسدة وأن معظم هذه المركبات أظهرت نشاطًا مثبطًا جد فعال ضد الأستيل كولينستراز (AChE) والботيريلكولينستراز (BuChE). من ناحية أخرى، تم تقييم مشتقات الألفا-سولفاميدوفوسفونات/ الألفا-سولفوناميدوفوسفونات و السيكلوسولفاميدوفوسفونات كمضادات للبكتيريا سالبة الجرام (*Escherichia coli* ATCC 25922 و *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) وموجبة الجرام (*Staphylococcus aureus* ATCC 27853) وأيضًا تم اختبارها ضد ثلاث سلالات سريرية *Escherichia coli* 1 و *Pseudomonas aeruginosa* 1 و *Staphylococcus aureus* 1).

أظهرت النتائج أن معظم المركبات المختبرة تملك نشاطًا مثبطًا فعال ضد كل من البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام مقارنة بالمرجع سلفاميثوكسازول. المركبات التالية 6n, 6f, 6g, 6m, 6l, 6d, و 6e هي أكثر مشتقات السلفاميدوفوسفونات نشاطًا. علاوة على ذلك، أعطت هذه الجزيئات مناطق تثبيط مثيرة للاهتمام تتراوح بين 28 و 49 مم ضد جميع السلالات البكتيرية المختبرة ذات قيمة MIC منخفضة تتراوح من 0.125 إلى 8 ميكروغرام / مل. تم أيضًا تقييم جميع المشتقات المصنعة من حيث نشاطها المضاد للفطريات ضد *Fusarium oxysporum*. f. sp. *Lycopersici* و *Alternaria*. sp. بينت النتائج أن جميع المركبات المصنعة قد أظهرت تثبيطًا ممتازًا للفطريات وأن المركبات 6f, 6g و 6m, 6i كانت أقوى المشتقات مع قيم MIC تتراوح من 0.25 إلى 1 ميكروغرام / مل ضد كل من السلالتين الفطريتين المختبرتين. تم الكشف عن أقوى تثبيط للبكتيريا و سلالات الفطريات بتأثير شقوق الكينولون و السولفاميد.

الكلمات المفتاحية: الألفا-أمينوفوسفونات, الألفا-سولفاميدوفوسفونات, السيكلوسولفاميدوفوسفونات, الكينولين, الكينولون, السائل الأيوني, النشاط المضاد للأوكسدة, النشاط المضاد للزهايمر, النشاط المضاد للبكتيريا, النشاط المضاد للفطريات, Kabachnik-Fields.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières

Remerciement.....	I
Dédicace	III
Résumé.....	VI
ملخص.....	VIII
Table des matières	IX
Liste des figures	XVI
Liste des schémas	XXII
Liste des tableaux	XXIV
Introduction générale.....	1

Partie 01 : Synthèse des α - aminophosphonates

CHAPITRE I

Étude bibliographique sur les quinoléines et les phosphonates

Introduction	6
I.1. Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques.....	7
I.1.1. Activité anti-malarique	7
I.1.2. Activité analgésique.....	8
I.1.3. Activité antibactérienne	9
I.1.4. Activité anti-inflammatoire.....	11
I.1.5. Utilisation en chimiothérapie et activité antitumorale	12
I.1.6. Activité antivirale	13
I.1.7. Activité antifongique	14
I.1.8. Maladie de Parkinson et d'Alzheimer	14
I.1.9. Maladie d'épilepsie.....	15
I.1.10. Activité cardiovasculaire	16
I.1.11. Autres activités	17

TABLE DES MATIÈRES

• Exemples d'activités spécifiques récentes de quelques dérivés de la quinoléine	19
I.2. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine	21
I.2.3. Synthèses multi-composants	21
I. 3. Généralités sur les composés organophosphorés	28
I.3.1. Classes de composés organophosphorés.....	28
I.3.1.1. Les phosphonates	28
I.3.1.2. Les phosphonates naturels	29
I.3.2. Domaine d'application des phosphonates.....	32
I.3.3. Activité pharmacologique des phosphonates.....	33
I.4. Synthèse des phosphonates	37
I.4.1. Réaction de Michaelis-Arbuzov	38
I.4.2. Réaction d'Abramov et Pudovik.....	38
I.5. Synthèse des α -aminophosphonates.....	38
I.5.1. Réaction de Kabachnik-Fields	40
I.5.2. Exemples de synthèse d' α -aminophosphonates dans des conditions vertes.....	46
I.5.2.1. Utilisation des irradiations micro-ondes	46
I.5.2.2. Utilisation des irradiations ultrasoniques.....	47
I.5.3.3. Utilisation des liquides ioniques	48
• Historique	49
• Propriétés physico-chimiques des liquides ioniques	49
• Structures des liquides ioniques.....	50
• Applications des liquides ioniques	51
Conclusion.....	51

CHAPITRE II

Résultats et discussion

Présentation de notre étude.....	53
----------------------------------	----

TABLE DES MATIÈRES

II.1. Synthèses des précurseurs	53
II.1.1. Préparation des acétanilides	53
II.1.2. Préparation des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes.....	54
• Mécanisme de formation de 2-chloroquinolin-3-carbaldéhyde	56
II.1.3. Préparation des 3-formyl-2-quinolones	58
II.2. Alternatives synthétiques envisagées	60
II.2.1. Mise au point des conditions réactionnelles	60
II.2.2. Influence du solvant et du catalyseur	60
II.2.3. Influence des irradiations ultrasons et des liquides ioniques.....	62
II.2.4. Étude de la séquence réactionnelle vis-à-vis des aldéhydes quinoléiques	65
II.4. Partie expérimentale	67
II.4.1. Appareillage	67
II.4.2. Préparation des acétanilides	68
• Mode opératoire général.....	68
II.4.3. Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines	69
• Mode opératoire général.....	69
II.4.4. Préparation des dérivés de 3-formylquinolone.....	71
• Mode opératoire général.....	71
II.4.5. Synthèse et caractérisations physicochimiques des molécules α -aminophosphonates.....	73
• Mode opératoire général.....	73
Conclusion.....	87

CHAPITRE III

Evaluation biologique

Introduction	88
III.1. Stress oxydant.....	92
III.2. Effets des radicaux libres.....	93
III.3. Les antioxydants.....	91

TABLE DES MATIÈRES

III.4. Les composés phénoliques et leur activité anti-oxydante	94
III.5. Evaluation de l'activité anti-oxydante des molécules synthétisées.....	96
III.5.1. La mesure du pouvoir anti-radicalaire par le radical DPPH	96
III.5.2. La Mesure du pouvoir anti-radicalaire par le radical ABTS ^{•+}	98
III.5.3. Test de la capacité anti-oxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)	100
III.5.4. Test de pouvoir réducteur au ferricyanure de potassium (FRAP).....	100
III.5.5. Test de blanchiment de β -carotène.....	101
III.5.6. Analyse de la capacité anti-oxydante par le piégeage du radical hydroxyle.....	103
III.5.7. L'activité anti-oxydante par phénanthroline	104
III.5.8. Activité de piégeage des radicaux galvinoxyl.....	105
III.6. Activité anti-Alzheimer	105
III.6.1. La Maladie d'Alzheimer	105
III.6.2. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	106
III.6.3. Le test d'Ellman	109
III.7: Résultats et discussion.....	110
III.7.1 : Activité anti-radicalaire au DPPH.....	111
III.7.2 : Piégeage du radical libre ABTS.....	113
III.7.3. Le test CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity).....	115
III.7.4. Le test du pouvoir réducteur (FRAP).....	118
III.7.5. Le test de phenanthroline	120
III.7.6. Test de β -carotène	122
III.7.7. Le test galvinoxyl radical (GOR).....	124
III.3. Activité enzymatique.....	129
III.3.1. Activité Anti-cholinestérase.....	129
Conclusion.....	132

TABLE DES MATIÈRES

Partie 02 : Synthèse des α - sulfamidophosphonates

CHAPITRE I

Étude bibliographique sur les sulfamides / sulfonamides et cyclosulfamides

Introduction	133
I. 1. Intérêt pharmacologique des sulfamides et sulfonamides	135
I.1.1. Sulfamides antibactériens	137
I.1.2. Sulfamides antidiabétiques	138
I.1.3. Sulfamides diurétiques.....	138
I. 2. Aperçu bibliographique sur la synthèse des sulfamides / sulfonamides	139
I. 2.1. A partir d' α -aminoester.....	139
I. 2.2. A partir d'un acide aminé	140
I. 2.3. A partir de 3,5-trifluorométhyl aniline	140
I. 2.4. A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl	141
I. 3. Aperçu bibliographique sur l'activité thérapeutique des cyclosulfamides (1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde).....	142
I. 4. Synthèse de dérivés de 1,2,5- thiadiazolidin-1,1-dioxyde	143
I. 4. 1. A partir d'éthyle diamine	143
I. 4. 2. A partir d'unhalogénoalcool	144
I. 4. 4. A partir d'une aziridine.....	144
Conclusion.....	144

CHAPITRE II

Résultats et discussion

Présentation de notre étude.....	145
II.1. Préparation de sulfamides et sulfonamides.....	146
II.1.1. Synthèse des <i>N</i> -carboxylsulfamides	146
II.2. Synthèse des sulfamidophosphonates 6a-n et cyclosulfamidophosphonates 7a-d	147
II.3. Mécanisme réactionnel général proposé.....	150

TABLE DES MATIÈRES

II.4. Étude spectrale.....	151
II.5. Partie expérimentale	152
II.5.1. Préparation de carboxysulfamides.....	152
II.5.2. Déprotection des carboxysulfamides.....	153
II.5.3. Synthèse et caractérisations physico-chimiques des molécules α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates 6a-n et cyclosulfamidophosphonates 7a-d	153
Conclusion.....	165

CHAPITRE III

Evaluation biologique

Introduction	166
III.1. Définition de quelques souches bactériennes.....	167
III.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des sulfamidophosphonates synthétisés (6a-n et 7a-d)	168
III.2.1. Principe	169
III.2.2. Matériel biologique	169
III.2.3. Détermination de la zone d'inhibition des produits vis-à-vis des souches bactériennes	170
• Protocole	170
III.2.4. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	171
• Protocole	171
III.2.5. Détermination de la CMB (Concentration Minimale Bactéricide)	172
III.3. Evaluation de l'activité antifongique	172
III.3.1. Les champignons phytopathogènes.....	172
III.3.2. Préparation des produits	172
III.3.3. Préparation du milieu de culture	172
III.3.4. Protocole	173
III.3.5. Evaluation du taux d'inhibition de la croissance mycélienne.....	174

TABLE DES MATIÈRES

III.4. Résultats et discussion.....	174
III.4.1. Evaluation de l'activité antibactérienne des nouveaux composés 6a-n et 7a-d ..	174
• III.4.1.1. Détermination de la zone d'inhibition.....	174
III.1.2. Détermination de la CMI et CMB.....	176
III.4.2. Evaluation de l'activité antifongique des nouveaux composés α - sulfamidophosphonates 6a-n et cyclosulfamidophosphonates 7a-d ..	180
Conclusion.....	182
Conclusion générale	184
Perspectives	186

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Partie 01 : Synthèse des α - aminophosphonates

CHAPITRE I

Étude bibliographique sur les quinoléines et les phosphonates

Figure I.1: Exemples de dérivés de la quinoléine présentant des activités anti-malariques	7
Figure I.2: Quelques dérivés de la 7-trifluorométhylquinoléin-4-substituée.	
Figure I.3: Dérivé quinoléique utilisé comme agent analgésique.	9
Figure I.4: Dérivés quinoléique utilisés comme des agents antimicrobiens.	10
Figure I.5: Dérivés quinoléique utilisés comme des agents antimicrobiens.	10
Figure I.6: Série de chalcones quinoléiques utilisés comme des agents antimicrobiens.	11
Figure I.7: Dérivés quinoléiques possédant une activité anti-inflammatoire.	11
Figure I.8: Dérivés de la 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine.	11
Figure I.9: Dérivé quinoléique possédant un effet anti-inflammatoire.	12
Figure I.10: Les dérivés 4-[(3-diméthylamino)propylamino]nitroquinoléine.	12
Figure I.11: Les dérivés 4-[(3-diméthylamino)propylamino]nitroquinoléine.	13
Figure I.12: Dérivé quinoléique ayant une bonne capacité antivirale.	13
Figure I.13: Thiosemicarbazones-6,7,8-substituées à activités anticancéreuses.	14
Figure I.14: Dérivés quinoléiques possèdent un effet antifongique.	14
Figure I.15: Dérivés quinoléiques qui présentent une activité contre la maladie Parkinson et d'Alzheimer.	14 15
Figure I.16: Dérivés quinoléiques ayant une activité anti-convulsivante.	
Figure I.17: Dérivés quinoléiques utilisés en tant qu'agents cardiovasculaires.	16
Figure I.18: Dérivés quinoléiques l'iodure d'éthyle rouge et le pinacyanol.	17
Figure I.19: Dérivés quinoléiques utilisés en tant qu'agents cardiovasculaires.	17
Figure I.20: Dérivés quinoléiques possédant diverses propriétés pharmacologiques.	18
Figure I.21: Dérivés phtalique quinoléique possédant une activité antiproliférative.	18
Figure I.22: Dérivés quinoléiques utilisés dans le traitement des rhumatismes et des inflammations.	18 19
Figure I.23: Dérivés quinoléiques possèdent une activité antiseptique.	
Figure I.24: Classes de composés organophosphorés.	19

Figure I.25: Structure générale des phosphonates.	28
Figure I.26: Structure chimique de l'acide 2-aminoéthylphosphonique.	29
Figure I.27: Structure des acides α -aminophosphoniques et des acides aminés.	30
Figure I.28: Structure des bisphosphonates.	31
Figure I.29: La structure chimique des nucléosides phosphonates.	31
Figure I.30: La structure des α -hydroxyphosphonates.	31
Figure I.31: La structure des alkyles-phosphonates et des aryles-phosphonates.	32
Figure I.32: La structure générale des polyphosphonates.	32
Figure I.33: Utilisation des phosphonates comme herbicides, insecticides et fongicides.	32
Figure I.34: Structures chimiques de quelques amidophosphonates.	34
Figure I.35: Structures chimiques des cyclopropyl-phosphonates.	34
Figure I.36: Structure chimique de pyrole phosphonate.	35
Figure I.37: Structures chimiques des bis-phosphonate utilisé dans le traitement de l'ostéoporose.	35 37
Figure I.38: L'adéfovirdipivoxil (Hepsera®).	38
Figure I.39: Structures de quelques <i>LIs</i> .	50
CHAPITRE III	
<i>Evaluation biologique</i>	
Figure III.1: Structures moléculaires de quelques antioxydants d'origine naturelle.	96
Figure III.2: Structures moléculaires de quelques antioxydants d'origine synthétique.	96
Figure III.3: Structure chimique de l'acide 2,2-azinobis(3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique) (ABTS).	100 107
Figure III.4: Structure chimique du radical galvinoxyl.	108
Figure III.5: Inhibiteurs de l'AChE.	

Figure III.6: Courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.	113
Figure III.7: Résultats de l'activité anti-oxydante par la méthode du piégeage du radical DPPH	114
Figure III.8: Résultats du test DPPH sur microplaque.	114
Figure III.9: Résultats du test ABTS sur microplaque.	115
Figure III.10: Courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.	115
Figure III.11: Résultats de l'activité anti-oxydante par la méthode de piégeage du radical ABTS.	116
Figure III.12: Courbe de d'absorbance en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.	117
Figure III.13: Représentation des résultats obtenus du test CUPRAC des différentes molécules synthétisées vis-à-vis les standards.	118
Figure III.14: Résultats du test CUPRAC sur microplaque.	118
Figure III.15: Courbe de d'absorbance en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.	119
Figure III.16: Présentation photographique de réduction de Fer en présence de nos molécules sur microplaque.	120
Figure III.17: Représentation des résultats obtenus de l'activité réductrice des différentes molécules synthétisés vis-à-vis les standards.	120
Figure III.18: Variation d'absorbance en fonction de la concentration des standards BHT et du BHA en utilisant le test de phenanthroline.	121
Figure III.19: Histogramme des valeurs des $A_{0,5}$ calculées pour les dérivés étudiés et les standards.	122
Figure III.20: Résultats du test phenanthroline sur microplaque.	123
Figure III.21: Résultats du test β -carotène sur microplaque.	123
Figure III.22: Variation du pourcentage d'inhibition du test β -carotène en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.	124
Figure III.23: Histogramme des valeurs des CI_{50} calculées pour les dérivés étudiés et les standards.	125
Figure III.24: Variation du pourcentage d'inhibition du radical galvinoxyl en fonction de la concentration des standards BHT et du BHA.	126

Figure III.25: Histogramme des valeurs des CI_{50} des molécules synthétisées et des standards.	126
Figure III.26: Résultats du test GOR sur microplaque.	127
Figure III.27: Variation du pourcentage d'inhibition du radical OH en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.	127
Figure III.28: Histogramme des valeurs des CI_{50} des molécules synthétisées et des standards.	128
Figure III.29: Résultats du test piégeage du radicale OH sur microplaque.	129
Figure III.30: Représentation des résultats obtenus de l'activité anti-cholinestérase (AChE, BuChE) des différentes molécules synthétisées vis-à-vis le standard.	131
Figure III.31: Dérives de tacrin-8-hydroxyquinoléine et de 1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2,2,4-trione oximes.	132
Partie 02 : Synthèse des α- sulfamidophosphonates	
CHAPITRE I	
<i>Étude bibliographique sur les sulfamides / sulfonamides et cyclosulfamides</i>	
Figure I.1: Structures chimiques de composés contenant le motif sulfonamide ou sulfamide.	134
Figure I.2: Structures chimiques des composés contenant le motif phosphonate et sulfamide.	136
Figure I.3: Structures des sulfamides et sulfonamides utilisés en clinique.	137
Figure I.4: Structures des sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique.	138
Figure I.5: Structures des sulfamides ayant une activité antibactérienne.	139
Figure I.6: Structures des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfamide ou sulfonamide.	140
Figure I.7: Structure des inhibiteurs de la sérine protéase.	145
Figure I.8: Structures des cyclosulfamides inhibiteurs enzymatiques.	145
Figure II.6: Spectre RMN 1H du composé 7c.	154
Figure II.7: Spectre RMN ^{13}C du composé 6c.	155
Figure II.8: Spectre RMN ^{31}P du composé 6c.	157

CHAPITRE III

Evaluation biologique

Figure III.1: Préparation de la PDA.	177
Figure III.4: Comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) des produits synthétisés avec le standard sulfaméthoxazole vis-à-vis des six souches bactériennes.	189
Figure III.5: Photos de <i>Fusarium oxysporum</i> . F. sp. <i>lycopersici</i> sur boîte de Pétri au septième jour d'incubation en fonction de la concentration du composé 6i.	191

LISTE DES SCHÉMAS

LISTE DES SCHEMAS

Partie 01 : Synthèse des α - aminophosphonates

CHAPITRE I

Étude bibliographique sur les quinoléines et les phosphonates

Schéma I.1: Développement de l'acide nalidixique comme nouveau antibactérien.	20
Schéma I.2: Diverses réactions de synthèse des dérivés quinoléique.	
Schéma I.3: Synthèse de l'acide 2-phényl-quinoléin-4-carboxylique selon une RMC.	21
Schéma I.4: Synthèse des dérivés de l'acide 2-phényl-quinoléin-4-carboxylique.	22
Schéma I.5: Synthèse des dérivés de quinoléines-2,3,4-trisubstituées.	22
Schéma I.6: Synthèse de la 2-phényl-quinoléine.	22
Schéma I.7: Synthèse de la 3,4-diméthyl-quinoléine-2-one.	23
Schéma I.8: Synthèse de quinoléines possédant des fonctions hydroxyle ou ester.	23
Schéma I.9: Synthèse des dérivés de quinoléine à partir le noyau indolique.	23
Schéma I.10: Synthèse des dérivés de quinoléine selon la réaction de Meth-Cohn.	24
Schéma I.11: Synthèse des dérivés de quinoléine selon Boston et coll.	25
Schéma I.12: Synthèse de quinoléines-2,3,4-trisubstituées.	25
Schéma I.13: Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-méthoxyméthylquinoléine.	26
Schéma I.14: Différentes méthodes d'accès aux dérivés de la quinoléine.	26
Schéma I.15: Le mécanisme réactionnel expliquant Réaction de Michaelis-Arbuzov.	27
Schéma I.16: La réaction d'Abramov et Pudovik.	37
Schéma I.17: Hydrophosphonylation des imines.	38
Schéma I.18: Pudovik par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique à cinq chaînons.	39
Schéma I.19: Réaction de Kabachnik-Fields.	40
Schéma I.20: Le mécanisme réactionnel de la réaction de kabachnik-Fields.	41
Schéma I.21: Propositions de mécanismes de la réaction de kabachnik-Fields.	41
Schéma I.22: Synthèse d' α -aminophosphonates à partir de l'aldehyde d'aryl.	42
Schéma I.23: α -Aminophosphonates de ketimines.	42
Schéma I.24: L'acide [(2R,3S)-3-méthyloxiran-2-yl]phosphonique (Fosfocine®).	43
Schéma I.25: Réaction de Kabachnik-Fields à l'aide du perchlorate de lithium.	43

Schéma I.26: Réaction de Kabachnik-Fields utilisant le perchlorate de magnésium.	43
Schéma I.27: Réaction de Kabachnik-Fields utilisant $\text{SbCl}_3 / \text{Al}_2\text{O}_3$.	44
Schéma I.28: Synthèse d' α -aminophosphonates sous ultrasons.	44
Schéma I.29: Les acides α -aminophosphoniques synthétisés par Hellal et <i>al.</i>	45
Schéma I.30: La stratégie de synthèse des esters α -aminophosphonates en utilisant les acides naturels comme catalyseurs.	45
Schéma I.31: Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés de cétones assistés par micro-ondes.	46
Schéma I.32: Synthèse des α -aminophosphonates en présence du $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.	46
Schéma I.33: Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés d'aldéhydes assistés par micro-ondes.	47
Schéma I.34: Synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates sous ultrasons.	47
Schéma I.35: Synthèse d' α -aminophosphonates assistée par ultrasons en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.	48
Schéma I.36: Réaction d'échange de l'anion.	50
CHAPITRE II	
<i>Résultats et discussion</i>	
Schéma II.1: Synthèse des dérivés d'acétanilides.	53
Schéma II.2: Synthèse des dérivés de quinoléine selon la réaction de Meth-Cohn.	55
Schéma II.3: Synthèse des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde.	56
Schéma II.4: Mécanisme de préparation du réactif de Vilsmeier-Haack	56
Schéma II.5: Mécanisme réactionnel de la formation de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde.	56
Schéma II.6: Synthèse des 3-formyl-2-quinolones dérivés du 2-chloro-quinoléin-3-carbaldéhyde.	58
Schéma II.7: Synthèse des α -aminophosphonates sous ultrasons.	63
CHAPITRE III	
<i>Evaluation biologique</i>	
Schéma III.1: Transformation du radical DPPH \cdot en DPPHH.	98
Schéma III.2: Formation et piégeage du radical ABTS $^{*+}$ par un antioxydant.	100
Schéma III.3: Réduction du complexe chromogène de Cu^{+2} -Nc.	102

Schéma III.4: Réaction de réduction de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ par un antioxydant.	102
Schéma III.5: La chélation de Fe^{2+} avec la phenantroline.	106
Schéma III.6: Synthèse d'hexahydropyrimido [5,4-c]quinolin-2,5-dione.	110
Schéma III.7: Le test d'Ellman avec l'AChE et la BuChE.	111
Partie 02 : Synthèse des α- sulfamidophosphonates	
CHAPITRE I	
<i>Étude bibliographique sur les sulfamides / sulfonamides et cyclosulfamides</i>	
Schéma I.1: Synthèse de sulfamide à partir d' α -aminoester.	140
Schéma I.2: Synthèse de sulfamide dérivé de triazole à partir d'un acide aminé.	141
Schéma I.3: Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'aniline.	141
Schéma I.4: Synthèse de N-(2-aminocyclohexyl)-N'-[3,5-trifluorométhyl phényl] sulfamide.	142
Schéma I.5: Synthèse de sulfamides et N-acylsulfamides à partir de l'ICS.	142
Schéma I.6: Synthèse des analogues des carbamate sulfamides.	143
Schéma I.7: Synthèse des cyclosulfamides à partir d'éthyldiamine.	144
Schéma I.8: Synthèse de thiadiazolidines-N, N'-substitués.	145
Schéma I.9: Synthèse de quelques dérivés de thiadiazolidines -1,1- dioxyde.	145
Schéma I.10: Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidines-1,1-dioxyde à partir d'aziridine.	145
CHAPITRE II	
<i>Résultats et discussion</i>	
Schéma II.1: Synthèse des nouveaux composés sulfamidophosphonates/ sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates.	146
Schéma II.2: Synthèse de N-carboxysulfamides.	147
Schéma II.3: Déprotection de N-Boc dans l'eau.	148
Schéma II.4: Synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonate/ sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonate assistée par ultrason.	149
Schéma II.5: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des α -sulfamidophosphonates.	152
Schéma II.6: Mécanisme réactionnel proposé pour la cyclisation et la formation des cyclo-sulfamidophosphonates.	152

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Partie 01 : Synthèse des α -aminophosphonates

Tableau II.1: Les propriétés physiques et les rendements des dérivés d'acétanilides.	54
Tableau II.2: Les propriétés physiques et les rendements des dérivés de 2-chloro-3-formyl-quinoléine.	57
Tableau II.3: Les propriétés physiques et les rendements des dérivés de 3-formyl-2-quinolones.	58
Tableau II.4: Optimisation des conditions réactionnelles.	61
Table II.5: Effet de <i>LI</i> [TEAA] sur le rendement des composés 4a,b,c.	63
Table II.6: Synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates assistée sous ultrasons.	64
Tableau II.7: Caractéristiques physico-chimiques des acétanilides obtenus.	71
Tableau II.8: Caractéristiques physico-chimiques de quinolones obtenues.	74
Tableau II.9 : Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus.	76
Tableau III.1: Quelques exemples des antioxydants endogènes et exogènes.	94
Tableau III.2: Concentration d'inhibition (CI_{50}) des produits et des standards en utilisant le test DPPH.	113
Tableau III.3: Pouvoir d'inhibition CI_{50} des produits et des standards en utilisant le test ABTS.	115
Tableau III.4: Les valeurs des $A_{0,5}$ des produits étudiées et des standards en utilisant le test CUPRAC.	117
Tableau III.5: Les valeurs des $A_{0,5}$ des produits étudiés et des standards en utilisant le test FRAP.	121
Tableau III.6: Les valeurs $A_{0,5}$ des produits étudiés et des standards en utilisant le test phenanthroline.	122
Tableau III.7: Pouvoir d'inhibition CI_{50} des produits et des standards en utilisant le test β -carotène.	124
Tableau III.8: Valeurs de CI_{50} des molécules synthétisées et des standards.	127
Tableau III.9: Valeurs de CI_{50} des molécules synthétisées et du standard.	128
Tableau III.10: Résultats de l'Anti-cholinestérase (AChE, BuChE) des molécules synthétisées et du standard.	131

Partie 02 : Synthèse des α - sulfamidophosphonates

Table II.1: Synthèse des composés 6a-n et 7a-d assistée par ultrasons.	149
Tableau II.2: Les caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.	158
Tableau III.1: Diamètres des zones d'inhibition des produits 6a-n et 7a-d vis-à-vis des six souches bactériennes.	181
Table III.2: Les valeurs CMI et CMB des produits 6a-n et 7a-d vis-à-vis des six souches bactériennes.	183
Table III.3: Les résultats de l'activité antifongique des sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate 6a-n et cyclosulfamidophosphonate 7a-d .	186

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Solvants, substituants et composés chimiques</i>	
ABTS	Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
ADP	Adenosine diphosphate
BHA	Butylhydroxyanisole
BHT	Butylhydroxytoluène
Bn	Benzyle
Boc	Tert-butoxycarbone
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPH	2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle
DTHMP	Di-Terbutyl-4-Hydroxy Méthyl Phénol
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyl
LI	Liquide ionique
NBT	Tétrazolium nitrobleu
NDGA	Nordihydroguarétique acide
NDMA	N-Nitrosodiméthylamine
OG	Gallate d'octyle
PG	Propyle gallate
SOD	Superoxyde dismutase
TBHQ	Tertiaire butyle hydroquinone
TEAA	Triéthylacétate d'ammonium
TEA	Triméthylamine
THBP	Tert-butylhydroperoxyde
THF	Tétrahydrofurane
Ts	Toluène sulfonyl (tosyl)
<i>Chromatographie, spectroscopie et autres abréviations</i>	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCM	Chromatographie sur couche mince
CI₅₀	Concentration inhibitrice à 50 %
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CUPRAC	Cupric reducing antioxidant capacity “capacité anti-oxydante de la réduction du cuivre”.
DROs	Dérivés réactifs de l’oxygène.
ERO	Espèces réactives oxygénées.
FRAP	Pouvoir antioxydant de la réduction du fer
RMC	Réactions à multi-composants
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
T.a	Température ambiante
VHC	Virus de l’hépatite C
VIH	Virus de l’immunodéficience humaine
))))	Irradiation ultrasonore

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'apparition des nouvelles maladies et la résistance développée par certains agents pathogènes représentent des moyens très efficaces pour la recherche scientifique. Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation de molécules à usage thérapeutique constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs. De nos jours, l'avancement de la science repose essentiellement sur plusieurs activités de recherche. L'intérêt que présentent les molécules contenant des noyaux hétérocycliques, résulte du fait que ces molécules constituent le squelette de base, pour une grande variété de composés d'intérêts chimique, biologique, pharmacologique et industriel.^{1,2,3} Certains dérivés naturels comme les dérivés de la quinoléine affichent un intérêt remarquable en synthèse organique. Le motif quinoléique se retrouve dans les structures de nombreux produits naturels dont la plupart possèdent des propriétés physiologiques et biologiques fort intéressantes.⁴

Les hétérocycles de la famille des quinoléines sont parmi les divisions classiques de la chimie organique qui se développe le plus rapidement. Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de nouveaux composés. Ainsi, l'introduction de nouveaux groupements fonctionnels hétérocycliques dans des structures quinoléiques, par exemple, a permis la préparation d'une large variété de composés. L'intérêt porté à cette famille émane de leurs nombreuses propriétés biologiques,⁵ leurs activités, qu'ils soient naturels^{6,7} ou synthétiques,^{8,9}

¹ I. W. Southon Buckingham J. Chapman Hall, New York. **1989**.

² K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

³ H. Komeilizadeh, *Iranian J. Pharm. Res.* **2006**, 4, 229.

⁴ (a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 605. (b) M. Balasubramanian, J.G. Keay, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E.F.V. Scriven, Eds. Pergamon Press: Oxford. **1996**, 5, 245. (c) F.S. Yates, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. A. R. Katritzky, C.W. Rees, Eds. Pergamon Press: Oxford, UK. **1984**, 2, 511. (d) S. Catoen-Chackal, M. Facompre, R. Houssin, N. Pommery, J. F. Goossens, P. Colson, C. Bailly, J. P. Henichart, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3665. (e) M. T. Vazquez, M. Romero, M.D. Pujol, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 949. (f) Y. L. Chen, I. L. Chen, C. M. Lu, C. C. Tzeng, L. T. Tsao, J. P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 387.

⁵ P. K. Desai, P. Desai, D. Machhi, C. M. Desai, D. Patel, *Indian J. Chem. Sect. B*, **1996**, 35, 871

⁶ X. M. Cheng, C. Lee, S. Klutchko, T. Winters, E. E. Reynolds, K. M. Welch, M.A. Flynn, A.M. Doherty, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 6, 2999.

⁷ M. Anzini, A. Cappelli, S. Vomero, G. Giorgi, T. Langer, M. Hamon, N. Merahi, B. M. Emerit, A. Cagnotto, M. Skorupska, T. Mennini, J.C. Pinto, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2692.

⁸ G. A. M. Giardina, H. M. Sarau, C. Farina, A. D. Medhurst, M. Grugni, L. F. Raveglia, D. B. Schmidt, R. Rigolio, M. Luttmann, V. Vecchiotti, D. W. P. Hay, *J. Med. Chem.* **1997**, 50, 1794.

⁹ R. G. Van Inwegen, A. Khandwala, R. Gordon, P. Sonnino, S. Coutts, S.J. Jolly, *Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, 24, 117.

¹⁰ sont avérées depuis longtemps. Les dérivés de la quinoléine ont été largement étudiés dans différents domaines de la chimie,¹¹ y compris les industries chimiques et pharmaceutiques.¹²¹³ Il est à noter que les dérivés de ce type d'hétérocycle présentent plusieurs sites réactionnels, leur conférant une grande réactivité,¹⁴ faisant de ceux-ci d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés biologiques, relatives au traitement de la malaria,¹⁵ des maladies cardiovasculaires,¹⁶ antifongiques,¹⁷ antibiotiques,¹⁸ anti-tumorales,¹⁹ anti-inflammatoire.²⁰ Ils sont également utilisés contre des microorganismes pathogènes, en particulier contre des microbes résistants²¹ et comme des inhibiteurs de corrosion.²²

D'autre part, le phosphore est l'un des principaux éléments de l'écorce terrestre (environ 0.1%) découvert par H. Brand en 1669.²³ Le champ d'application des composés organophosphorés est très large, il couvre des domaines allant de la synthèse des pesticides et des insecticides, en passant par des produits agrochimiques jusqu'en pharmacie et en médecine. De nombreuses recherches ont ainsi été consacrées à la préparation et à l'étude biologique de structures comportant un motif phosphoré. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce type de composés et plus particulièrement aux α -aminophosphonates et leurs

¹⁰ J. Y. Gauthier, T. Jones, E. Champion, L. Charette, R. Dehaven, A.W. Ford- Hutchinson, K. Hoogsteen, A. Lord, P. Masson, H. Piechuta, S. S. Pong, J. P. Springer, M. Therien, R. Zamboni, R. N. Young, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2841.

¹¹ R. J. Iffe, T. H. Brown, D. J. Keeling, C. A. Leach, M. L. Meeson, M. E. Parsons, D. R. Reavill, C. J. Theobald, K. Wiggall, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3413.

¹² (a) S. F. Chen, L. M. Papp, R. J. Ardecky, G. V. Rao, D. P. Hesson, M. Forbes, D.L. Desxter, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, 40, 709. (b) A. Zeevi, G. Z. Yao, R. Venkataramanan, R. J. Duquesnoy, S. Todo, J. J. Fung, T.E. Starzl, *Transplant. Proc.* **1993**, 25, 781.

¹³ J. H. Musser, U. R. Chakraborty, S. Sciortino, R. J. Gordon, A. Khandawala, E.S. Neiss, T. P. Pruss, R. Van Inwegen, I. Weinryb, S.M. Coutts, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 96.

¹⁴ (a) A. K. Aggarwal, S.A. Jenekhe, *Macromolecules.* **1991**, 24, 6806. (b) X. Zhang, A. S. Shetty, S.A. Jenekhe, *Macromolecules.* **1999**, 32, 7422.(c) S. A. Jenekhe, L. Lu, M.M. Alam, *Macromolecules.* **2001**, 34, 7315.

¹⁵ A. N. Boa, S. P. Canavan, P. R. Hirst, C. Ramsey, A. M. Stead, G. A. McConkey, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1945-1967.

¹⁶ S. Sabatini, F. Gosetto, N. Iraci, M. L. Barreca, S. Massari, L. Sancineto, G. Manfroni, O. Tabarrini, M. Dimovska, G.W. Kaatz, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4975-4989.

¹⁷ A. Korolhovas, J. H. Burckhalthre "Essentials of medicinal chemistry", éd. WileyInterscience Pub. New york, **1983**, 404.

¹⁸ a) C. Challa, J. Ravindran, M. Konai, S. Varughese, J. Jacob, B. Kumar, J. Haldar, R.S. Lankalapalli, *ACS. Omega.* **2017**, 2, 5187-5195. (b) N. Dolan, D.P. Gavin, A. Eshwika, K. Kavanagh, J. McGinley, J.C. Stephens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 630-635

¹⁹ J. C. Bergh, A. G. Lazovios Somogyi, L. Feher, *Cancer invest.* **1997**, 15, 204.

²⁰ A. Zarghi, R. Ghodsi, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5855-5860.

²¹ R. Khunt, N. Datta, F. Bharmal, A. R. Rarikh, *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, 78, 47.

²² Y. Filali Baba, H. Elmsellem, Y. KandriRodi, H. Steli, F. Ouazzani Chahdi, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, F. El-Hajjaji, B. Hammouti, *Der Pharmacia Lettre.* **2016**, 8, 10, 128-137.

²³ J. F. Lobstein, *Recherches et Observations sur le Phosphore*, La bibliothèque de l'État de Bavière, **1815**.

dérivés. Les α -aminophosphonates occupent une place importante et possèdent des propriétés biologiques et biochimiques diverses et intéressantes : antiviral,²⁴ anti-tumoral²⁵ et agent cytotoxique.²⁶

Dans le domaine pharmaco-chimique, l'introduction d'un atome de soufre au sein d'une structure peut modifier ses propriétés physico-chimiques et son profil pharmacologique. Les sulfonamides, sulfamides et les cyclosulfamides jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules pouvant présenter des propriétés pharmacologiques importantes. Ces dérivés sont utilisés en tant qu'agents diurétiques,²⁷ hypoglycémiques,²⁸ agents antiviraux,²⁹ et comme inhibiteurs de protéase.³⁰ L'attention des chimistes organiciens s'est portée sur la synthèse de composés présentant une combinaison de deux ou plusieurs différents pharmacophores. Dans ce contexte, la présence de deux motifs aminophosphonate et sulfonamide dans la même structure avec le motif quinoléine peut améliorer largement l'activité biologique des composés obtenus et peut aussi générer des propriétés biologiques diverses et très intéressantes.

Présentation du Sujet

Dans cette contribution, il nous a semblé intéressant de mettre au point des méthodes performantes en faisant intervenir quelques principes de la chimie verte (micro-ondes, ultrasons et catalyse) pour la synthèse des α -aminophosphonates, sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates quinoléiques. Le but visé est de développer des protocoles permettant d'affranchir les inconvénients des méthodes classiques.

Cette thèse se divise en deux parties, chacune orientée vers la synthèse de nouvelles molécules bioactives.

²⁴ Y. J. Li, C. Y. Wang, M. Y. Ye, G. Y. Yao, H. S. Wang, *Molecules*. **2015**, 20, 14791.

²⁵ F. Bahrami, F. Panahi, F. Daneshgar, R. Yousefi, M. B. Shahsavani, A. K. Nezhad, *RSC. Adv.* **2016**, 6, 5915.

²⁶ G. V. Shitre, R. S. Bhosale, D. S. Karhale, P. Sujitha, C. G. Kumar, K.V.S. R. Krishna, S. V. Bhosale, *Chem. Biol. Inter.* **2014**, 4, 48.

²⁷ T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.

²⁸ J. Drew, *Science*. **2000**, 287, 1960.

²⁹ A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, C. T. Supuran. *Curr Med Chem.* **2003**, 10, 925-53.

³⁰ H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sodom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. Degraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P. C. Walker, Z. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

❖ La première partie est répartie en trois chapitres et consiste en la synthèse des α -aminophosphonates à base de quinoléine et quinolone et l'évaluation de leurs activités biologiques :

➤ Le premier chapitre concerne la mise au point bibliographique sur l'intérêt biologique et chimique des α -aminophosphonates et des quinoléines ainsi que les différentes méthodes d'accès à ces molécules. Nous décrirons également notre stratégie pour la préparation de différents dérivés d' α -aminophosphonate quinoléique en présence de liquide ionique comme catalyseur.

➤ Le second chapitre résume d'une part, les méthodes principales utilisées lors de la synthèse et la caractérisation des nouveaux composés à base de quinoléine et les protocoles expérimentaux des synthèses réalisées et d'autre part regroupe les résultats expérimentaux et la discussion de synthèse chimique et de caractérisation physicochimique des molécules obtenues.

➤ Pour poser les bases bibliographiques de notre sujet, nous présenterons dans le troisième chapitre un aperçu sur les antioxydants, leurs modes d'action et les différentes activités anti-oxydantes et anti-cholinestérase, ainsi que les résultats de l'étude biologique portés sur l'évaluation de l'activité anti-oxydante et anti-cholinestérase par plusieurs méthodes.

❖ La deuxième partie de notre thèse est consacrée à la synthèse d'une autre série de sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates quinoléiques. Celle-ci est également divisée en trois chapitres :

➤ Le premier chapitre est consacré à une mise au point bibliographique sur les applications chimiques et biologiques et les différentes méthodes de synthèse des sulfamides, sulfonamides et des cyclosulfamides ainsi que leurs réactivités.

➤ Le deuxième chapitre révélera la synthèse et les interprétations des résultats des analyses pour la caractérisation physico-chimique et structurale des nouveaux produits ciblés par le plan de travail de cette thèse.

➤ Dans le dernier chapitre, nous décrirons l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique de tous les nouveaux produits synthétisés lors de la deuxième partie de cette thèse.

❖ Le manuscrit est encadré par une introduction générale sur la synthèse et l'intérêt pharmacologique des α -aminophosphonates et des quinoléines et de leurs comportements multidisciplinaires.

❖ En dernier lieu, cette thèse est couronnée par une conclusion générale et des perspectives envisagées qui résument les résultats importants mis en évidence et l'horizon des applications prometteuses attendues.

PARTIE 01

SYNTHÈSE DES α -

AMINOPHOSPHONATES

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES

QUINOLÉINES ET LES

PHOSPHONATES:

➤ ***ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE***

➤ ***SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ***

Introduction

L'apparition de nouvelles maladies et la résistance développée par certains agents pathogènes représentent un atout essentiel pour entamer une recherche scientifique. Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation de molécules à usage thérapeutique constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs.

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles³¹. D'autres ont trouvé leur application dans divers domaines comme: herbicides³², colorants, anti-malariques³³ etc. Nous nous sommes donc penchés sur la préparation de molécules ayant comme élément principal la quinoléine.

D'autre part, les dérivés d' α -aminophosphonate présentent un intérêt remarquable aussi bien du point de vue de leur synthèse organique que de leur activité biologique. En effet, certains de ces composés ont trouvé une large utilisation dans le domaine médical comme bactéricides, antibiotiques, antalgiques et aussi dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses.

L'objectif recherché à travers le travail entrepris, est la synthèse d'hétérocycles d' α -aminophosphonate possédant un noyau quinolyle *via* la réaction de Kabachnik-Fields en vue d'études ultérieures de leurs activités biologiques.

Dans ce premier chapitre, nous donnerons, en premier lieu, un bref aperçu bibliographique qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléiques et qui sera suivi par un exposé, non exhaustif, des méthodes les plus utilisées pour la génération des quinoléines et plus particulièrement les dérivés de 2-chloro-3-formyl quinoléine et de 3-formyl-2-oxo-quinoléine, partenaires-clés dans la réaction de Kabachnik-Fields pour la génération de nouveaux composés d' α -aminophosphonate. En deuxième lieu, des généralités sur les phosphonates seront exposées principalement pour les travaux portant sur leurs applications dans les différents domaines. Ensuite, nous nous intéresserons aux travaux décrits dans la littérature, concernant les différentes méthodes et procédures de synthèse des

³¹ (a) H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Alger. Med.* **2004**, 13, 73. (b) S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, 16, 2, 171-183.

³² M. Schroderet, *Pharmacology*. **1989**, Vol. I, pp. 636-747

³³ (a) R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* », 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 294. (b) G. D. Clayton, F. E. Clayton, « *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Part Toxicology* ». 4th ed. John Wiley & Sons, Inc, New York, **1994**, Vol. II, p. 3394. (c) J. C. Bergh, A. Iazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Feher, *Cancer Invest.* **1997**, 15, 204.

phosphonates et de leurs dérivés, ainsi que des généralités sur la réaction de Kabachnik-Fields et les liquides ioniques qui peuvent être utilisés comme catalyseurs et / ou solvants dans cette réaction.

I.1. Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques

Les quinoléines sont des alcaloïdes d'origine végétale dont l'extraction en faibles quantités ne suffit plus à la demande, de ce fait, il est apparu nécessaire de les synthétiser chimiquement par différentes méthodes. Une grande variété de structures quinoléiques révélant des activités pharmacologiques diverses a été obtenue.

I.1.1. Activité anti-malarique

Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de millions de morts chaque année.^{34 35} *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les parasites les plus meurtriers de la malaria humaine³⁶. Les dérivés quinoléiques présentent depuis longtemps des activités anti-malariques intéressantes^{37 38}.

Nous présentons quelques exemples de composés utilisés comme agents anti-malariques : la quinine (1), la chloroquine (2), méfloquine (3) et la quinidine (4)³⁹ (Figure I.1).

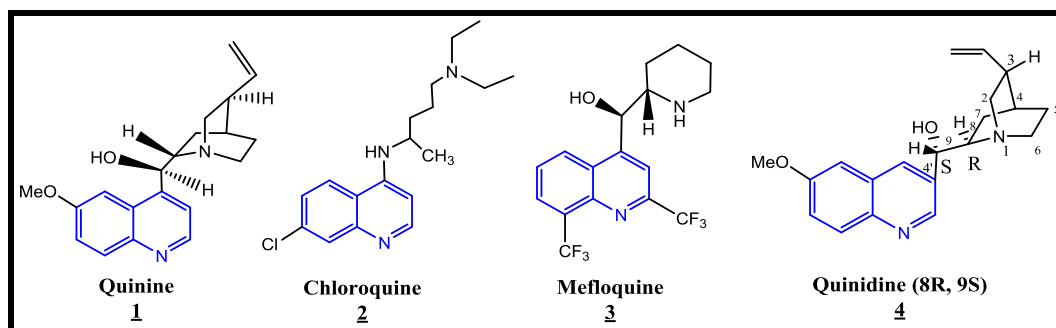


Figure I.1: Exemples de dérivés de la quinoléine présentant des activités anti-malariques.

La quinine, est le plus ancien et le plus connu des dérivés de la quinoléine, isolée de l'écorce de *Quinquina*. Son utilisation comme remède traditionnel contre la malaria depuis

³⁴ J. G. Breman, *J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, 64, 1.

³⁵ R. N. Snow, M. Craig, U. Deichmann, K. Marsh, *Bull. World Health Organ.* **1999**, 77, 624.

³⁶ *Control of Tropical Diseases (CTD): Malaria Control*; World Health Organisation Office of Information: Geneva, Switzerland, **1995**.

³⁷ A. B. Battersby, B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3526.

³⁸ F. E. Halin, *Ed. Antibiotics. Springer-Verlag, New York*, **1979**, 5, 353.

³⁹ J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malar. J.* **2011**, 10, 144.

1638^{40 41} représente un grand pas dans l'histoire des antiparasites. Sous forme de chlorhydrate, elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme.

Pour sa disponibilité, sa bonne efficacité et sa faible toxicité, durant quelques années, la chloroquine a été utilisée comme un bon remède anti-malarique⁴². La quinine est également utilisée comme vasodilatateur coronarien⁴³.

Par ailleurs, l'activité de la chloroquine et autres dérivés analogues a diminué à cause du développement de résistance de parasites de la malaria⁴⁴. Pour cette raison, la découverte de nouveaux agents anti-malariques efficaces et peu toxiques constitue un autre défi pour les chimistes⁴⁵.

La quinidine, énantiomère de la quinine, est une substance anti-arythmique et un régulateur du rythme cardiaque. Elle a pour effet de freiner l'entrée du sodium dans la cellule et de réduire par conséquent, la vitesse de dépolarisation cellulaire. Le sulfate de quinidine étant employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie⁴⁶.

Plus récemment, divers amino-quinoléines antipaludéens^{47 48 49 50} ont été développées et sont donc actifs contre les parasites du paludisme et qui ont la capacité de ne montrer aucun signe ou symptôme d'une maladie contractée auparavant.

I.1.2. Activité analgésique

⁴⁰ A. B. Battersby, B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3526.

⁴¹ F. E. Halin, *Ed. Antibiotics. Springer-Verlag, New York*, **1979**, 5, 353.

⁴² N. Whit, *J. Br. Med. Bull.* **1998**, 54, 703.

⁴³ (a) W. Solomon, « *The Chemistry of Alkaloids* », Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, p. 301. (b) A. Korolhovas, J. H. Burckhaultre, « *Essentials of Medicinal Chemistry* », Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1983**, p. 404. (c) J. J. Wade, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 941. (d) F. Dorvault, « *L'officine* », XXI^e Edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1331.

⁴⁴ N. Whit, *J. Br. Med. Bull.* **1998**, 54, 703.

⁴⁵ (a) J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem.Int. Ed.* **2003**, 42, 251. (b) M. Fredrich, J. M. Angenot, P. De Mol, *Curr.Med. Chem.* **2002**, 9, 1435.

⁴⁶ N. L. Allinger, M. P. Cava, Don C. De Jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. A. Stevens, « *Chimie Organique* », Edscience/ McGraw- Hill, **1975**, p. 774.

⁴⁷ A. Kumar, K. Srivastava, S. R. Kumar, S. K. Puri, P. M. S. Chauhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6530-6533.

⁴⁸ H. Shiraki, M. P. Kozar, V. Melendez, T. H. Hudson, C. Ohrt, A. J. Magill and A. J. Lin, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 131-142.

⁴⁹ F. E. Sáenz, T. Mutka, K. Udenze, A. M. J. Oduola, D. E. Kylea, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 4685-4692.

⁵⁰ J. L. Vennerstrom, E. O. Nuzum, R. E. Miller, A. Dorn, L. Gerena, P. A. Dande, W. Y. Ellis, R. G. Ridley and W. K. Milhous, *Antimicrob Agents Chemother.* **1999**, 43, 598-602.

Des études récentes ont montré que les dérivés de la 7-trifluorométhylquinoléin-4-substituée, synthétisés par Abadi et *al.*⁵¹ se sont révélés avoir une bonne activité analgésique. L'activité est attribuée à leurs propriétés de libération de l'oxyde nitrique (**Figure I.2**).

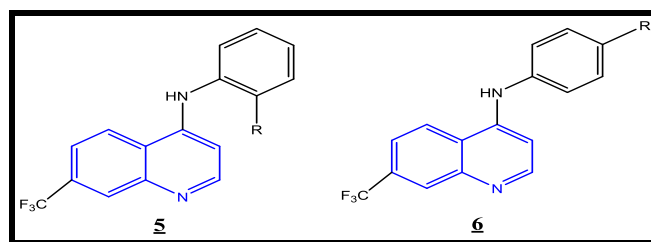


Figure I.2 : Quelques dérivés de la 7-trifluorométhylquinoléin-4-substituée.

De plus, Gomtsyan et *al.*⁵² ont développé un agent analgésique contenant le noyau quinoléine dont l'activité était attribuée à son antagonisme aux récepteurs Vanilloïdes.

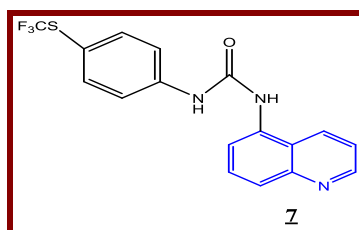


Figure I.3 : Dérivé quinoléique utilisé comme agent analgésique.

I.1.3. Activité antibactérienne

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles⁵³.

De nombreux agents antibactériens à base de la quinoléine ont été rapportés dans la littérature, notamment les quinolones possédant une fonction carboxylique en position 3^{54 55}, telles que :

⁵¹ A. H. Abadi, G. H. Hegazy, A. A. E., Zaher, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5759-5765.

⁵² A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. G. Schmidt, G. Z. Zheng, P. J. Perner, S. Didomenico, J. R. Koenig, S. Turner, T. Jinkerson, I. Drizin, S. M. Hannick, B. S. Macri, H. A. McDonald, P. Honore, C. T. Wismer, K. C. Marsh, J. Wetter, K. D. Stewart, T. Oie, M. F. Jarvis, C. S. Surowy, C. R. Faltynek, C. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 744-752.

⁵³ C. Spinorin. *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 60.

⁵⁴ (a) M. Reuman, G. Y. Leshner, Kirk-Othmer. *En Cyc.* **1992**, 22, 854. (b) D. T. W. Chn, *Drugs Fut.* **1992**, 17, 1101. (c) J. R. Prous, *Ed. The Year's Drug News, Prous Science, Spain*, **1994**, 215. (d) N. Von Ronsenste, D. Adam, *Drugs*, **1994**, 47, 872.

⁵⁵ (a) G. Y. Leshner, M. D. Gruett, *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 7953. (b) D. F. Mc Donald, H. B. Short, *Antimicrob. Agent. Chemother.* **1964**, 628. (c) R. Mannhold, *Drugs. Future.* **1986**, 11, 89.

la norfloxacin⁵⁶ et la lomofloxacin⁵⁷ qui présentent une excellente efficacité anti pathogène^{58 59}.

La croissance régulière des résistances bactériennes envers les médicaments existants, pose un grand problème en anti-bactériothérapie et nécessite la recherche d'une nouvelle classe d'agents antibactériens. Dans ce contexte Narender et coll⁶⁰ ont synthétisé trois nouvelles séries de dérivés multisubstitués quinoléiques (**8**, **9**, **10**) représentées ci-dessous (**Figure I.4**), en appliquant la réaction de Baylis-Hillman. Les activités antimicrobiennes et antifongiques des trois séries ont été étudiées, *in vitro*, vis-à-vis de *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphericus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes* et *Chromobacterium violaceum* et vis-à-vis de *Aspergillus niger*, *Chrysosporium tropicum* et *Rhizopus oryzae*, et les résultats obtenus montrent la présence d'une activité bonne à modérée. Plusieurs dérivés du 8-hydroxyquinoléine possèdent des propriétés antibactériennes,⁶¹ comme le chloroquinaldol (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol),⁶² par exemple. Le plus connu de ces dérivés est lenibiol, (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires.⁶³

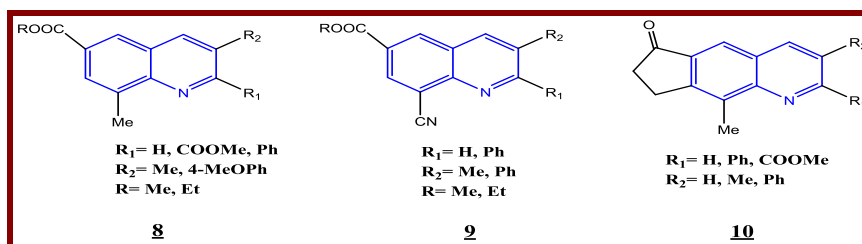


Figure I.4 : Dérivés quinoléiques utilisés comme des agents antimicrobiens.

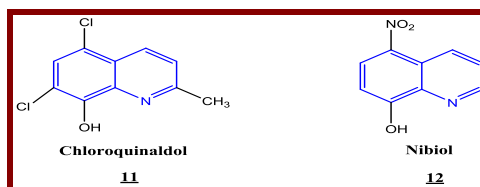


Figure I.5 : Dérivés quinoléiques utilisés comme des agents antimicrobiens.

⁵⁶ R. C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.* **1984**, 22, 117.

⁵⁷ C. Spinorin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.

⁵⁸ (a) M. Reuman, G.Y. Leshner, Kirk-Othmer. *En Cyc.* **1992**, 22, 854. (b) D. T. W. Chn, *Drugs Fut.* **1992**, 17, 1101. (c) J. R. Prous, *Ed. The Year's Drug News, Prous Science, Spain*, **1994**, 215. (d) N. Von Ronsenste, D. adam, *Drugs.* **1994**, 47, 872.

⁵⁹ (a) G. Y. Leshner, M. D. Gruett, *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 7953. (b) D. F. Mc Donald, H.B. Short, *Antimicrob. Agent. Chemother.* **1964**, 628. (c) R. Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.

⁶⁰ P. Narender, U. Srinivas, M. Ravinder, B. AnandaRao, C. Ramesh, K. Harakishore, B. Gangadasu, U.S. N. Murthy, V. JayathirthaRaoa; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4600.

⁶¹ F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1017.

⁶² F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 316.

⁶³ F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 346.

Une série de chalcones quinoléiques originales (**13a-d**) (**Figure I.6**) a été rapportée, dont certains dérivés ont montré une activité antibactérienne sur certaines souches telles l'*Escherichia coli*, le *K. Pneumoniae* et le *Staphylococcus aureus*.⁶⁴

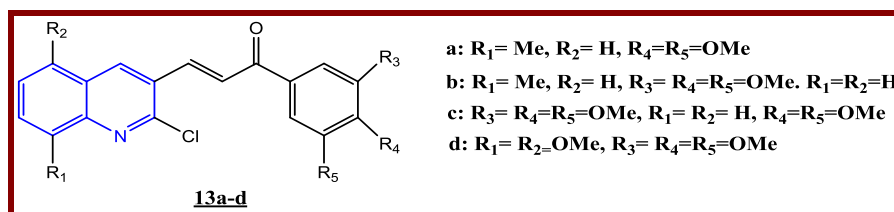


Figure I.6: Série de chalcones quinoléiques utilisés comme des agents antimicrobiens.

Depuis longtemps les quinoléines sont utilisées comme bactéricides, car elles pénètrent dans le cytoplasme bactérien par diffusion et inhibent l'ADN-gyrase en formant un complexe ternaire ADN-gyrase-quinolone. Il s'ensuit une inhibition rapide de la synthèse de l'ADN suivie par la mort de la bactérie.⁶⁵

I.1.4. Activité anti-inflammatoire

Récemment, une évaluation biologique a été entreprise sur certains dérivés synthétiques de type 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine (**Figure I.7**). Les résultats préliminaires ont montré que quelques-uns (composés représentés ci-dessous (**14a**, **14b**, **15a** et **15b**) possèdent une potentielle activité anti-inflammatoire.⁶⁶

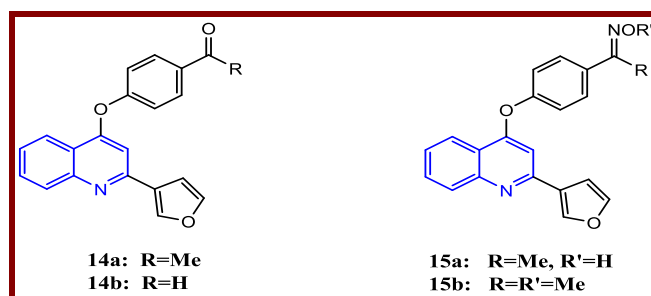


Figure I.7: Dérivés quinoléiques possédant une activité anti-inflammatoire.

Les dérivés de 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine (**Figure I.8**) développés par Chen et al.⁶⁷ réagissent comme des inhibiteurs du lysozyme et de la libération de la β -glucuronidase.

⁶⁴ (a) A. Bouraiou, « *Mémoire de magistère* ». **2004**, Université Mentouri-Constantine. (b) F. Daoud, D. Bahi, « *Mémoire d'ingénieur d'état* ». **2005**, Université Mohamed Boudiaf. M'sila.

⁶⁵ D. Malvy, F. Djossou, R. Vatan, T. H. Piston, G. Etienne, M. Longy-Boursier, M. Le Bras. *Med. Trop.* **2002**, 62, 229.

⁶⁶ Y. L. Chen, Y. L. Zhao, C. M. Lu, C. C. Tzenga, J. P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4373.

⁶⁷ Y. Chen, Y. Zhao, C. Lu, C. Tzeng, J. P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4373-4378.

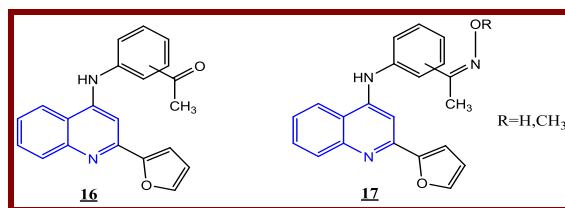


Figure I.8 : Dérivés de la 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine.

Certains travaux, développés par Baba et *al.*⁶⁸ ont décrit un dérivé de la quinoléine (18) (Figure I.9) avec un effet anti-inflammatoire puissant dans le modèle de rat arthrite adjuvant.

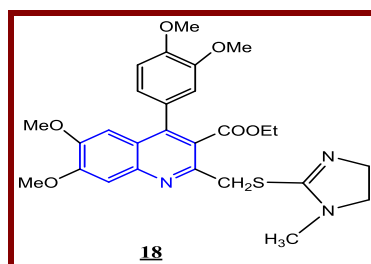


Figure I.9 : Dérivé quinoléique possédant un effet anti-inflammatoire.

I.1.5. Utilisation en chimiothérapie et activité antitumorale

Le cancer constitue l'une des principales causes de décès dans l'ensemble des pays développés puisqu'il représente la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. L'importance du nombre de personnes atteintes par cette maladie constitue un problème majeur de santé publique. Le cancer appartient au groupe des maladies néoplasiques, c'est-à-dire liées à une prolifération cellulaire anormale de type anarchique.

A l'heure actuelle, la **chimiothérapie anticancéreuse**, indispensable pour le traitement des leucémies et des métastases, reste très utilisée grâce à ses indications de plus en plus étendues, les produits dispensables étant également de plus en plus nombreux et performants. L'objectif de cet outil thérapeutique est de traiter le malade par des molécules capables de réduire la prolifération de cellules cancéreuses. Les quinoléines de par leur effet cytotoxique sont de plus en plus utilisées en chimiothérapie anti cancéreuse.⁶⁹

L'activité anti-tumorale des dérivés quinoléiques a été aussi décrite dans la littérature.⁷⁰ Parmi les molécules actives, on peut citer les dérivés 4-[(3-diméthylamino)propylamino]nitroquinoléine.⁷¹

⁶⁸ A. Baba, N. Kawamura, H. Makino, Y. Ohta, S. Taketomi, T. Sohda, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5176-5182.

⁶⁹ Y. Chen, C. Harang, Z. Huang, C. Tseng, *Bioagamic and Med. Chem.* **2006**, 14, 3098.

⁷⁰ G. J. Atwell, B. C. Baguley, W.A. Denny, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 393.

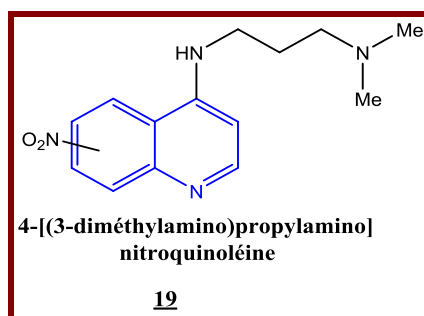


Figure I.10 : Les dérivés 4-[(3-diméthylamino) propylamino] nitroquinoléine.

Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propène-2-one (**Figure I.11**), a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 (ID < 7.5µg/mL).⁷²

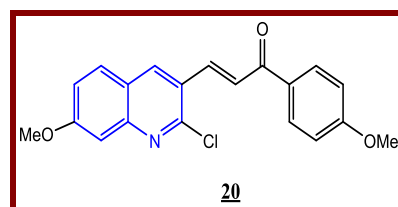


Figure I.11 : Les dérivés 4-[(3-diméthylamino) propylamino] nitroquinoléine.

I.1.6. Activité antivirale

Depuis l'apparition du SIDA associé au HIV (*humanimmunodeficiency virus*), la découverte de nouveaux composés antiviraux est devenue une priorité pour la recherche. Dans ce cadre, il est démontré que le dérivé quinoléique (**21**) représenté ci-dessous possède une bonne capacité d'inhibition de la réplication du virus de sida (HIV-1) dans les cellules infectées chroniquement.⁷³⁷⁴

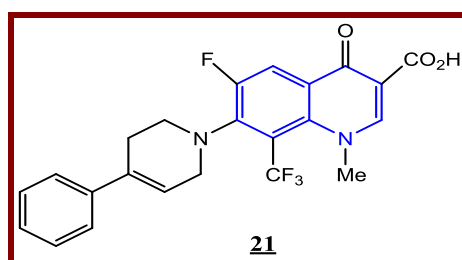


Figure I.12 : Dérivé quinoléique ayant une bonne capacité antivirale.

⁷¹ W. A. Denug, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R. F. Anderson, M. Boyd, G. T. L. Lock, W. R. Wilson, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4832.

⁷² R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 111.

⁷³ M. Baba, *Antimicrob. Agent. Chemether.* **1997**, 41, 1250.

⁷⁴ M. Baba, *Molpharmacol.* **1998**, 53, 1097.

Marganakop et *al.*⁷⁵ ont développé certaines thiosemicarbazones-6,7,8-substituées, dérivés de la 2-chloro-3-formyl-quinoléine, présentant des activités anticancéreuses. Ces composés possèdent un meilleur score de médicament et de valeurs de clogP.

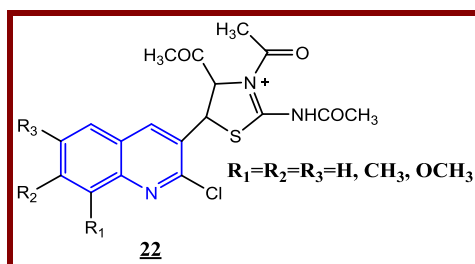


Figure I.13 : Thiosemicarbazones-6,7,8-substituées à activité anticancéreuse.

I.1.7. Activité Antifongique

Certaines tétrahydroquinoléines (**23**) qui ont été synthétisées par Gholap et *al.*⁷⁶ possèdent une bonne activité antifongique contre *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, et les champignons. *Mucor*. Kharkar et *al.*⁷⁷ ont synthétisé quelques dérivés de la quinoléine (**24**) qui présentent de bonnes propriétés antifongiques. Kumar et *al.* ont développé des agents antimycotiques à partir des amines secondaires portant le motif 2-chloroquinoléines (**25**) et ils ont évalué leur activité antifongique contre *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Monascus purpureus* et *A. flavussp.*⁷⁸

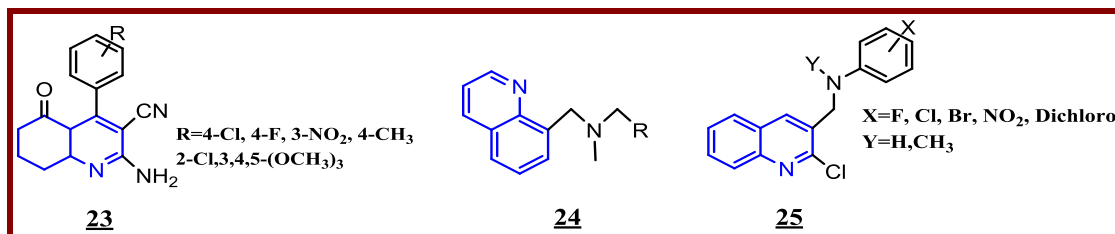


Figure I.14 : Dérivés quinoléiques possèdent un effet antifongique.

I.1.8. Maladie de Parkinson et d'Alzheimer

Ghods et ses collaborateurs⁷⁹ ont synthétisé et évalué un certain nombre de dérivés de 2,3-diarylquinoléine substitués en position 4, portant un groupe méthylsulfonyle en position para du noyau phényle en position 2 comme inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2

⁷⁵ S. B. Marganakop, R. R. Kamble, T. Taj, *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 185-191.

⁷⁶ A. R. Gholap, K. S. Toti, F. Shirazi, R. Kumari, M. K. Bhat, M. V. Deshpande. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6705-6715. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.08.009

⁷⁷ P. S. Kharkar, M. N. Deodhar, V. M. Kulkarni, *Med. Chem. Res.* **2009**, 18, 421-432. DOI: 10.1007/s00044-008-9138-8.

⁷⁸ S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, B. P. Panda. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 1340-1348. DOI: 10.1007/s00044-010-9463-6.

⁷⁹ R. Ghods, A. Zarghi, B. Daraei, M. Hedayati, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 1029-1033.

(COX-2), qui sont importants pour le traitement de la maladie de Parkinson⁸⁰ et de la maladie d'Alzheimer.⁸¹ Les acides carboxyliques favorisent l'interaction des liaisons hydrogènes. Par conséquent, l'acide 2-(4-(méthylsulfonyl) phényl)-3-phénylquinoléin-4-carboxylique (**26**) présentait une puissance et une sélectivité élevées en tant qu'inhibiteur sélectif de la COX-2, tandis que les groupes hydrophobes et volumineux présentaient une puissance et une sélectivité réduite, du fait de l'absence de liaison hydrogène. Bachiller et ses collaborateurs ont mis au point de nouveaux hybrides de tacrine-8-hydroxyquinoléine (**27**) ayant une activité contre la maladie d'Alzheimer.⁸² Tous les dérivés testés présentaient des valeurs de concentration inhibitrice semi-maximale (CI₅₀) comprises dans l'intervalle nanométrique et subnanomolaire (0,5-5,5 nM). La souche II présentait une puissance 700 fois supérieure à celle de la tacrine (**Figure I.15**).

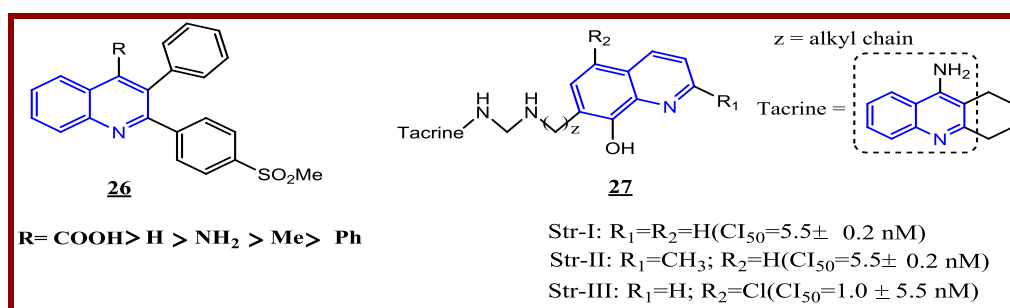


Figure I.15 : Dérivés quinoléiques qui présentent une activité contre la maladie Parkinson et d'Alzheimer.

I.1.9. Maladie d'épilepsie

L'épilepsie est un trouble neurologique chronique caractérisé par des crises récurrentes et non provoquées.⁸³ Il existe une demande persistante pour le développement de nouveaux agents anticonvulsivants car il n'a pas été possible de contrôler tous les types de crises avec les traitements actuellement disponibles.⁸⁴ Ces dernières années, d'innombrables modifications du système cyclique quinoléique ont été rapportées, avec des résultats anticonvulsivants prometteurs. Kumar et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse et l'activité anticonvulsivante *in vivo* du nouveau 2-chloroquinolinyldiazone. L'évaluation de

⁸⁰ W. A. Van Gool, P. S. Aisen, P. Eikelenboom, *J. Neurol.* **2003**, 250, 788-792.

⁸¹ P. S. Aisen, K. A. Schafer, M. Grundman, E. Pfeiffer, M. Sano, K. I. Davis, M. R. Farlow, S. Jin, R. G. Thomas, L. J. Thal, *JAMA*.**2003**, 289, 2819-2826.

⁸² M. I. F. Bachiller, C. Perez, G. C. G. Munoz, S. Conde, M. G. Lopez, M. Villarroja, A. G. Garcia, M. I. R. Franco, *J. Med. Chem.*, **2010**, 39, 4927-4937.

⁸³ R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, H. Cross, C. E. Elger, J. Engel Jr, L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, S. Wiebe, *Epilepsia*. **2014**, 55, 475-482.

⁸⁴ M. M. Goldenberg, *P T*. **2010**, 35, 392-415.

l'activité anticonvulsivante a été réalisée chez la souris selon deux modèles de crise, à savoir, électrochoc maximal (MES) et pentylenetetrazole sous-cutané (scPTZ). Le pentylénététrazole est un agent qui présente une activité en tant que stimulant du système nerveux central⁸⁵ (**Figure I.16**). Les résultats de leur étude ont montré que les groupes attracteurs d'électrons (Cl, Br, F) du cycle benzoyle (**30**) présentaient une bonne activité anticonvulsivante et agissaient longtemps. L'activité anti-convulsivante diminue lorsque des groupes CH₂ ou CH₂O sont introduits entre le groupe carbonyle et le cycle phényle. Le remplacement du cycle phényle dans le composé (**31**) par un groupe amino entraîne la rétention de l'activité anti-convulsivante.

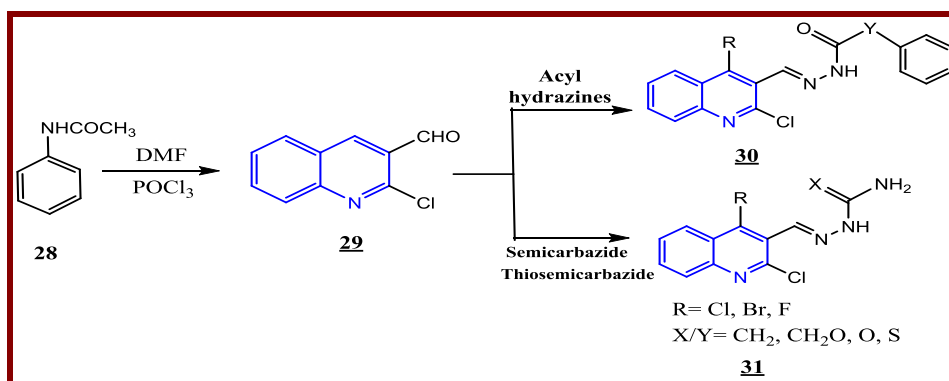


Figure I.16: Dérivés quinoléiques ayant une activité anti-convulsivante.

I.1.10. Activité cardiovasculaire

Diverses modifications chimiques du système cyclique quinoléique ont été tentées avec des résultats positifs et l'obtention de nouveaux composés principaux en tant qu'agents cardiovasculaires potentiels. Lunniss et ses collaborateurs ont développé un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4) (**32**, **33**), utile dans le trouble pulmonaire obstructif chronique (**Figure I.17**).⁸⁶

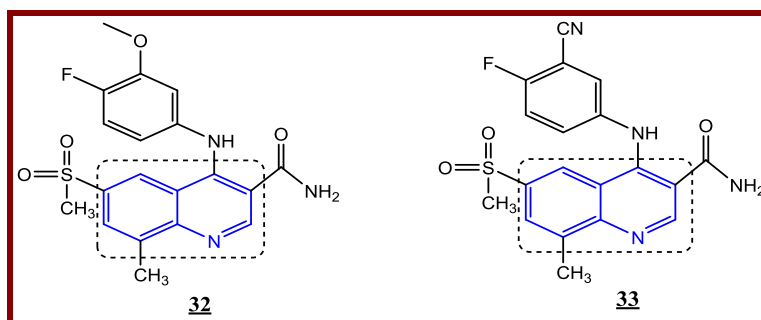


Figure I.17: Dérivés quinoléiques utilisés en tant qu'agents cardiovasculaires.

⁸⁵ S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, R. Kumar and L. Machawal, *Acta. Poloniae. Pharmaceutica*. **2010**, 67, 567-573.

⁸⁶ C. J. Lunniss, A. W. J. Cooper, C. D. Eldred, M. Kranz, M. Lindvall, F. S. Lucas, M. Neu, A. G. S. Preston, L. E. Ranshaw, A. J. Redgrave, J. E. Robinson, T. J. Shipley, Y. E. Solanke, D. O. Somers, J. O. Wiseman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1380-1385.

I.1.11. Autres activités

❖ Les dérivés de la quinoléine sont également utilisés dans le domaine de l'industrie, comme diodes électroluminescentes organiques (OLED) et cellules photovoltaïques, ainsi que comme solvants pour les terpènes et les résines. En outre, les colorants à base de quinoléine tels que l'iodure d'éthyle rouge (34) et le pinacyanol (35), ont été utilisés depuis le début du XIX^{ème} siècle dans des plaques photographiques⁸⁷ (Figure I.18).

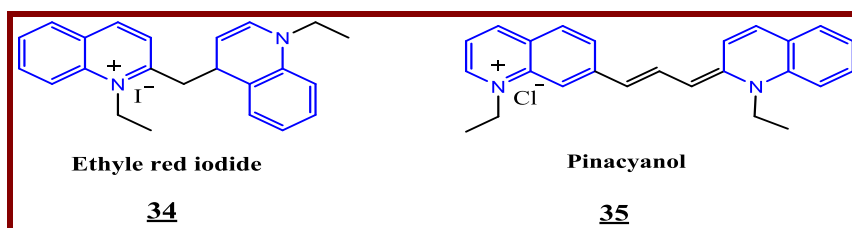


Figure I.18: Dérivés quinoléiques l'iodure d'éthyle rouge et le pinacyanol.

❖ La 8-hydroxyquinoléine (36) et ses dérivés, sont des composés amoebicides de contact, utilisés également comme désinfectants intestinaux en cas de dysenterie à *Shigella*.⁸⁸ Pour les maladies psychiques, la pepiqualine (37) est utilisée comme anxiolytique⁸⁹, et la quipazine (38) comme antidépresseur⁹⁰ (Figure I.19).

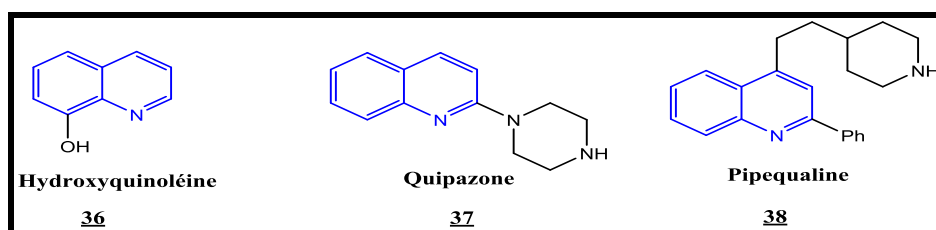


Figure I.19: Dérivés quinoléiques utilisés en tant qu'agents cardiovasculaires.

❖ D'un autre côté, des tests biologiques effectués, *in vitro*, sur quelques dérivés quinoléiques synthétisés (chalcones et autres aldéhydes) (39), ont montré que quelques-uns d'entre eux possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'ils stimulent les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes. Une corrélation entre la structure de ces composés et leur activité immunostimulante a été mise en évidence avec un effet optimal pour le 7-méthyl-2-chloro-3-formylquinoléine (40). Ce dernier possède une activité anti-oxydante bien marquée.⁹¹ (Figure I.20).

⁸⁷ T. Chanda, R. K. Verma, M. S. Singh, *Chem. Asian. J.* **2012**, 7, 778-787.

⁸⁸ M. Moulin, A. Coquerel, *Pharmacologie ed*, 2^{ème} édition, 250.

⁸⁹ J. Prous, Ed. "the Year's Drug News". *Prous. Science. Spain.* **1994**, 36.

⁹⁰ R. Rodriguez, *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 67726W.

⁹¹ K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, 41A, 255.

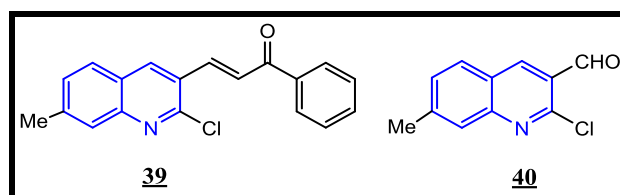


Figure I.20: Dérivés quinoléiques possédant diverses propriétés pharmacologiques.

❖ Plus récemment, une équipe brésilienne a démontré l'activité antiproliférative *in vitro*, de quelques molécules préparées à partir de la réaction de Baylis-Hillman, sur huit lignées cellulaires tumorales humaines. Parmi ces molécules le dérivé phtalique quinoléique (41), représenté ci-dessous, exhibe la meilleure activité antiproliférative contre toutes les lignées cellulaires utilisées⁹².

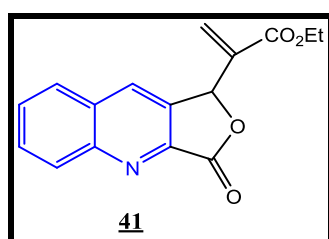


Figure I.21: Dérivés phtaliques quinoléiques possédant une activité antiproliférative.

❖ Les luotonins (42A et B) sont de nouveaux alcaloïdes quinoléiques isolés de la partie aérienne de la plante *Peganum nigellas trum* qui est utilisée en médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des rhumatismes et des inflammations. La luotonin (42A) a montré une activité cytotoxique envers les cellules P-300.⁹³

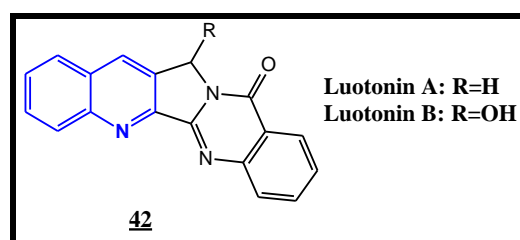


Figure I.22: Dérivés quinoléiques utilisés dans le traitement des rhumatismes et des inflammations.

❖ D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antiseptiques. Parmi ceux-ci on citera : l'oxyquinol (43), le yatrène (44) et l'iodoquinol (45).⁹⁴

⁹² K. Luciana, C.H. Kohn, D. Pavam, F. Veronese, J. Coelho, E. De Carvalho, P. Wanda Almeida, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 738.

⁹³ Z. Z.Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *J. Heterocyclic, Chem.* **1997**, 46, 541.

⁹⁴ G. W. A. Milne, « *Gardener's commercially Important Chemicals synonyms, Trade Names, and properties* ». John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2005**, pp 289, 339-536.

Par contre, l'uvéline (**46**) a une utilisation plus spécifique, comme protecteur oculaire (yeux sensibles aux radiations ultraviolettes).⁹⁵

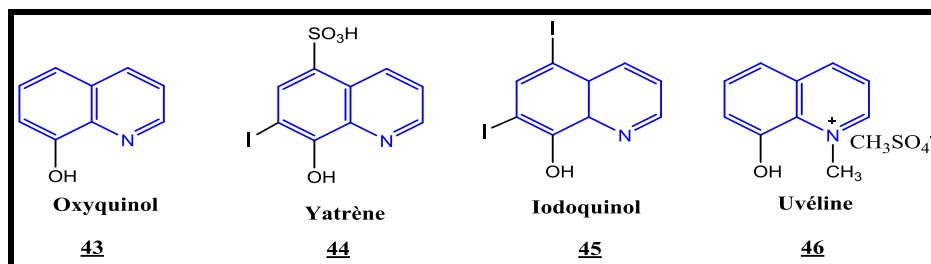


Figure I.23: Dérivés quinoléiniques possédant une activité antiseptique.

❖ Exemples d'activités spécifiques récentes de quelques dérivés de la quinoléine

Compte tenu de la richesse de la chimie des quinoléines, et la diversité de leurs applications, nous présentons dans cette mise au point un dérivé quinoléinique utilisé récemment pour différentes application et qui est, en l'occurrence, la chloroquine.

❖ La **chloroquine** est un médicament indiqué dans le traitement et la prévention du paludisme (malaria) mais aussi en rhumatologie et en dermatologie pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et certains lupus. La chloroquine est commercialisée seule sous le nom de **Nivaquine®** et en association avec du proguanil chlorhydrate sous le nom de **Savarine®**.

L'**hydroxychloroquine** est une molécule dérivée de la chloroquine dont la structure est chimiquement proche. Les propriétés sont communes, mais l'hydroxychloroquine ne possède pas d'indication dans le traitement du paludisme en France. Elle est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes sous le nom de **Plaquenil®**. Ce médicament est indiqué chez les personnes atteintes de **polyarthrite rhumatoïde** et de **lupus érythémateux**. On l'utilise aussi pour prévenir les allergies provoquées par le soleil (**lucites**). Il s'administre par voie orale et se présente sous forme de comprimé à prendre à la fin des repas. La posologie et la durée du traitement varient en fonction des troubles présentés.

❖ Mise au point bibliographique de la chloroquine

- ✓ En **1934**, La chloroquine a été découverte par des chercheurs allemands.⁹⁶
- ✓ En **1957**, des souches résistantes à la chloroquine ont été découvertes.⁹⁷

⁹⁵ F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, 1725.

⁹⁶ N. P. D. Nanayakkara, A. L. Ager, M. S. Bartlett, V. Yardley, S. L. Croft, I. A. Khan, J. D. McChesney, L. A. Walker, *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**, 52, 2130.

✓ En 1958, un produit secondaire de réaction de la synthèse de la chloroquine est isolé présentant une activité antibactérienne notable.⁹⁸

✓ En 1965, développement de ce nouveau antibactérien pour aboutir à l'acide nalidixique.

✓ En 2004, en Belgique, il est observé que la chloroquine freine la réplication du virus **SARS-CoV**, *in vitro* (en culture de cellules).

✓ En 2005, dans les universités de l'Utah et de Hong Kong, les effets de dérivés de la chloroquine ont été étudiés, mais cette fois chez des souris infectées par le **SARS-CoV**. Seul un effet anti-inflammatoire est constaté ; les auteurs recommandent néanmoins d'utiliser la chloroquine combinée à des antiviraux empêchant une réplication du virus).⁹⁹

✓ En 2009, chez la souris, la chloroquine freine le développement du coronavirus humain **OC43**; l'équipe belge fait aussi savoir que l'ajout de chloroquine au lait maternel de souris empêche la maladie de se déclarer chez le souriceau.

✓ En 2020, la chloroquine est également testée contre le virus SARS-CoV-2, et utilisée comme inhibiteur du virus **Covid-19**.¹⁰⁰¹⁰¹¹⁰²

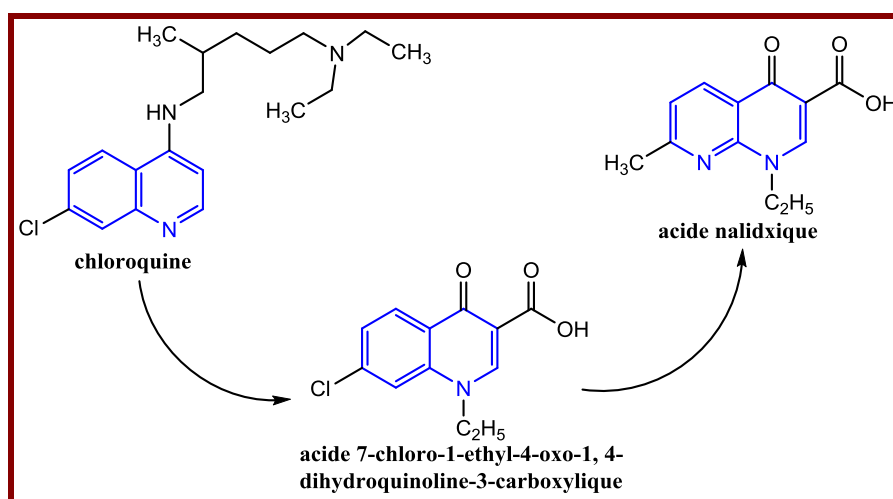


Schéma I.1 : Développement de l'acide nalidixique comme nouveau antibactérien.

⁹⁷ L. F. Loeb, W. M. Clarke, G. R. Coatney, L. T. Coggeshall, F. R. Dieuaide, A. R. Dochez, *JAMA.*, **1946**, 130, 1069-1070.

⁹⁸ K. Raynes, M. Foley, L. Tilley, L. W. Deady, *Biochem. Pharmacol.* **1996**, 52, 551-559.

⁹⁹ P. B. Bloland, *Drug resistance in malaria*, World Health Organization. **2001**, 12.

¹⁰⁰ S. A. Baron, C. Devaux, P. Colson, D. Raoult, J. M. Rolain, *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2020**, 105944. Doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105944.

¹⁰¹ P. Gautret, J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. E. Vieira, H. T. Dupont, S. Honoré, P. Colson, E. Chabriere, B. La Scola, J. M. Rolain, P. Brouqui, D. Raoult, *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2020**, 105949. Doi:10.1016/j.ijantimicag.

¹⁰² J. M. Molina, C. Delaugerre, J. L. Goff, B. Mela-Lima, D. Ponscarne, L. Goldwirt, N. de Castro, *Med. Mal. Infect.* **2020**. Doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.

I.2. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine

La quinoléine et ses dérivés sont connus pour leur large spectre de propriétés pharmacologiques. Un certain nombre de méthodes de synthèse ont été développées par des voies classiques, homogènes et hétérogènes, catalysées par un acide, par des terres rares, par des métaux de transition, par catalyse radicalaire ainsi que des conditions assistées par micro-ondes, activées par ultrasons ou sans solvant.

La grande attention accordée par les chercheurs à l'étude des dérivés de la quinoléine s'explique par le large éventail d'activités biologiques mis en évidence ci-dessus. En raison de cette importance, il y a eu un intérêt croissant pour le développement de méthodologies efficaces pour la synthèse de dérivés de quinoléine. Un certain nombre de protocoles établis existent pour la synthèse des composés de quinoléine qui sont décomposés répartis en classes sur la base du modèle de substitution des matières premières.

Le motif quinoléine a été généralement synthétisé par diverses réactions conventionnelles telles que Skraup, Doebner-Von Miller, Pfitzinger, Friedlander, Conrad-Limpach et Combes (**Schéma I.2**).¹⁰³

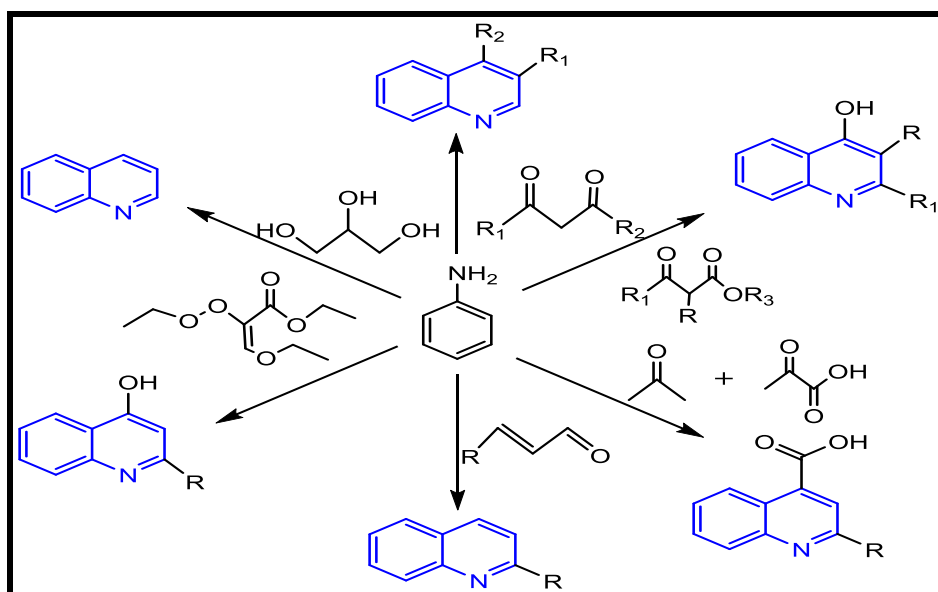


Schéma I.2:Diverses réactions de synthèse des dérivés quinoléiques.

Dans ce qui suit, nous allons présenter quelques-unes parmi les plus significatives :

I.2.3. Synthèses multi-composants

¹⁰³ V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Mendez, C. M. M. Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141-161. DOI: 10.2174/1385272053369196.

❖ Doebner et *al.*¹⁰⁴ ont synthétisé l'acide quinoléin-4-carboxylique, en utilisant une réaction multi-composants (RMC), engageant l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde (Schéma I.3).

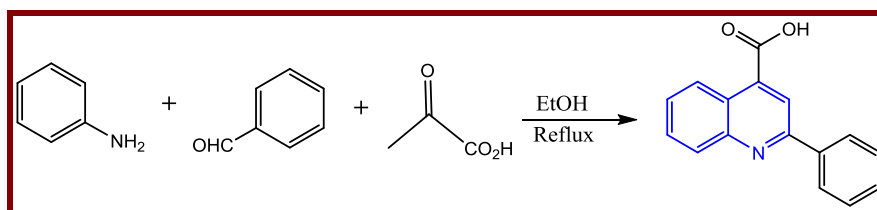


Schéma I.3: Synthèse de l'acide 2-phényl-quinoléin-4-carboxylique selon une RMC.

❖ De même, Wang et *al.*¹⁰⁵ ont mis au point une synthèse simple de l'acide 2-phénylquinoléin-4-carboxylique, en réalisant une réaction multi-composants mettant en jeu l'acide 2-oxopropionique, l'aniline et le benzaldéhyde, en présence de catalyseurs de métaux de terres rares et au reflux de l'eau (Schéma I.4).

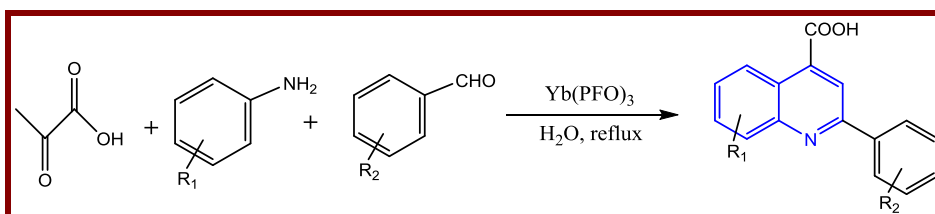


Schéma I.4: Synthèse des dérivés de l'acide 2-phénylquinoléin-4-carboxylique.

❖ Zhou et *al.*¹⁰⁶ ont réalisé la synthèse des quinoléines-2,3,4-trisubstituées, en faisant réagir des 2-aminocétone aromatiques sur des composés carbonyles possédant un groupe méthylène en position α , en présence du nitrate d'éthyle ammonium (NEA) (Schéma I.5).

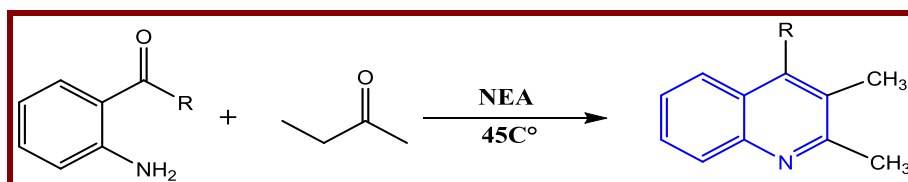


Schéma I.5: Synthèse des dérivés de quinoléines-2,3,4-trisubstituées.

❖ Par ailleurs, Kouznetsov et *al.*¹⁰⁷ ont décrit la synthèse des quinoléines substituées par un phényle en position 2, en faisant réagir la N-phénylaldimine sur l'éther ou le thioéther vinylique, en présence d'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), pour conduire aux 2-phényl-tétrahydroquinoléines substituées en position 4, qui sont ensuite converties en 2-

¹⁰⁴ (a) O. Doebner, *Ann.* **1887**, 242, 265. (b) O. Doebner, *Ber.* **1887**, 20, 277.

¹⁰⁵ L. M. Wang, L. Hu, H. J. Chen, Y. Y. Sui, W. Shen, *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 406-409.

¹⁰⁶ T. Zhou, J. Lin, Z. Chen, *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 47-50.

¹⁰⁷ V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2721-2750.

phénylquinoléine, après distillation sous pression réduite, en présence de l'acide tosylique (*p*-TsOH) (Schéma I.6).

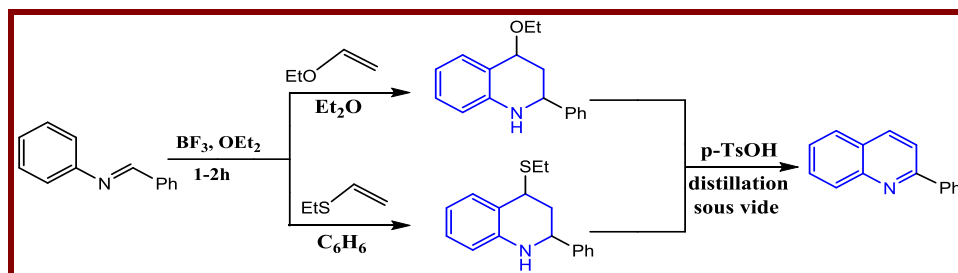


Schéma I.6: Synthèse de la 2-phényl-quinoléine.

❖ Zhou et al.¹⁰⁸ ont préparé la 3,4-diméthyl-quinoléin-2-one par action de la 2-iodoaniline avec un dérivé de l'acrylate d'alkyle, en présence de l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et de l'hydru de tributylétain (*n*-Bu₃SnH) (Schéma I.7).

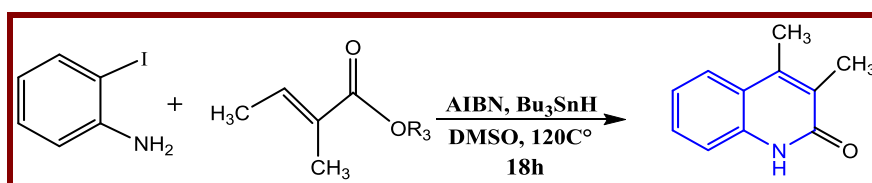


Schéma I.7: Synthèse de la 3,4-diméthyl-quinoléin-2-one.

❖ Récemment, Kowsari et Mallakmohammadi et al.¹⁰⁹ ont synthétisé des dérivés de la quinoléine par traitement de l'isatine avec des méthylcétones aromatiques, en utilisant des liquides ioniques en milieu aqueux à des fréquences ultrasonores de 20 à 50 kHz. La présence de fonctionnalités sur le noyau quinoléine est attractive du fait des différentes transformations dont elles peuvent faire l'objet. La réaction de Niementowsky et al.¹¹⁰ une variante de la réaction de Friedländer, permet d'accéder à des quinoléines possédant des fonctions hydroxyle ou ester comme illustré dans le schéma I.8.

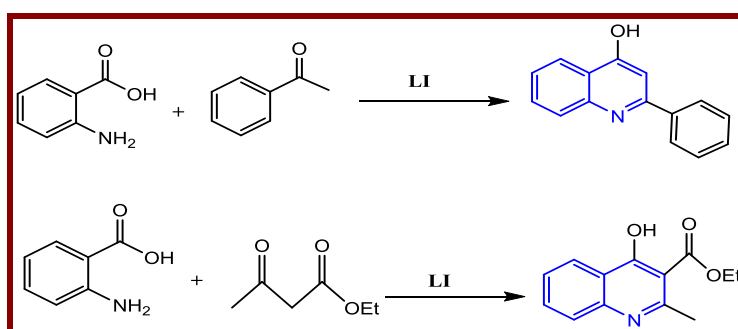


Schéma I.8: Synthèse de quinoléines possédant des fonctions hydroxyle ou ester.

¹⁰⁸ W. Zhou, L. Zhang, N. Jiao, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1982-1987.

¹⁰⁹ E. Kowsari, M. Mallakmohammadi, *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 447-454.

¹¹⁰ S. Niementowsky, *Ber.* **1894**, 27, 1394.

❖ L'extension de noyau indolique par l'action des halogénures d'alkyles¹¹¹ ou de chloroforme en présence de l'éthanolate de sodium¹¹² permet aussi d'accéder aux dérivés quinoléiques (Schéma I.9).

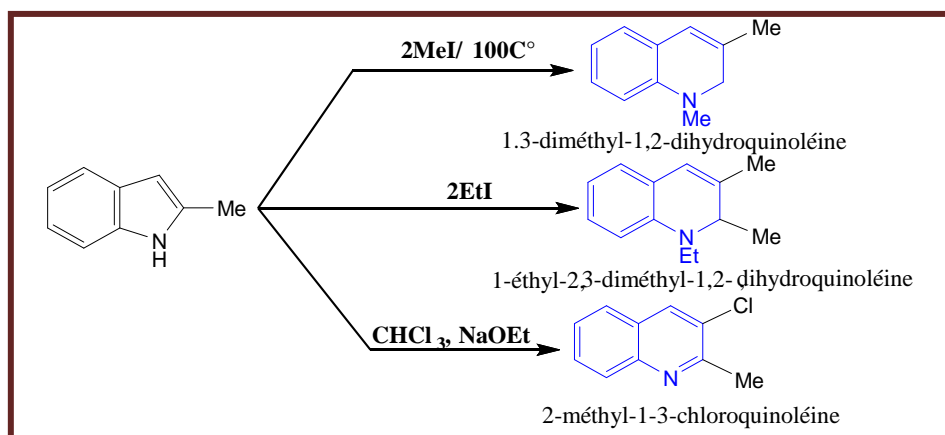


Schéma I.9: Synthèse des dérivés de quinoléine à partir le noyau indolique.

Il est à noter que l'utilisation d'un amide permet la synthèse du noyau quinoléine.¹¹³ Cette réaction a été employée dans le développement de procédures de synthèse modernes,¹¹⁴ et comme étape clé dans diverses synthèses.¹¹⁵ Les quinoléines-3-formylées, ainsi préparées, constituent des précurseurs intéressants. L'analyse des données de littérature montre que l'utilisation du réactif de *Vilsmeier-Haack* (POCl_3/DMF) permet l'introduction directe du groupement formyle sur le motif pyridinique de la quinoléine, et que seulement trois voies sont rapportées. Amaresh et *al.*,¹¹⁶ ont fait réagir le réactif de *Vilsmeier* sur la 2-azidoacétophénone pour préparer la 2-diméthylamino-4-chloro-3-formylquinoléine mais avec un faible rendement (35%). Ashok et *al.*,¹¹⁷ accèdent aux dérivés de la quinoléine-3-carbaldéhyde porteurs d'atomes de chlore en positions 2 et 4, à partir de dérivés de l'isoxazole comme le 5-hydroxy-3-aryloxazole difficilement accessibles, et la réaction d'Otto Meth-Cohn et *al.*,¹¹⁸ qui constitue la méthode de synthèse la plus utilisée et la plus adaptée pour la

¹¹¹ E. Fischer, A. Steche, *Annalen.*, **1887**, 242, 353. (b) G. Magnanini, *Ber.* **1887**, 20, 2608.

¹¹² G. Magnanini, *Ber.* **1888**, 21, 1940.

¹¹³ S. Niementowsky, *J. Prakt. Chem.* **1895**, 51, 564-572.

¹¹⁴ (a) F. R. Alexandre, A. Berecibar, R. Wrigglesworth, T. Besson, *Tetrahedron.* **2003**, 59, 1413-1419. (b) A. T. Vu, A. N. Campbell, H. A. Harris, R. J. Unwalla, E. S. Manas, R. E. Mewshaw, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4053-4056.

¹¹⁵ G. L. Beutner, J. T. Kuethe, N. Yasuda, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7058-7061

¹¹⁶ R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron.* **1998**, 54, 14327-14340.

¹¹⁷ K. Ashok, G. Srideir, Y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.

¹¹⁸ (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1981**, 1520-1530. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12869-12882. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky A.

préparation de cette catégorie de composés. Cette méthode consiste à préparer des quinoléines possédant un atome de chlore en position 2 et un groupement formyle, alkyle ou nitrile en position 3, par action du réactif de *Vilsmeier-Haack* (POCl_3/DMF) sur les anilides correspondants. Le rapport POCl_3/DMF et les solvants utilisés déterminent la structure de la quinoléine formée.

Les plus importants travaux apparus dans ce domaine sont ceux de Meth-Cohn et coll. qui ont préparé plusieurs produits à noyau quinoléique par l'action d'un mélange de POCl_3/DMF sur des dérivés de phénylacétamide. C'est la synthèse la plus utilisée actuellement et la méthode la plus efficace pour la préparation des dérivés de quinoléine par action du réactif de Vilsmeier POCl_3/DMF dans un rapport qui varie d'une réaction à l'autre. Ces auteurs ont montré également que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport POCl_3/DMF utilisé. Selon ce rapport, on peut accéder : soit aux 2-chloro-3-formylquinoléines (rapport 7/3), soit aux 2-chloro-3-alkylquinoléines en présence de 1,1,2,2-tétrachloroéthane (rapport 3/1) ou à des 2-chloro-3-cyanoquinoléine en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine (rapport 1/1). Cette réaction avec ses variantes est résumée dans le schéma ci-dessous (**Schéma I.10**).

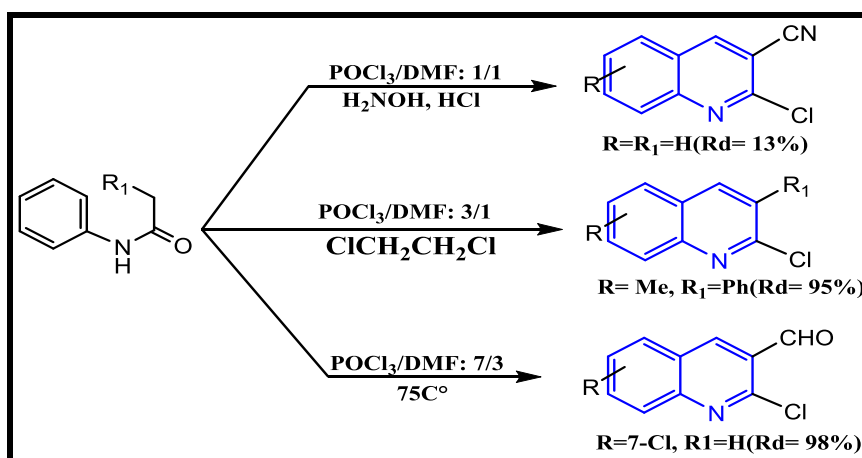


Schéma I.10: Synthèse des dérivés de quinoléine selon la réaction de Meth-Cohn.

❖ Boston and coll ont préparé les dérivés de la quinoléine en faisant réagir le 4-bromoaniline avec le chlorure de (E)-3-éthoxyacryloyle, le produit ainsi obtenu est cyclisé en présence de l'acide sulfurique.

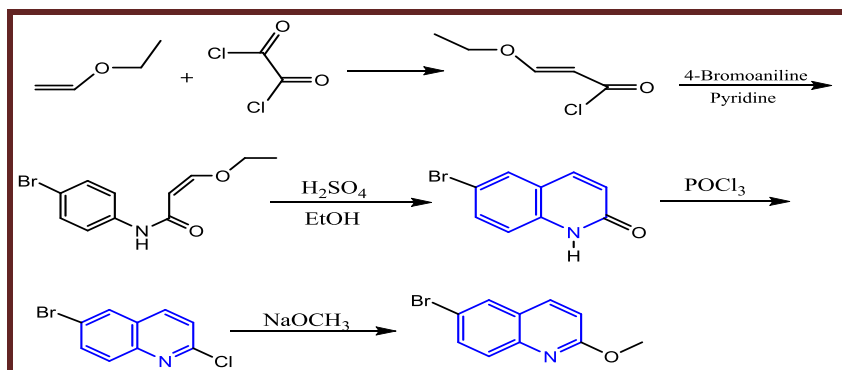


Schéma I.11: Synthèse des dérivés de quinoléine selon Boston and coll.

❖ La synthèse de quinoléines 2,3,4-trisubstituées a été développée en faisant réagir les acétanilides substitués avec l'éthyle cétone dans l'éthyle nitrate d'ammonium (EAN).

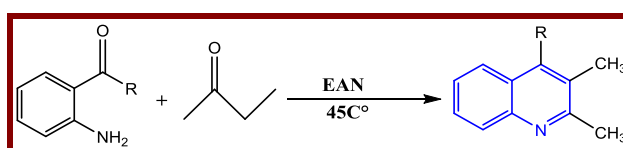


Schéma I.12: Synthèse de quinoléines-2,3,4-trisubstituées.

❖ Un processus efficace a été développé pour la préparation de 3-méthoxyméthylquinoléine. Par l'acylation, à la température ambiante et en présence de carbonate de sodium, les dérivés de l'aniline donnent accès au 3-chloro-N-arylpropionamide correspondant. Le traitement des produits obtenus par le réactif de *Vilsmeier-Haack* conduit au 2-chloro-3-méthoxyméthylquinoléine (**Schéma I.13**).

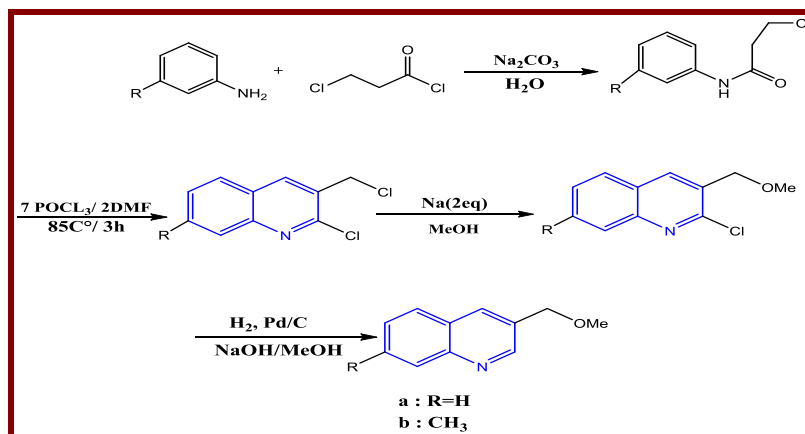


Schéma I.13: Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-méthoxyméthylquinoléine.

❖ Depuis quelques années, un axe de recherche a été développé sur la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés originaux de la quinoléine^{119 120} (**Schéma I.14**)

¹¹⁹ (a) H. Menasra, *mémoire de magistère «Université Mentouri»*, 2001. (b) F. Moussaoui, *mémoire de magistère « Université Mentouri »*, 2001 (c) R. Séraoui, *mémoire de magistère «Université Mentouri»*, 2002. (d) A. kadjadja, *mémoire de magistère «université Mentouri»*, 2003. (e) A. Bouraiou, *mémoire de magistère «Université Mentouri»*, 2004. (f) R. Boulcina, *mémoire de magistère «Université Mentouri»*, 2004. (g)

I. 3. Généralités sur les composés organophosphorés

Un composé organophosphoré est un type de composé organique comportant au moins un atome de phosphore lié directement à un carbone.

I.3.1. Classes de composés organophosphorés

Les composés organophosphorés se répartissent en différentes classes selon le degré d'oxydation du phosphore et la nature des substituants, notamment la présence d'un atome d'oxygène ou d'un autre chalcogène (**Figure I.24**).

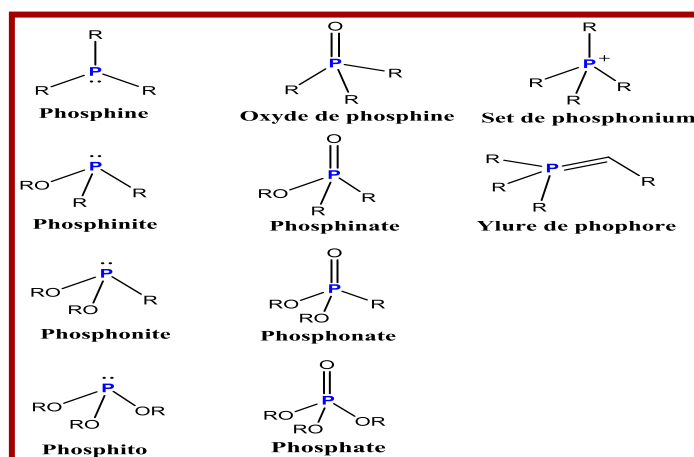


Figure I.24: Classes de composés organophosphorés.

I.3.1.1. Les phosphonates

Les phosphonates sont considérés parmi les familles des composés phosphorés les plus importants dans les différents domaines industriels. Elles sont caractérisées par la liaison **P-C** et portent le groupement fonctionnel **C-PO(OR)(OR₁)** (**Figure I.25**).

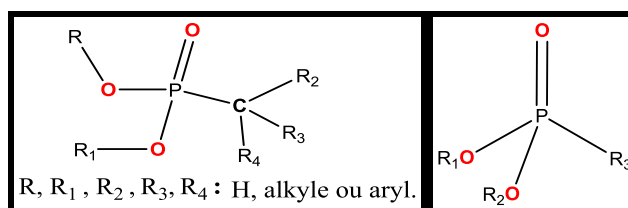


Figure I.25: Structure générale des phosphonates.

❖ Propriétés générales

En solution, ces composés existent sous la forme d'un équilibre de deux formes tautomères :

- une forme pentavalente tétracoordonnée (forme phosphonate).
- une forme trivalente tricoordonnée (forme phosphite).

La forme phosphonate est majoritaire dans cet équilibre et détermine globalement le comportement chimique de ces composés. Cependant, l'équilibre peut être déplacé vers la forme phosphite lorsqu'en présence d'une base (la pyridine ou la triéthylamine), le phosphite est piégé par un réactif approprié (par exemple un agent de silylation) ou lorsqu'il est consommé dans une autre réaction. Grâce à cette propriété, les H-phosphonates combinent la chimie des composés du phosphore III et du phosphore V.

Les phosphonates caractérisés par la présence d'un groupe $\text{-C-PO}_3\text{-CH}_2$, possèdent les propriétés suivantes :

- Une grande solubilité dans l'eau, ne sont pas volatiles et sont peu solubles dans les solvants organiques.
- Un effet de seuil pour le développement de cristaux de sels.
- Un pouvoir de séquestration des ions métalliques.
- Moins toxiques pour l'environnement.
- Sont biodégradables dans le sol : libération de phosphates.
- Sont des produits très stables dans les conditions chimiques rigoureuses
- Sont des composés biologiquement très actifs.
- Les phosphonates sont des agents efficaces de chélation qui se lient fortement aux ions métalliques di- et trivalents, la stabilité des complexes de métal augmente avec le nombre croissant de groupes phosphonates.

I.3.1.2. Les phosphonates naturels

Les composés possédant une liaison **carbone-phosphore** dans leur structure sont rares parmi les produits naturels. À ce jour, seulement une vingtaine de phosphonates naturels ont pu être isolés et caractérisés. Ces molécules ont été extraites de microorganismes mais aussi d'animaux terrestres et aquatiques¹²¹. Cette rareté les rend uniques puisque la plupart d'entre eux présentent une activité biologique importante et intéressante. Il est à noter que des propriétés antibactériennes, antivirales, antibiotiques, pesticides ou anticancéreuses¹²² ont été observées chez plusieurs composés de ce type. Leur activité serait reliée à la nature relativement inerte du lien C-P mais aussi aux similitudes physiques entre les groupements

¹²¹ S. C. Fields, *Tetrahedron*. **1999**, 55, 12237-12273.

¹²² T. Kuzuyama, H. Seto, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 589-596.

acides phosphoniques, les phosphates et les acides carboxyliques.¹²³ Cette dernière caractéristique expliquerait leur capacité à inhiber plusieurs processus enzymatiques.¹²⁴

Le premier composé naturel isolé contenant un lien C-P est l'acide 2- amino-éthylphosphonique (AEP) (**Figure I.26**). Il a été isolé d'un protozoaire pour la première fois en 1959. C'est un des phosphonates les plus abondants dans la nature. En effet, depuis sa découverte, il a été isolé de plusieurs autres sources différentes (invertébrés marins, microorganismes, humains)¹²⁵.

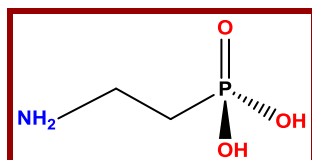


Figure I.26: Structure chimique de l'acide 2-aminoéthylphosphonique.

❖ Les dérivés des phosphonates

Les phosphonates sont généralement subdivisés en six grandes classes :

➤ Les α -aminophosphonates

Les composés α -aminophosphonates constituent une famille spécifique de phosphonates largement diffusés, elles participent à de nombreux processus biologiques importants, la présence de l'atome d'azote dans les α -aminophosphonates augmente leur pouvoir chélatant vis-à-vis des métaux et la stabilité des complexes formés.

Parmi cette catégorie d'aminophosphonates, les acides α -aminophosphoniques sont les composés les plus importants en raison de leurs structures analogues à celles des acides aminés (**Figure I.27**) dans laquelle le groupe carboxylique $-\text{COOH}$ est remplacé par l'acide phosphonique $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$.

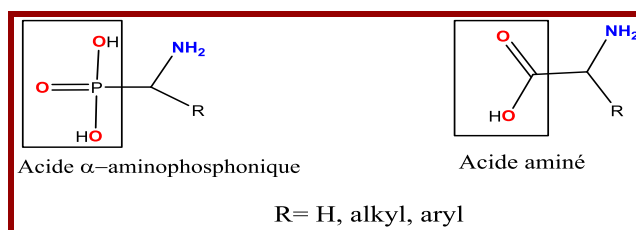


Figure I.27: Structure des acides α -aminophosphoniques et des acides aminés.

➤ Les bisphosphonates

¹²³ H. Kählig, F. Hammerschmidt, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2364-2370.

¹²⁴ S. Freeman, H. M. Seidel, C. H. Schwalbe, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 772, 8149-8155.

¹²⁵ E. Roberts, J. S. Kittredge, *Science*. **1969**, 164, 37-42.

Les bisphosphonates sont des dérivés organophosphorés caractérisés par un squelette structural P-C-P, leur structure générale est présentée comme suite (**Figure I.28**).

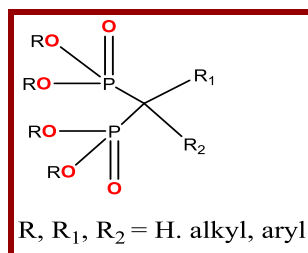


Figure I.28: Structure des bisphosphonates.

Les bisphosphonates sont hautement solubles dans l'eau, tandis que les acides phosphoniques sont seulement peu solubles. Les bisphosphonates ne sont pas volatiles et sont peu solubles dans les solvants organiques.¹²⁶

➤ **Les nucléosides phosphonates**

Les nucléosides phosphonates présentent des structures moléculaires analogues à celles des nucléosides naturels et des acides nucléiques (**Figure I.29**).

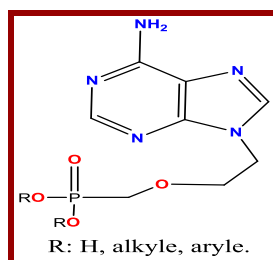


Figure I.29: La structure chimique des nucléosides phosphonates.

➤ **Les α -hydroxyphosphonates**

Dans cette famille d'organophosphonates l'atome α -carbone lié au phosphore porte un groupement hydroxyle (-OH) (**Figure I.30**).

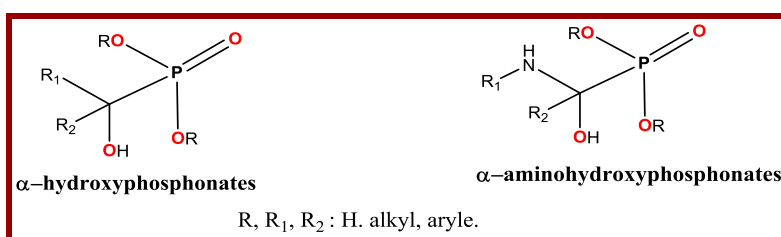


Figure I.30: La structure des α -hydroxyphosphonates.

➤ **Les alkyles-phosphonates et les aryles-phosphonates**

Ce sont des dérivés organophosphorés où le groupement phosphonates est lié à un radical alkyle ou aryle (**Figure I.31**).

¹²⁶ <http://de.wikipedia.org/wiki/chimie>

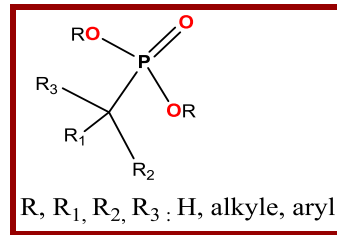


Figure I.31: La structure des alkyles-phosphonates et des aryles-phosphonates.

➤ Les polyphosphonates

Cette catégorie de macromolécules organophosphorées est caractérisée par la répétition d'un ou plusieurs types de motifs monomères qui portent un ou plusieurs groupements phosphoniques (**Figure I.32**).

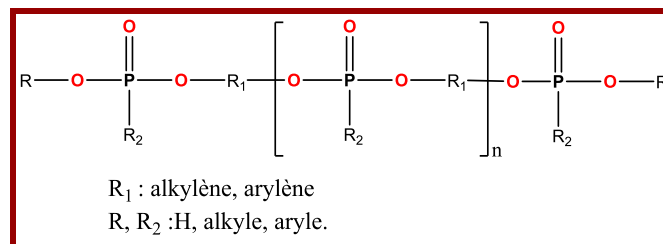


Figure I.32: La structure générale des polyphosphonates.

I.3.2. Domaine d'application des phosphonates

❖ **Inhibiteur de corrosion** : les phosphonates sont des inhibiteurs organiques, leur action peut être :

- La formation d'un phosphonate de calcium avec les ions Ca²⁺ et précipitation sur les cathodes.
- L'élimination des risques de dépôt de CaCO₃ sur la surface d'un acier dans des conditions de milieu peu corrosif (pH>8), mais entraînant des risques de corrosion par crevasses sous des dépôts isolés de CaCO₃ en l'absence de séquestrant.
- Utilisation comme additifs anticorrosion dans les peintures.¹²⁷

❖ **Détergent** : les phosphonates entrent dans l'industrie des détergents comme agents séquestrants de calcaire. Très souvent employés comme adjuvants des zéolites, leurs propriétés sont multiples : propriétés adoucissantes, propriétés dispersives à l'égard des salissures, stabilisation du perborate (agent blanchissant), stabilisation des sels de calcium.

Ils servent comme « eau de javel peroxyde stabilisants » par chélation des métaux qui pourraient inactiver le peroxyde.¹²⁸

¹²⁷ S. Audisio, G. Béranger, D. Presses, polytechniques et universitaires romandes, METIS. Lyon Tech.

¹²⁸ Direction général des ressource naturelle et de l'environnement, Guide méthodologie pour l'évaluation des incidences sur l'environnement Savons et détergents 15, avenue prince de liège B-5100 jambes.

❖ **Traitement des eaux** : les phosphonates utilisés dans le traitement des eaux comme inhibiteur d'entartrage qui vont retarder ou empêcher la précipitation du carbonate de calcium utilisé comme inhibiteur de corrosion pour des circuits de refroidissement ouverts.¹²⁹

❖ **L'industrie agroalimentaire** :

L'efficacité fongicide, due au phosphonate a été démontrée dans de nombreux pays (par contre ils n'ont aucun effet fertilisant) mais leurs modes d'actions sont controversées :

• **Action directe** : Inhibition du développement du champignon dans la plante.

• **Action Indirecte** : Le phosphonate renforce les défenses naturelles de la plante, notamment les phytoalexines.¹³⁰

I.3.3. Activité pharmacologique des phosphonates

Les phosphonates, particulièrement les α -aminophosphonates sont largement utilisés dans la biologie et dans la médecine. Ainsi, les phosphonates couvrent un large domaine d'applications allant des herbicides, insecticides et fongicides à des composés plus intéressants pour l'être humain, tels que : anti-HIV, anticancéreux, antibactériens et antioxydants.

Aujourd'hui, le marché est riche en médicaments préparés à partir des phosphonates et leurs dérivés. Dans la suite, on cite quelques travaux concernant l'application de ces composés dans la biologie et quelques médicaments à base de phosphonates déjà existants dans le marché.

Les phosphonates ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique et le nombre d'études concernant leur synthèse ou leur activité biologique ne cesse d'accroître.^{131 132} La raison d'un tel engouement provient principalement de la différence de stabilité relative des groupements phosphate et phosphonate. Beaucoup de phosphonates ont des applications en médecine, par exemple les époxyphosphonates qui sont utilisés comme antibactériens, les analogues nucléosidiques phosphonates comme des antiviraux, et les bisphosphonates en tant que médicaments pour le traitement des maladies osseuses multiples.¹³³

¹²⁹ La sécurisation légionelle des tours aéroréfrigérants humide, Sandrine Oberte, Florence Menard-szczebara, et Alain Vidal, Anjou recherche Holcim granulats -58000 Nevers-Saint-Eloi.

¹³⁰ Journées Techniques ITAB Viticulture en Agriculture Biologique, Die, **2008**, 1.5 Journées, Cave Coopérative JAILLANCE Die, Conférence & Ateliers.

¹³¹ D. F. Wiemer, *Tetrahedron*. **1997**, 53, 16609.

¹³² R. Engel, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349.

¹³³ B. M. Teresa, P. A. M. Faísca, *Tetrahedron Asymmetry*. **2010**, 21, 2746-2752.

Des composés phosphorés contenant des hétérocycles tels que, les oxaphospholes, l'oxaphosphinine et le vinyloxaphosphininephosphonate ont été décrits comme des anti-inflammatoires¹³⁴ (Figure I.33).

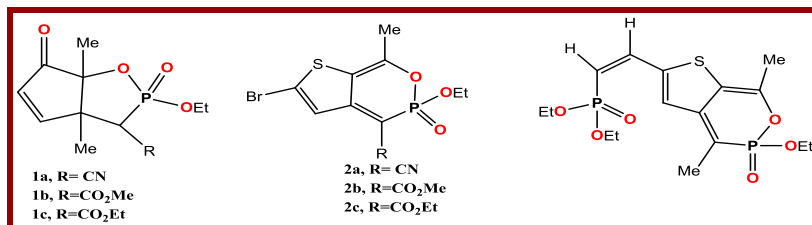


Figure I.33: Utilisation des phosphonates comme des anti-inflammatoires.

❖ Les amidophosphonates ont une activité pharmacologique très élevée due à l'association des deux fonctions carboxamide et phosphonate.¹³⁵ On retrouve que le dérivé de la proline contient les deux motifs amide et phosphonate, est un inhibiteur de l'angiotensine utilisé qu'agent anti-hypertenseur^{136 137} (Figure I.34).

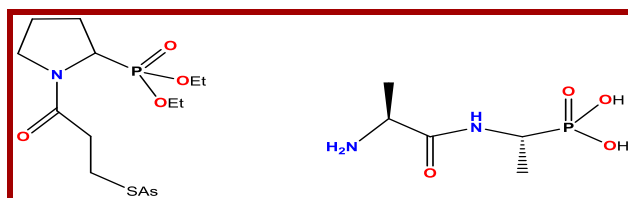


Figure I.34: Structures chimiques de quelques amidophosphonates.

❖ En dehors de leur activité biologique, les phosphonates sont d'excellents intermédiaires en chimie organique puisqu'ils permettent la création de liaisons carbone-carbone de manière efficace. Plus particulièrement, ils sont très utiles pour la synthèse de cétones α , β -insaturées en employant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la recherche de nouveaux composés contenant le motif phosphonate, notre choix s'est porté sur la synthèse des nouveaux dérivés d'aminophosphonates.

❖ Des études récentes ont montré une excellente activité antidépresseur et antibiotique du 2-aminométhyl cyclopropyl-phosphonate et d'acide 2-[(N-hydroxy) carbamoylméthyl-cyclopropyl] phosphonique respectivement¹³⁸, et le diéthyl-1-amino-2- vinylocyclopropan-1-phosphonate comme inhibiteur de protéase du VHC¹³⁹ (Figure I.35).

¹³⁴ W. M. Abdou, A. A. Kamel, A. A. Shaddy, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5217-5224.

¹³⁵ M. K. Tay, E. About-Jaudet, N. Collignon, P. Savignac, *Tetrahedron.* **1989**, 45, 4415-4430.

¹³⁶ E. W. Petrillo, U. S. Patent, *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 8008.

¹³⁷ M. Ordonez, H. Rojas-Gabrera, C. Carlos, *Tetrahedron.* **2009**, 65, 17-49.

¹³⁸ A. El-Gokha, G. Maas, *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2849-2857.

¹³⁹ H. J. Pyun, K. Chaudhary, J. R. X. Somoza, C. Sheng, C. U. Kim, *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 3833-3835.

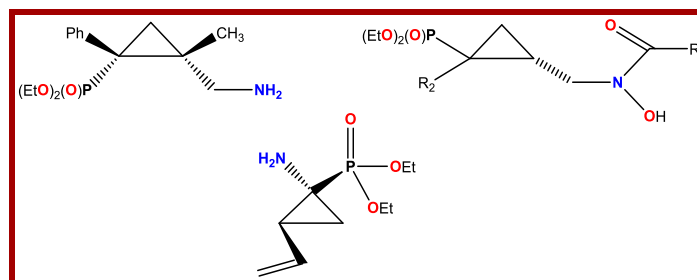


Figure I.35: Structures chimiques des cyclopropyl-phosphonates.

❖ Les phosphonates liés à un hétérocycle azoté sont décrits comme des classes importantes de composés ayant un potentiel biologique autant que bioisostères. Par exemple le pyrrole phosphonate est décrit en tant que modulateur pour l'excitabilité du système nerveux central, et cela par leur capacité d'action sur les sites liant les canaux fermés du récepteur GABA (Figure I.36).¹⁴⁰

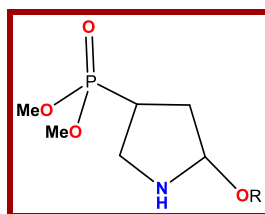


Figure I.36: Structure chimique de pyrrole phosphonate.

❖ L'activité antioxydante des dérivés α -hydroxyphosphonates a été aussi largement étudiée dans la littérature. De ce fait, Thaslim et al.¹⁴¹ ont étudié l'activité de piégeage des radicaux de quelques dérivés d' α -hydroxyphosphonates. Les valeurs IC_{50} des produits testés ont été également déterminées par l'utilisation de la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl). Les résultats montrent que certains composés présentaient une activité antioxydante attrayante, probablement due non seulement à la présence d'hydroxyphosphonate mais aussi à la fonction phénolique en position ortho dans le cycle aromatique, ce qui implique l'extraction rapide des radicaux.

❖ Les dérivés α -aminophosphonates trouvent également des applications importantes dans le domaine de la complexation des métaux, où ils sont largement utilisés dans la complexation des métaux de transition¹⁴², les métaux alcalins et alcalinoterreux¹⁴³ et les

¹⁴⁰ S. Ayhan, T. Demir, S. Tural. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 4156-4161.

¹⁴¹ S. K. B. Thaslim, S. Rasheed, K. S. Chandra, C. R. Naga, M. A. Subhan, C. R. Appa, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2014**, 189, 1.

¹⁴² M. K. Mao, J. E. Franz, *Synthesis*. **1991**, 11, 920-922.

¹⁴³ F. Fredoueil, M. Evain, D. Massiot, M. Bujoli-Doeuff, P. Janvier, A. Clearfield, B. Bujoli, *J. Chem. Soc.* **2002**, 3, 1508-1512.

métaux lourds ainsi que dans les domaines de traitement des eaux et de la protection de l'environnement.¹⁴⁴

❖ Une série de douze dérivés α -aminophosphoniques ont été préparés et caractérisés par Onita et *al.*, puis l'activité biologique potentielle notamment l'activité anti-oxydante et herbicide des composés synthétisés, a été testée en utilisant respectivement la technique DPPH et les essais de destruction de la membrane des globules rouges (RBC). Comme le montrent les résultats de cette étude, les dérivés α -aminophosphoniques testés sont des antioxydants efficaces et présentent une capacité de fonctionnement en tant que herbicides.¹⁴⁵

❖ Une nouvelle classe d' α -aminophosphonates a été synthétisée avec des rendements importants par Reddy et *al.* Ces dérivés ont montré des activités antibactériennes et anti-oxydantes très importantes.¹⁴⁶

❖ En 2015, El Gokha et *al.*, ont préparé une nouvelle série d'analogues α -aminophosphoniques de l'aminophénylaminoquinoléine à partir du 4,7 dichloroquinoléine et phénylenediamine, *o*-phénylenediamine ou *m*-phénylenediamine.

L'activité antibactérienne des composés synthétisés a été évaluée *in vitro*, la plupart d'entre eux ont montré un effet très important contre les deux bactéries à Gram-positives et à Gram-négatives.¹⁴⁷

❖ Aujourd'hui, plusieurs médicaments préparés à base des bis-phosphonates qui sont largement appliqués dans le traitement des maladies osseuses. D'un point de vue thérapeutique les bisphosphonates sont divisés en deux catégories, ceux qui sont appliqués dans les hypercalcémies malignes et les ostéolyses tumorales et ceux qui sont utilisés dans l'ostéoporose.¹⁴⁸ La **figure I.37** représente les structures chimiques des principaux bisphosphonates utilisés en thérapeutique, notamment dans l'inhibition de l'activité des ostéoclastes.^{149 150}

¹⁴⁴ J. G. Mao, Z. K. Wang, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2334-2340.

¹⁴⁵ N. Onița, I. Șișu, M. Penescu, V. L. Purcarea, L. Kurunczi, *Farmacia*. **2010**, 58, 531-545.

¹⁴⁶ S. S. Reddy, V. K. Rao, B. S. Krishna, C. S. Reddy, P. V. Rao, C. N. Raju, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, 186, 1411-1421.

¹⁴⁷ A. A. El Gokha, I. M. S. Ghanim, A. E. Abdel Megeed, E. Shaban, I. E. El Sayed, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2016**, 7, 181-189.

¹⁴⁸ R. Zarychanski, E. Elphee, P. Walton, J. Johnston, *Am. J. Hematol.* **2006**, 81, 73-75.

¹⁴⁹ O. Hiroyuki, *J. Rural. Med.* **2005**, 2, 24-29.

¹⁵⁰ F. Bauss, R. C. Schimmer, *Therap. clin. Risk. Manag.* **2006**, 2, 3-18.

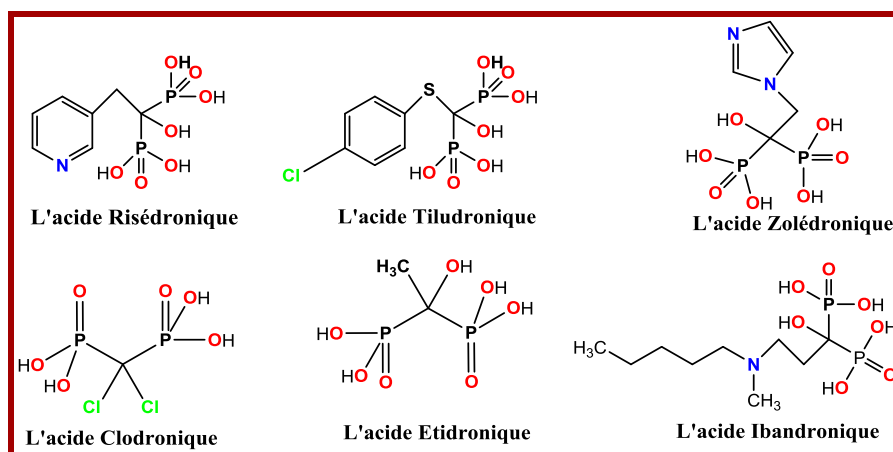


Figure I.37: Structures chimiques des bis-phosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose.

❖ L'adéfovirdipivoxil (**Hepsera®**, **Figure I.38**) est un médicament antiviral développé par De Clercq et Holý à partir des nucléosides phosphonates. Il est très utilisé pour traiter les malades de l'hépatite B chronique. Ce médicament agit en empêchant le virus de l'hépatite B de se reproduire. Généralement, l'adéfovir ne traite pas une infection par l'hépatite B, il parvient à diminuer la quantité du virus dans le corps et par conséquent à freiner le dommage causé au foie par le virus de l'hépatite B.^{151 152 153}

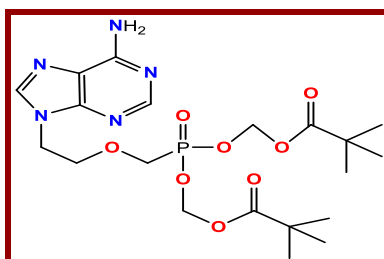


Figure I.38: L'adéfovirdipivoxil (**Hepsera®**).

I.4. Synthèse des phosphonates

A ce jour, l'importance des phosphonates encourage de nombreux chercheurs à découvrir de nouvelles méthodes de synthèse de ces composés. Dans ce contexte plusieurs voies et procédures de préparation des phosphonates et de leurs dérivés ont été développées et décrites dans la littérature. On en cite quelques-unes :

¹⁵¹ E. De Clercq, A. Holy', I. Rosenberg, T. Sakuma, J. Balzarini, P. C. Maudgal, *Nature*. **1986**, 323, 464-467.

¹⁵² P. Marcellin, T. T. Chang, S. G. Lim, M. J. Tong, W. Sievert, M. L. Shiffman, *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348, 808-816.

¹⁵³ S. J. Hadziyannis, N. C. Tassopoulos, E. J. Heahtcote, T. T. Chang, G. Kitis, M. Rizzetto, P. Marcellin, S. G. Lim, Z. Goodman, J. Ma, S. Arterburn, S. Xiong, G. Currie, C. L. Brosgart, *N. Engl. J. Med.* **2005**, 352, 2673-2681.

I.4.1. Réaction de Michaelis-Arbuzov

Cette réaction est découverte pour la première fois en 1898 par Michaelis et développée en 1906 par Arbuzov,^{154 155} c'est l'une des réactions les plus employées dans la préparation des esters de phosphonates. Elle consiste à faire réagir un trialkylephosphite avec un halogénure d'alkyle (Schéma I.15).

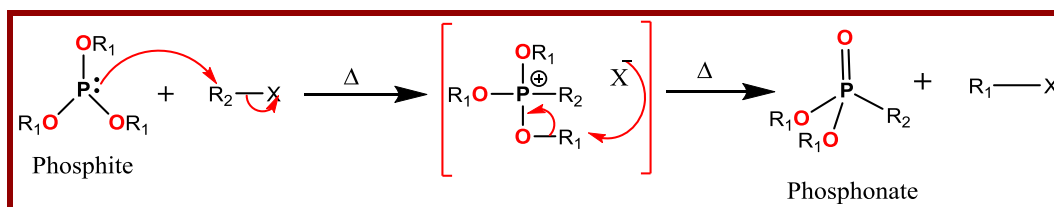


Schéma I.15: Le mécanisme réactionnel expliquant Réaction de Michaelis-Arbuzov.

I.4.2. Réaction d'Abramov et Pudovik

Ces deux réactions sont destinées à la synthèse des α -hydroxyphosphonates en faisant réagir un trialkylphosphite ou un dialkylphosphite avec un dérivé carbonyle (Schéma I.16). La réaction d'Abramov consiste à additionner un trialkylphosphite riche en électrons à l'atome de carbone d'un composé carbonyle. En outre, dans le cas de la réaction de Pudovik, le dialkylphosphite est additionné à un dérivé carbonyle en présence d'une base.¹⁵⁶¹⁵⁷

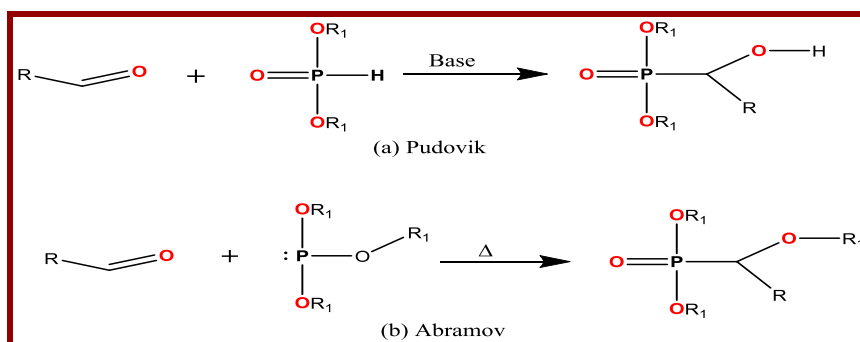


Schéma I.16: La Réaction d'Abramov et Pudovik.

I.5. Synthèse des α -aminophosphonates

La synthèse de dérivés d' α -aminophosphonate a suscité un intérêt croissant en chimie organique et médicinale en raison de leur activité biologique et pharmacologique.¹⁵⁸

A cause de l'importance primordiale de ces dérivés, plusieurs méthodes et procédures de synthèse de ces molécules ont été découvertes et développées.^{159 160 161 162} La principale voie

¹⁵⁴ A. Michaelis, R. Kaehne, *Berichte*. **1898**, 31, 1048-1055.

¹⁵⁵ A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687-688.

¹⁵⁶ V. S. Abramov, *ZhObshchKhim.* **1952**, 22, 647-652.

¹⁵⁷ A. N. Pudovik, G. A. Zametaeva, *Russ. Chem. Bull.* **1952**, 1, 825-830.

¹⁵⁸ X. J. Mu, M. Y. Lei, L. P. Zou, W. Zhang, *Tetrahedron. Lett.* **2006**, 47, 1125.

de synthèse des α -aminophosphonates reste l'hydrophosphonylation d'imines¹⁶³ (Schéma I.17). Celle-ci est réalisée par l'une des deux voies: avec la réaction de Pudovik,^{164 165} ou par la réaction de Kabachnik-Fields, qui combine la formation d'imine in situ par condensation d'une amine avec un aldéhyde ou une cétone, avec l'étape d'hydrophosphonylation. Cette synthèse des α -aminophosphonates à trois composants a été découverte indépendamment par Kabachnik et Fields en 1952.¹⁶⁶

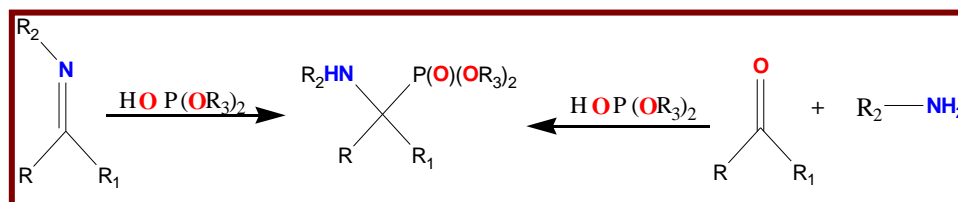


Schéma I.17: Hydrophosphonylation des imines.

Les α -aminophosphonates ont été évaluées comme des peptides mimétiques, inhibiteurs de l'enzyme, des antibiotiques¹⁶⁷, pour cela, plusieurs méthodes ont été utilisées pour la synthèse de ces molécules. Dans la plupart des cas, les réactions mises en jeu pour la synthèse des α -aminophosphonates sont réalisées en présence d'un catalyseur.^{168 169 170}

Le mécanisme réactionnel pour la formation des α -aminophosphonates *via* le processus décrit ci-dessus est compliqué par le fait qu'une large gamme de catalyseurs et des activateurs ont été déployés. La première considération est l'état réactif du composant hydrophosphorylé.¹⁷¹
¹⁷²

Dans la réaction de Pudovik, les activateurs portiques et l'acide de Lewis sont envisagés pour activer l'attaque nucléophile de l'imine et l'insertion directe de phosphite dans l'imine à travers un état de transition cyclique à cinq chaînons (Schéma I.18).

¹⁵⁹ K. Moedritzer, R. R. Irani, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, 22, 297-304.

¹⁶⁰ K. Moedritzer, R. R. Irani, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1603-1607.

¹⁶¹ R. Tyka, *Tetrahedron. Lett.* **1970**, 11, 677-680.

¹⁶² J. Kahovec, F. Švec, M. Marhol, *Org. Prep. Proc. Inter.* **1978**, 10, 285-288.

¹⁶³ G. Jommi, *Tetrahedron.* **1992**, 48, 7275.

¹⁶⁴ A. N. Pudovik, Zh. Konovalova, *Synthesis.* **1979**, 81, 3342.

¹⁶⁵ M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689.

¹⁶⁶ E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.

¹⁶⁷ S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis.* **1992**, 90.

¹⁶⁸ I. Kraicheva, *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **1998**, 134, 287-294.

¹⁶⁹ B. Boduszek, A. Halama, R. Latajka, *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2000**, 158, 141-149.

¹⁷⁰ A. Manjula, B. V. Rao, P. Neelakantan, *Syn. Commun.* **2003**, 33, 2963-2969.

¹⁷¹ D. F. Weimer, *Tetrahedron.* **1997**, 53, 16609.

¹⁷² B. Springs, P. Haake, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 472.

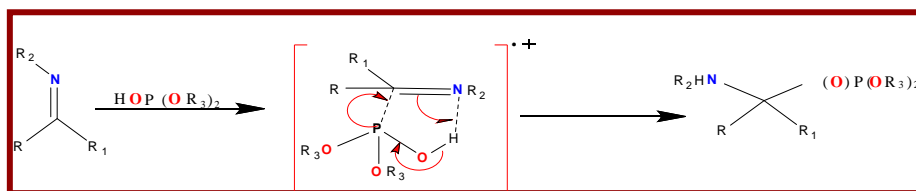


Schéma I.18: Pudovik par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique à cinq chaînons.

I.5.1. Réaction de Kabachnik-Fields

De nombreuses stratégies ont été développées pour synthétiser des α -aminophosphonates. Parmi ces stratégies, la réaction de Kabachnik-Fields. Cette réaction, a été découverte par Kabachnik et Medved¹⁷³ et par Fields¹⁷⁴ en 1952. C'est une réaction à trois composants s'effectuant en 'one pot' (Schéma I.19). Elle est réalisée à partir d'une amine, d'un dérivé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et d'un dérivé hydrophosphorylé. Cette réaction peut être conduite en présence ou en absence de solvant et de catalyseur et le dérivé hydrophosphorylé le plus utilisé est un hydrogénophosphonate de dialkyle.¹⁷⁵

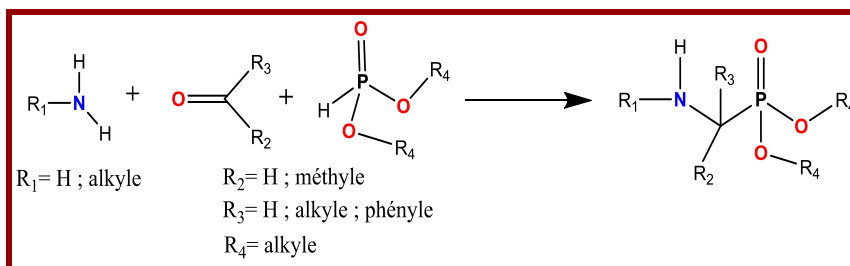


Schéma I.19: Réaction de Kabachnik-Fields.

De plus, on peut synthétiser les α -aminophosphonates en utilisant les réactions d'Arbuzov ou d'Abramov et Pudovik qui consistent à additionner un trialkylphosphite ou un dialkylphosphite sur une imine ($-C=N$).

Le mécanisme de la réaction de Kabachnik-Fields à trois composants est cependant plus compliqué, Depuis sa découverte, il y a eu de nombreuses idées sur ce mécanisme réactionnel^{176 177 178 179 180 181 182 183}, d'autant plus que de nombreux et différents types

¹⁷³ (a) M. Kabachnik, T. Medved, *Dokl. Acad. Nauk SSSR*, **1952**, 83, 689. (b) M. Kabachnik, T. Medved, *Chem. Abstr.* **1953**, 47, 2724.

¹⁷⁴ E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.

¹⁷⁵ (a) G. D. Tibhe, S. L. Rivera, E. V. Díaz, O. G. Barradas, M. Ordoñez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 34, 6573. (b) G. Keglevich, A. Szekrényi, *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 616.

¹⁷⁶ R. Jacquier, *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **1993**, 81, 83.

¹⁷⁷ G. Jommi, *Tetrahedron.* **1992**, 48, 7275.

¹⁷⁸ A. N. Pudovik, Z. Konovalova, *Synthesis.* **1979**, 81, 3342.

¹⁷⁹ M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689.

¹⁸⁰ E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.

¹⁸¹ D. F. Weimer, *Tetrahedron.* **1997**, 53, 16609.

d'activateurs ont été montrés pour être bénéfiques. Il a été montré que la nature de l'aldéhyde,¹⁸⁴ l'activateur,¹⁸⁵ le solvant¹⁸⁶ et le pKb de l'amine¹⁸⁷ ont tous un effet. Deux mécanismes généraux ont été proposés qui se distinguent par l'ordre dans lequel se font les deux étapes. Dans la proposition A, il est le plus souvent considéré que la réaction se produit par génération *in situ* de l'imine à partir de la condensation du composé carbonylé avec l'amine, suivie d'autres attaques nucléophiles du composant à savoir l'hydrophosphoryle dans un processus de type Pudovik pour libérer l' α -aminophosphonate final. Le mécanisme qui explique le déroulement de cette réaction s'effectue en plusieurs étapes comme le montre le schéma I.20.

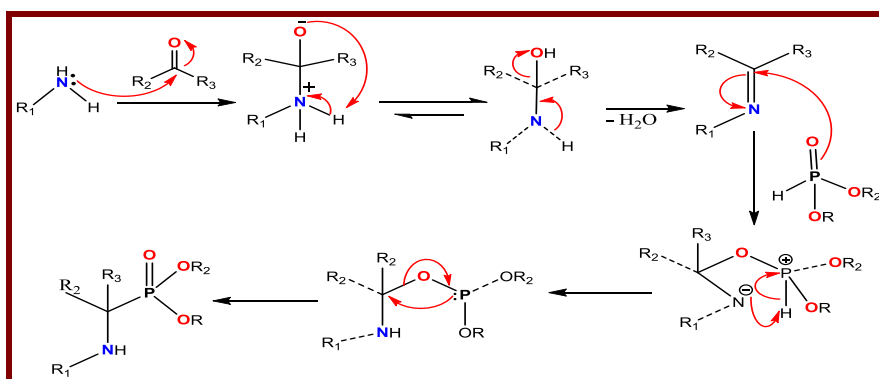


Schéma I.20: Le mécanisme réactionnel de la réaction de kabachnik-Fields.

Dans la proposition B (Schéma I.21), l' α -aminophosphonate est formé par une hydroxyphosphorylation de l'hydrogénophosphonate de dialcyle sur le composé carbonylé, qui constitue une réaction d'Abramov, suivie de l'amination de l'hydroxyphosphonate intermédiaire.

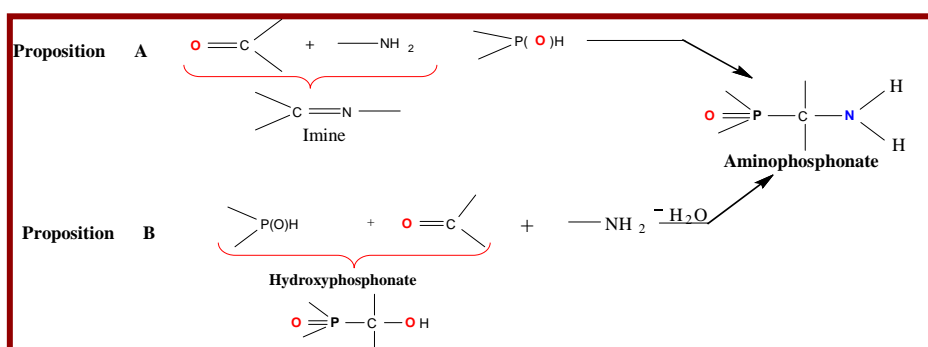


Schéma I.21: Propositions de mécanismes de la réaction de kabachnik-Fields.

¹⁸² B. Springs, P. Haake, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 472.

¹⁸³ I. V. Galkina, *Russ. J. Gen. Chem.* **1998**, 68, 1465.

¹⁸⁴ R. Gancarz, I. Gancarz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 145.

¹⁸⁵ V. I. Krutikov, E. V. Sukhanovskaya, I. A. Tsarkova, *Russ. J. Gen. Chem.* **1992**, 62, 2708.

¹⁸⁶ R. A. Cherkasov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 41, 1481.

¹⁸⁷ V. I. Krutikov, A. N. Lavrent'ev, E. V. Sukhanovskaya, *Russ. J. Gen. Chem.* **1991**, 61, 1321.

Dans certains cas, la réaction de Kabachnik-Fields est réalisée sans catalyseur¹⁸⁸, mais d'autres réactions ont été conduites en présence de catalyseurs tels que le perchlorate de lithium, les triflates de lanthanide en présence du sulfate de magnésium, le trichlorure d'indium, le trichlorure d'aluminium, le pentachlorure de tantale associé à la silice SiO₂ et le diiodure de samarium qui ont permis d'améliorer le rendement de la réaction.

Plusieurs travaux ont été publiés sur l'application de la réaction de Kabachnik-Fields dans la synthèse des α -aminophosphonates. À cet effet, on présente dans ce qui suit quelques publications.

❖ Beers et *al.* au cours de leurs recherches sur les inhibiteurs de la phosphatase, ont synthétisé une série d'acides benzylaminophosphoniques par l'intermédiaire des α -aminophosphonates correspondants¹⁸⁹. Les aldéhydes d'aryle réagissent avec des amines primaires pour générer des intermédiaires aldimine. L'ajout de dialcyle phosphites à haute température a été élaboré pour produire les α -aminophosphonates de faibles à très bons rendements (**Schéma I.22**). Les α -aminophosphonates ont ensuite été déprotégés avec TMSBr dans l'oxyde de propylène pour donner l'acide phosphonique.

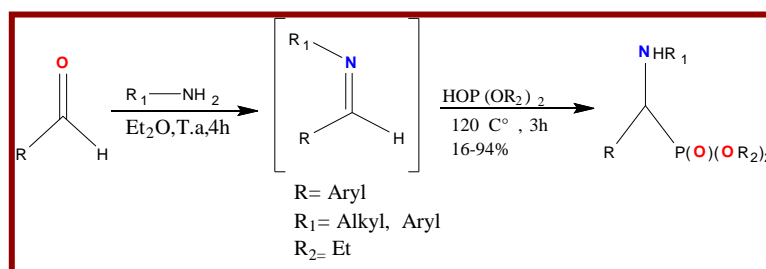


Schéma I.22: Synthèse d' α -aminophosphonates à partir de l'aldéhyde d'aryle.

❖ Wieczorek et ses collaborateurs ont décrit la synthèse des α -aminophosphonates de ketimines dans des conditions sans solvant et avec de très bons rendements (**Schéma.I.23**).¹⁹⁰

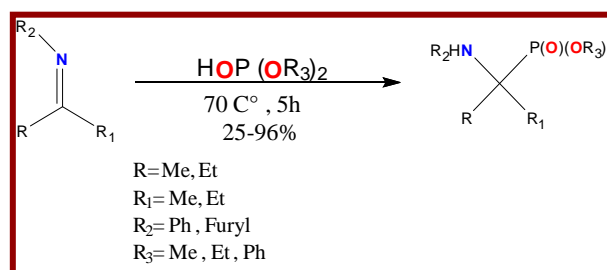


Schéma I.23: α -Aminophosphonates de ketimines.

¹⁸⁸ (a) S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu, S. S. Shameem, B. Saritha, S. J. Prakash, *Synlett.* **2003**, 505. (b) H. Takahashi, M. Yoshioka, N. Imai, K. Onimura, S. Kobayashi, *Synthesis.* **1994**, 763.

¹⁸⁹ S. A. Beers, *J. Jordan. Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1693.

¹⁹⁰ J. S. Wieczorek, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, 166, 111.

❖ De nombreux rapports ont décrit l'utilisation de catalyseurs à acides de Lewis y compris AlCl_3 ¹⁹¹, TTC_3 ¹⁹², $(\text{OTf})_3$ ¹⁹³, ZrCl_4 ¹⁹⁴, Me_2AlCl ¹⁹⁵, BF_3 ¹⁹⁶, TiCl_4 ¹⁹⁷ dans la synthèse des α -aminophosphonates.

❖ Kabachnik *et al.*, ont rapporté l'utilisation d'iodure de cadmium comme catalyseur d'acide de Lewis dans leur synthèse d' α -aminophosphonates.¹⁹⁸ En sélectionnant une gamme d'halogénures métalliques, ils ont montré que CdI_2 (2% en moles) améliorerait considérablement la vitesse de réaction entre l'imine (aldimines et kétimines) et le diéthyle phosphite (**Schéma I.24**).

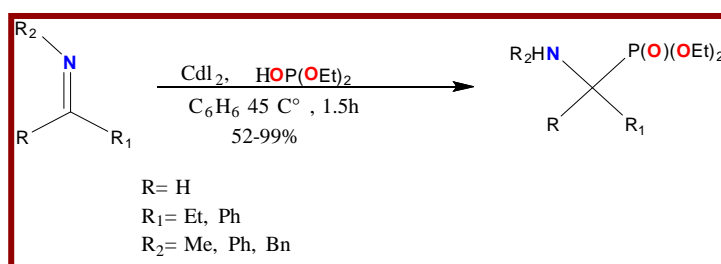


Schéma I.24: L'acide [(2*R*, 3*S*)-3-méthylloxiran-2-yl] phosphonique (**Fosfocine**®).

❖ Perchlorate de lithium est un acide de Lewis très efficace pour la production des α -aminophosphonates.¹⁹⁹ A titre d'exemple, l' α -aminophosphonate a été engendré avec un rendement de 98% de la réaction du benzaldéhyde avec l'aniline et le triméthyle phosphite en présence de TMSCl dans une solution étherée de LiClO_4 (**Schéma I.25**).

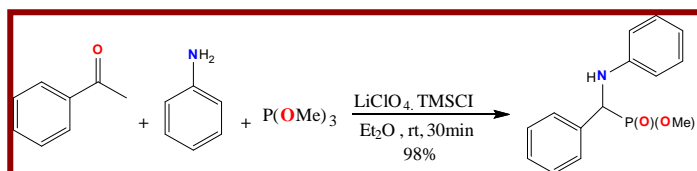


Schéma I.25: Réaction de Kabachnik-Fields à l'aide du perchlorate de lithium.

❖ Bhagat *et al.* ont rapporté que le perchlorate de magnésium était un catalyseur très efficace dans la réaction de Kabachnik-Fields soumis à des conditions exemptes de solvant.²⁰⁰ Après avoir examiné une large gamme de perchlorates métalliques dans diverses conditions

¹⁹¹ A. Manjula, V. Rao, P. Neelakanthan, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2963.

¹⁹² B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1141.

¹⁹³ R. Gosh, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2004**, 210, 53.

¹⁹⁴ S. Doye, *Synlett.* **2004**, 10, 1653-16720.

¹⁹⁵ J. S. Yadav, *Synthesis.* **2001**, 16, 2277.

¹⁹⁶ I. Schlemminger, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **2001**, 1, 2804.

¹⁹⁷ C. G. Shi, Y. Zhang, W. Yuan, *Am. J. Ther.* **2016**, 3, 894-904.

¹⁹⁸ M. M. Kabachnik, T. N. Ternovskaya, E. V. Zobina, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2002**, 38, 504.

¹⁹⁹ M. R. Saidi, N. Azizi, *Synlett.* **2002**, 9, 1347.

²⁰⁰ S. Bhagat, A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1263.

de réaction, ils ont trouvé que la réaction entre aldéhydes ou cétones, amines primaires ou secondaires et le dialkyle phosphite en présence de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ dans des conditions exemptes de solvant donnent les α -aminophosphonates correspondants avec de bons rendements (**Schéma I.26**).

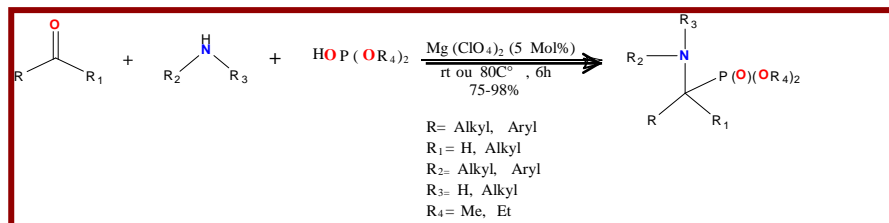


Schéma I.26: Réaction de Kabachnik-Fields utilisant le perchlorate de magnésium.

❖ Récemment, Ambica *et al.* ont rapporté l'utilisation du trichlorure d'antimoine adsorbé sur l'alumine comme catalyseur efficace et recyclable dans une réaction de Kabachnik-Fields.²⁰¹ Ils ont indiqué que la réaction entre les aldéhydes, les amines et les di-alkyle phosphites conduit aux α -aminophosphonates correspondants avec des rendements élevés en présence de $\text{SbCl}_3 / \text{Al}_2\text{O}_3$ (**Schéma I.27**).

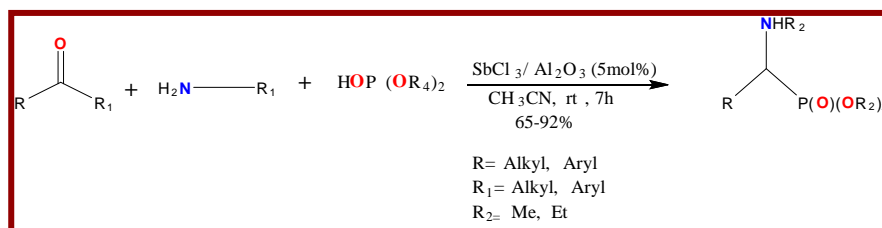


Schéma I.27: Réaction de Kabachnik-Fields utilisant $\text{SbCl}_3 / \text{Al}_2\text{O}_3$.

❖ Ranu *et coll*²⁰² ont réussi à synthétiser les α -aminophosphonates, en faisant condenser un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone), une amine aliphatique ou aromatique et le phosphite di-éthylque dans le THF en présence de InCl_3 à l'aide d'ultrasons (**Schéma I.28**)

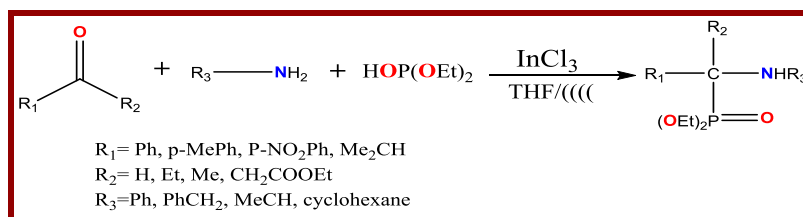


Schéma I.28: Synthèse d' α -aminophosphonates sous ultrasons.

❖ Une nouvelle série d'acides α -aminophosphoniques dérivés d'aminophénols a été préparée par Hellal *et al.*, en 2016, en utilisant la procédure de Moedritzer-Irani. La stratégie

²⁰¹ A. Ambica, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2208.

²⁰² B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1141.

de synthèse consiste à faire réagir l'acide phosphoreux et le formaldéhyde avec une série d'aminophénols en présence de l'acide chlorhydrique concentré (**Schéma I.29**).

En outre, les calculs de la chimie quantique ont été effectués par la méthode DFT sur la base B3LYP/6-31G (d,p) afin de déterminer d'une part les structures géométriques optimisées, les propriétés électroniques, les fréquences vibrationnelles et les propriétés thermodynamiques des molécules synthétisées et d'autre part de trouver une corrélation entre ces paramètres et les résultats expérimentaux obtenus.²⁰³

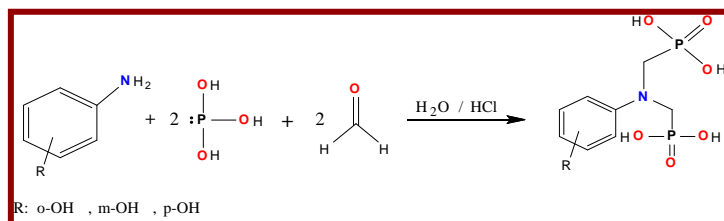


Schéma I.29: Les acides α -aminophosphoniques synthétisés par Hellal et *al.*

❖ Une année après, Hellal et *al.* ont développé une nouvelle stratégie écologique pour synthétiser une série d'esters α -aminoéthylephosphonates (**Schéma I.30**). En se basant sur la réaction de Kabachnik-Fields. Les auteurs ont fait réagir en une seule fois une série d'aldéhydes aromatiques et d'aminophénols avec le diéthylphosphite en utilisant une série d'acides naturels (acide citrique, acide malique, acide tartrique et acide oxalique) comme catalyseurs. Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation des acides naturels comme catalyseurs améliore le rendement de la réaction de Kabachnik-Fields à des valeurs très élevées.²⁰⁴

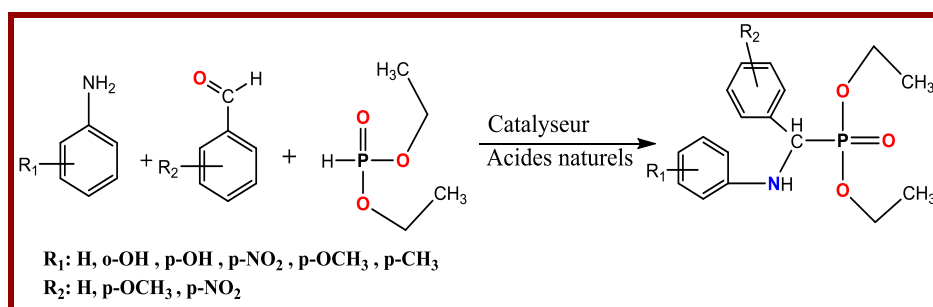


Schéma I.30: La stratégie de synthèse des esters α -aminophosphonates en utilisant les acides naturels comme catalyseurs.

²⁰³ A. Hellal, S. Chafaa, N. Chafai, *J. Mol. Struct.* **2016**, 1103, 110-124.

²⁰⁴ A. Hellal, S. Chafaa, L. Touafri, *Korean J. Chem. Eng.* **2016**, 33, 2366-2373.

I.5.2. Exemples de synthèse d' α -aminophosphonates dans des conditions vertes

Avec les douze principes de la chimie verte, la chimie reprendra certainement son image et sa place pour la découverte et l'exploitation de matière utile. Cette nouvelle vision interpelle le chimiste à revoir les réactions chimiques et les méthodes de synthèse pour mettre en œuvre des procédés propres, sûrs, moins énergétiques et non toxiques.

Nous avons choisi de décrire ici quelques exemples qui nous semblent intéressants et éventuellement applicables par la suite dans notre travail.

I.5.2.1. Utilisation des irradiations micro-ondes

Différentes méthodes de synthèse d' α -aminophosphonates utilisant une activation par micro-ondes ont été rapportées dans la littérature. Parmi elles, Kabachnik et *al.*²⁰⁵ ont décrit la préparation d' α -aminophosphonates à partir de cétones, de benzylamine et du phosphite de di-éthyle en utilisant un four à micro-ondes (**Schéma I. 31**).

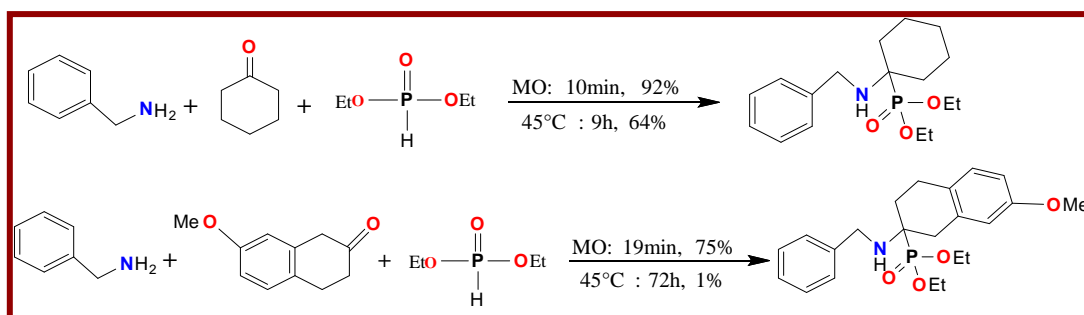


Schéma I.31: Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés de cétones assistés par micro-ondes.

Les résultats montrent que l'application du chauffage au four à micro-ondes dans le cas de certaines cétones encombrées permet l'obtention d' α -aminophosphonates alors que le chauffage conventionnel donne dans ces cas-là des rendements faibles.

❖ Varalakshmi et *al.* ont préparé une série d' α -aminophosphonates en employant la réaction de Kabachnik-Fields entre trois composés, le 4-amino-2,6-dibromophénol, une série d'aldéhydes hétérocyclique/phényle substitués et le diéthylphosphite, catalysée par $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) sous irradiation micro-ondes (**Schéma I.32**). Les résultats observés indiquent que l'activation des réactions de synthèse des α -aminophosphonates par irradiation micro-ondes est une méthode plus facile, efficace et avantageuse pour le temps de réaction et

²⁰⁵ M. M. Kabachnik, E. V. Zobnina, I. P. Beletskaya, *Synlett*. **2005**, 9, 1393.

les rendements. D'autre part, les activités antimicrobiennes et anti-oxydantes des dérivés synthétisés ont été évaluées *in vitro*.²⁰⁶

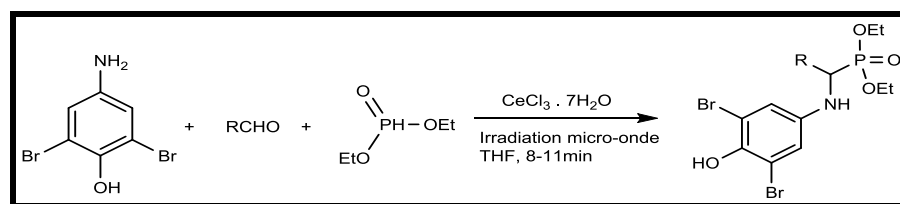


Schéma I.32: Synthèse des α -aminophosphonates en présence du $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

❖ En 2014, une nouvelle approche verte est décrite par l'équipe de Reddy,²⁰⁷ où le composé 3,5-dichloro-4-hydroxyphénylamine et le 3-nitrobenzaldéhyde sont mis en réaction avec le diéthylphosphite sous micro-ondes. La réaction conduit à la formation d' α -aminophosphonate désiré au bout de 5 minutes avec un excellent rendement.

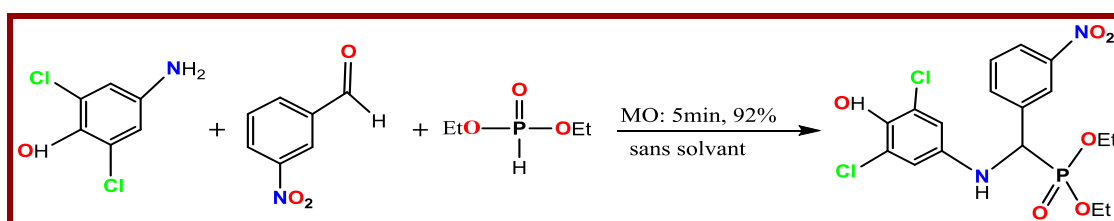


Schéma I.33: Synthèse d' α -aminophosphonates dérivés d'aldéhydes assistés par micro-ondes.

I.5.2.2. Utilisation des irradiations ultrasoniques

La chimie des ultrasons a reçu une attention croissante ces dernières années.²⁰⁸ Un grand nombre de réactions organiques peut être réalisé avec des rendements plus élevés, des temps de réactions plus courts et des conditions plus douces, que celles des procédés classiques.

La synthèse d' α -aminophosphonates peut aussi s'effectuer sous irradiation ultrasonique. Cette technique permet de réduire la durée de la réaction, d'améliorer les rendements et d'engendrer un mode opératoire plus facile que le mode classique.

❖ L'application des irradiations à ultrasons dans la synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates est adopté par Shinde et *al.*, afin d'améliorer leur vitesse de réaction en absence de solvant (**Schéma I.34**). En outre, l'utilisation d'un nouveau catalyseur, notamment l'acide camphosulfonique en combinaison avec la technique ultrasonique est rapporté pour la première fois dans cette étude qui présente aussi une étude comparative de la

²⁰⁶ M. Varalakshmi, D. Srinivasulu, D. Rajasekhar, C. Naga Raju, S. Sreevani, *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2014**, 189, 106-112.

²⁰⁷ G. S. Reddy, K. U. M. Rao, C. S. Sunddar, S. S. Sudha, B. Haritha, S. Swapna C. S. Reddy, *Arabian. J. Chemy.* **2014**, 7, 833.

²⁰⁸ T. J. Mason, D. Peters, *Practical Sonochem.* Second ed. Ellis horwood, London, **2002**.

synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates en utilisant la méthode ultrasonique, est discutée dans la littérature.²⁰⁹

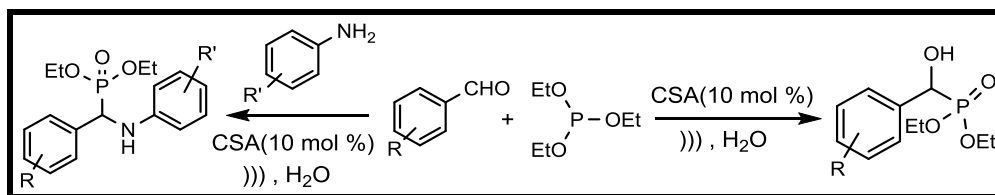


Schéma I.34: Synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates sous ultrasons.

❖ Une autre approche permet l'accès à une nouvelle série d' α -aminophosphonates substitués par l'application des irradiations ultrasoniques. La synthèse a été réalisée à partir de divers aldéhydes substitués, une amine amlodipine et le di-butylphosphite dans l'éthanol en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur d'acide de Lewis, sous conditions conventionnelles et irradiations ultrasoniques.²¹⁰

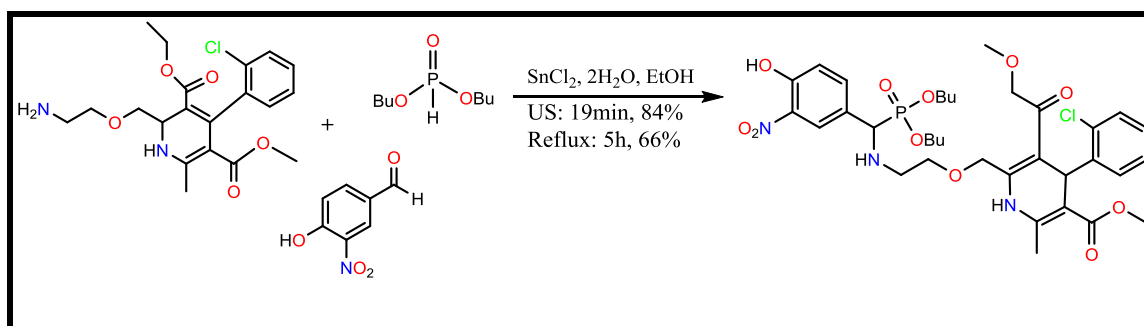


Schéma I.35: Synthèse d' α -aminophosphonates assistée par ultrasons en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

1.5.3.3. Utilisation des liquides ioniques

La catalyse est un domaine fortement positionné à l'interface entre recherche fondamentale et recherche industrielle. Le catalyseur permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps et l'énergie, ainsi la catalyse demeure un outil adéquat, innovant et performant pour apporter des solutions. La catalyse est la clé de l'éco-compatibilité.

Les liquides ioniques ont attiré l'attention des chimistes grâce à leurs propriétés physicochimiques uniques.²¹¹

Au cours de ces dernières années, l'attention prêtée par les chimistes vers l'utilisation des liquides ioniques (LIs) en tant que solvants innovants est devenu de plus en plus importante,

²⁰⁹ P. V. Shinde, A. H. Kategaonkar, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Tetrahedron. Letters.* **2011**, 52, 2889-2892.

²¹⁰ Z. Aouf, "Thèse de doctorat", **2018**, Université Badji Mokhtar, Annaba.

²¹¹ P. Wassercheid, W. Keim, *Angew. Chem.Int Ed. Engl.* **2000**, 39, 3772.

en raison de leur comportement catalytique et leurs propriétés chimiques et physiques fort intéressantes.

Les liquides ioniques (*LIs*) sont des sels liquides se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C, mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante.²¹²

➤ Historique

Les liquides ioniques ne sont pas nouveaux, quelques-uns ont été découverts depuis longtemps. Bien que le premier liquide ionique, le nitrate d'éthyle ammonium de température de fusion de 12°C, ait été rapporté très tôt en 1914, ce n'est que récemment que beaucoup de progrès significatifs ont été réalisés dans l'application des liquides ioniques dans les processus catalytiques.

En 1951, Hurley et *al.* ont mis au point la première synthèse des liquides ioniques à base d'anions chloroaluminates dans le développement d'électro-dépôt de l'aluminium à basse température.²¹³ Durant les années 80, ce nouveau type de composés a été mis en œuvre comme solvant pour de nombreuses synthèses organiques. Depuis les années 90 et jusqu'à maintenant, l'emploi des liquides ioniques a connu un réel essor, de la part de nombreux chercheurs, dans les domaines de l'électrochimie, de la synthèse organique, de la catalyse et plus récemment, dans le domaine des sciences séparatives : L'extraction liquide-liquide, la chromatographie en phase gazeuse et en phase liquide ainsi que l'électrophorèse capillaire.²¹⁴

➤ Propriétés physico-chimiques des liquides ioniques

✓ Les *LIs* sont des composés totalement ioniques qui possèdent un point de fusion inférieur à 100 °C.

✓ Théoriquement, les liquides ioniques possèdent une tension de vapeur très faible, effectivement non mesurable, qui les rend non inflammables.²¹⁵ Cette nature non volatile offre un avantage certain pour la séparation des produits par distillation et évite l'exposition aux vapeurs non contrôlées.

✓ Ils peuvent être facilement régénérés et recyclés, et ont une stabilité chimique et thermique élevées et sont relativement peu coûteux et faciles à synthétiser.

²¹² P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

²¹³ F. H. Hurley, T. P. J. Wier, *Electrochem. Soc.* 1951, 98, 207.

²¹⁴ J. S. Wilkes, *Green. Chem.* 2002, 4, 73-80.

²¹⁵ F. Endres, S. Zein El Abedin, *Phys. Chem. phys.* 2006, 8, 2101-2116.

✓ Ils offrent, de plus, une forte solvation pour un grand nombre de solutés organiques et inorganiques, qui leur permet de solubiliser une large gamme de composés organiques, inorganiques et également organométalliques.²¹⁶

✓ Une haute stabilité thermique (qui les place avantageusement en solvant de choix pour les réactions à haute température).²¹⁷

✓ Ils sont liquides dans une large gamme de température.²¹⁸

✓ Un liquide ionique est le plus généralement constitué d'un cation organique de faible symétrie.

➤ Structure des liquides ioniques

Il existe une multitude de cations et d'anions pouvant composer un liquide ionique; les combinaisons cation/anion sont donc infinies! Néanmoins il est possible de tirer quelques règles générales²¹⁹:

- Les cations les plus répandus sont de type sulfonium, phosphonium, ammonium, pyrrolidinium, pyrazolinium, triazolium, oxazolium, thiazolium, pyridinium et imidazolium²²⁰

(Figure I.39).

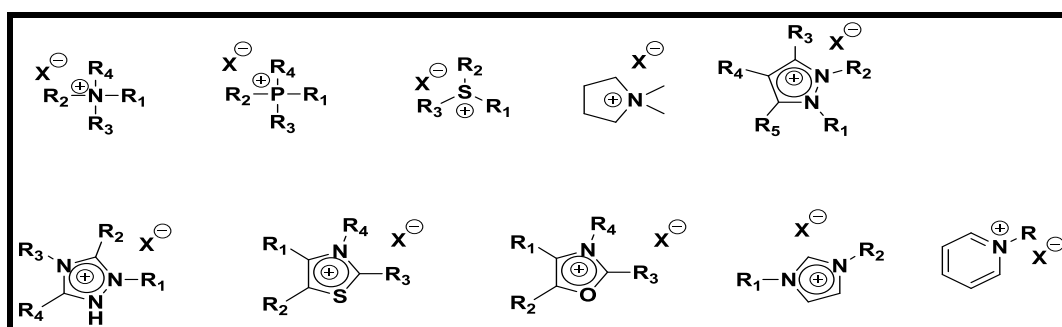


Figure I.39: Structures de quelques LIs.

- Les anions (X⁻) les plus couramment utilisés sont soit des:

a). **Anions inorganiques**²²¹ : comme: les anions halogénures (Cl⁻, Br⁻, I⁻), l'anion nitrate (NO₃)⁻, sulfate (SO₄)⁻, hexafluorophosphate (PF₆)⁻ et l'anion tétrafluoroborate (BF₄)⁻.

b). **Anions organiques**²²² : tels que: l'anion trifluorométhanesulfonate (Tf⁻) (ou triflate), l'anion dicyanamide [N(CN)₂]⁻, CF₃CO₂⁻ et CH₃CO₂⁻ etc.

²¹⁶ P. A. Hunt, *J. Phys. Chem. B.* **2007**, 111, 4844-4853.

²¹⁷ M. J. Earle, J. M. S. S. Esperanca, M. A. Gilea, *Nature.* **2006**, 439, 831-834.

²¹⁸ S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Tetra. Lett.* **2002**, 43, 4657-4659.

²¹⁹ K. Fukumoto, H. Ohno, *Chem. Comm.* **2006**, 3081-3083.

²²⁰ Y. Yoshida, O. Baba, G. Saito, *J. Phys. Chem. B.* **2007**, 111, 4742-4749.

²²¹ D. R MacFarlane, J. M. Pringle, K. M. Johansson, S. A. Forsyth, M. Forsyth. *Chem. Comm.* **2006**, 1905-1917.

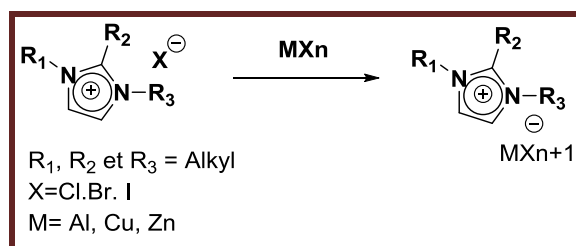


Schéma I.36 : Réaction d'échange de l'anion

➤ Applications des liquides ioniques

Les applications des liquides ioniques sont nombreuses, allant des applications aux processus de stockage d'énergie²²³ aux sciences des polymères²²⁴ en passant par les processus photochimiques.²²⁵ Les LIs ont également révélé leur utilité en biotechnologie,²²⁶ en chimie analytique, en électrochimie et dans plusieurs réactions chimiques comme l'estérification,²²⁷ les réactions de Diels-Alder,²²⁸ les réactions d'alkylation ou de Friedel-Crafts,²²⁹ et les réactions à composants multiples.

Les liquides ioniques sont utilisés aussi pour la synthèse des α -aminophosphonates, par exemple, Fanget *al.* ont préparé des liquides ioniques acycliques acides afin de les utiliser comme catalyseurs pour la synthèse des α -aminophosphonates en utilisant une réaction à trois composants en une seule fois entre des aldéhydes, des amines et le triméthylphosphite dans l'eau à température ambiante. Les produits obtenus sont facilement séparés du système catalyseur/eau, et les catalyseurs peuvent être réutilisés au moins six fois sans diminuer sensiblement l'activité catalytique.²³⁰

Conclusion

Cette étude bibliographique, qui est loin d'être complète, nous a permis d'exposer l'intérêt biologique des dérivés de la quinoléine qui occupent une place très importante dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique. Aussi, les modifications de structure de base de la quinoléine, ont permis la synthèse de nouveaux dérivés présentant un large

²²² H. Olivier-B, L. Magna, *J. Mol. Catal. A.* **2002**, 182-183, 419-437.

²²³ A. Balducci, F. Soavi, M. Mastragostino. *Applied. Physics A.* **2006**, 82, 627.

²²⁴ T. Biedron, P. Kubisa, *Poly. Inter.* **2003**, 52, 1584

²²⁵ S. C. Hubbard, P. B. Jones. *Tetra. Lett.* **2005**, 61, 7425.

²²⁶ J. Ding, T. Welton, D. W. Armstrong, *Analy. Chem.* **2004**, 76, 6819.

²²⁷ H. Olivier-Bourbigou. L. Magna. *J. Molec. Catal. A. Chem.* **2002**, 419, 182

²²⁸ Z. Duan, Y. Gu, Y. Deng, *J. Molec. Catal. A. Chem.* **2006**, 246, 70

²²⁹ C. Brindaban, R. Subhash, B. Ranjan. *Tetra. Lett.* **2007**, 63, 776

²³⁰ D. Fang, C. Jiao, B. Ji, *Phosphorus, Sulfur, Silicon. Related. Elements.* 185, **2010**, 2520-2526.

spectre d'activités biologiques. A cause de l'importance de leurs propriétés biologiques, plusieurs méthodes de synthèse de dérivés quinoléiques ont été rapportées dans la littérature.

La chimie des dérivés de la quinoléine présente une richesse très importante due à la présence dans leurs structures de plusieurs sites réactifs susceptibles d'être engagés dans des réactions d'alkylation, d'amination, de sulfuration, de condensation, et de cycloaddition.

Les études effectuées sur ces dérivés ont montré que la modification structurale permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant tout particulièrement, une activité anti-oxydante et anti-Alzheimer très importantes.

D'autre part, l'étude bibliographique qu'on a effectuée sur les phosphonates et leurs dérivés, notamment leurs procédures de synthèse et leurs applications prometteuses, nous font remarquer que cette famille de composés montre une importance primordiale dans les différents domaines. Nous avons ensuite présenté les améliorations considérables de l'utilisation des irradiations micro-ondes et les effets sonores en synthèse organique par rapport aux méthodes classiques plus particulièrement dans la réaction de Kabachnik-Fields.

Nous avons clôturé notre étude bibliographie par un aperçu sur les liquides ioniques, qui peuvent être utilisés dans la réaction de Kabachnik-Fields en tant que solvant et catalyseur.

Il est donc à prévoir que la combinaison de dérivés de quinoléine avec le motif α -aminophosphonates peut conduire à de bons agents antioxydants et anti-Alzheimer.

Ceci nous a permis de penser à synthétiser et à caractériser des nouvelles molécules, dérivées d' α -aminophosphonates qui seront présentées dans le chapitre II, ensuite, on étudiera leurs propriétés inhibitrices de cholinestérase et leurs activités anti-oxydantes.

CHAPITRE II

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Présentation de notre étude

Après une brève description des différents dérivés phosphoniques, de leurs propriétés biologiques et de leurs diverses voies de synthèse décrites dans la littérature, notre but sera le développement et la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates dans les conditions de la chimie verte et l'évaluation de leurs activités biologiques.

Dans ce contexte, nous avons appliqué la réaction de Kabachnik- Fields avec quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine et 2-oxo-3-formylquinoléine pour accéder à une nouvelle série d' α -aminophosphonates multifonctionnelles dans l'objectif d'être utilisés comme précurseurs dans différentes réactions et pour étudier leurs activités biologiques.

Notre travail concerne la synthèse d' α -aminophosphonates à motif quinoléine ou quinolone *via* la réaction de Kabachnik-Fields, et qui sera détaillée dans ce chapitre.

Les dérivés quinoléiques formylés représentent le matériel de base pour l'ensemble des investigations entreprises dans le cadre de cette thèse. Toute une série de dérivés de quinoléin-3-carbaldéhyde et de quinolon-3-carbaldéhyde différemment substitués ont été utilisés. Dans un premier temps, ce composé a été choisi comme modèle dans la préparation de composés précurseurs hautement fonctionnalisés nécessaires à la conception de séries originales de composés dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes et de 2-chloro-3-formylquinoléin-2-one. La réaction a ensuite été étendue aux nouveaux produits d' α -aminophosphonate.

II.1. Synthèses des précurseurs

II.1.1. Préparation des acétanilides

La synthèse des acétanilides est réalisée selon une méthode simple et quantitative. Il s'agit de faire réagir l'anhydride acétique (Ac_2O) et l'acétate de sodium (AcONa) en présence d' HCl avec les anilines correspondantes pour conduire aux produits bruts attendus. Ils sont purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol/ eau distillée (80 / 20) avec des très bons rendements. La réaction est représentée dans le **schéma II.1** ci-dessous et les résultats sont réunis dans le **tableau II.1**.

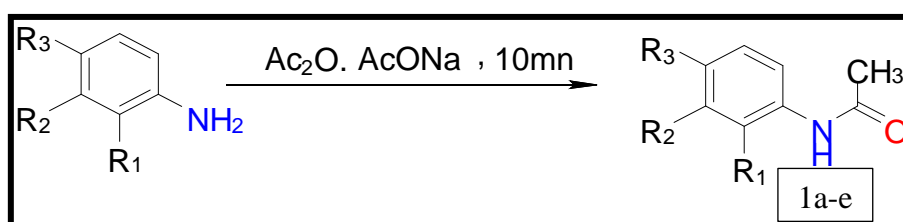


Schéma II.1: Synthèse des dérivés d'acétanilides.

Tableau II.1 : Les propriétés physiques et les rendements des dérivés d'acétanilides.

Acétanilides	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rf*	T _{fus} °C	Rdt %**
1a	H	H	H	H	0.45	117-118	80
1b	H	H	Me	H	0.36	146-147	82
1c	H	H	OMe	H	0.29	136-137	78
1d	Me	H	H	H	0.31	115-116	90
1e	H	Me	H	H	0.25	106-107	88

* : L'éluant utilisé le dichlorométhane.

** : Rendement calculé après purification

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des acétanilides préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature²³¹ (voir la partie expérimentale).

Etude spectrale

Les spectres de ces composés ont été enregistrés dans un appareil de Résonance Magnétique Nucléaire du proton de 250 MHz. Ils correspondent aux structures proposées de ces composés. On distingue dans ces spectres 3 ou 4 sortes de protons.

- Les protons aromatiques qui sont observés dans les champs faibles (zone de déblindage), sous forme de multiplet de 7,53 à 7,12 ppm pour le composé **1a**. Ces protons aromatiques sont absorbés sous forme de deux doublets, pour les composés **1e** et **1c** et sous forme de multiplet pour le composé **1b** de 7,16 à 6,76 ppm.

- Quant à l'hydrogène de la fonction amide, il apparaît sous forme d'un singulet large entre 7,80 et 7,27 ppm et ceci pour tous les acétanilides.

- Dans la zone des champs forts (zone de blindage) il y a tout d'abord le signal des protons du groupement méthoxy qui apparaît à 3,80 ppm sous forme de singulet pour le composé **1c**.

- Les groupements méthyles des acétanilides **1e** et **1b** résonnent respectivement à 2,29 et 2,23 ppm sous forme de deux singulets. Le reste des données spectroscopiques est présenté dans la partie expérimentale.

II.1.2. Préparation des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes

²³¹ A. BOURAIOU, thèse de doctorat, Université Mentouri-Constantine « Synthèse d'hétérocycles quinoléiques a visée thérapeutique et d'analogues structuraux de produits naturels », 2009.

L'analyse des données de littérature montre que seulement trois voies sont rapportées dans l'introduction directe du groupement formyle sur le motif pyridinique de la quinoléine, et toutes utilisent le réactif de *Vilsmeier-Haack* (POCl_3/DMF) sur des substrats différents. R. R. Amaresh et P.T. Perumal ²³² utilisent l'action du réactif de *Vilsmeier* sur le 2-azidoacétophénone pour préparer la 2-diméthylamino-4-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde avec un rendement faible (35%). Ashok *et Coll.* ²³³ accèdent aux dérivés de quinoléin-3-carbaldéhyde portant des atomes de chlore en position 2 et 4, à partir de matériaux de départ non facilement accessibles : les dérivés d'isoxazole tel que le 5-hydroxy-3-aryloxazole, et la réaction de *Meth-Cohn*, qui est la méthode de synthèse la plus utilisée et la plus adaptée pour la préparation de cette catégorie de composés par l'addition du réactif de *Vilsmeier-Haack* ($\text{POCl}_3 / \text{DMF}$) à des acétanilides dans un rapport bien déterminé, conduit aux dérivés de 2-chloroquinoléine formylés avec des rendements acceptables (> 50%). L'ensemble de ces réactions sont représentées dans le schéma II.2 global qui suit :

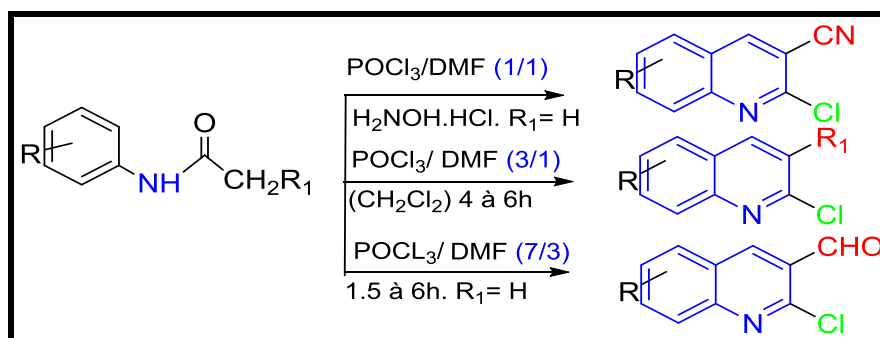


Schéma II.2: Synthèse des dérivés de quinoléine selon la réaction de Meth-Cohn.

Dans la réaction de *Meth-Cohn*, ²³⁴ on relèvera que la nature du produit formé est intimement liée au rapport (POCl_3/DMF). Selon ce rapport, on peut accéder: soit aux quinoléin-3-carbaldéhydes (rapport 7/3), soit aux 3-alkylquinoléines en présence de tétrachloroéthane (rapport 3/1) ou à des quinoléin-3-carbonitriles en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine (rapport 1/1), et dans les trois cas on observe une introduction d'un atome de chlore en position 2. Cette réaction, avec ses variantes, est résumée dans le schéma II.3 ci-dessous :

²³² R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*. **1998**, 54, 14327.

²³³ K. Ashok, G. Srideir, Y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.

²³⁴ (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1981**, 1520. (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12870. (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, **1981**, 1957. (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.

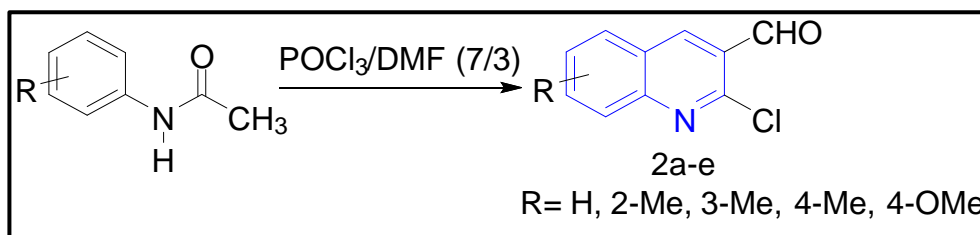


Schéma II.3: Synthèse des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde.

❖ Mécanisme de formation de 2-chloroquinolin-3-carbaldéhyde

Dans un premier temps l'amide substitué s'additionne sur le trichlorure de phosphore, qui libère alors un ion chlorure. Cet ion chlorure vient se substituer sur le carbone porteur de l'ancien groupe carbonyle, produisant le réactif de *Vilsmeier-Haack* (**Schéma II.4**).

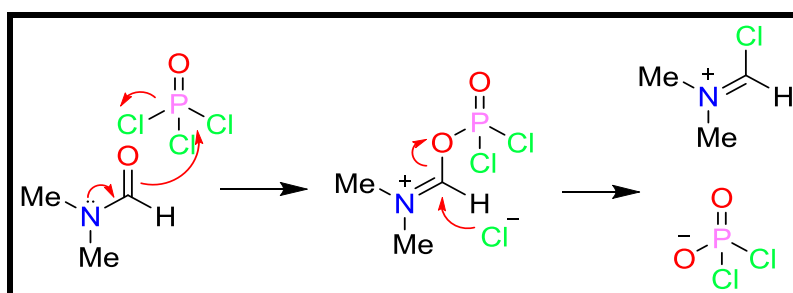


Schéma II.4: Mécanisme de préparation du réactif de *Vilsmeier-Haack*.

Le mécanisme de la transformation d'acétanilide en 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde selon la procédure de O. Meth-Cohn et Coll, est représenté dans le **schéma II.5** qui suit :

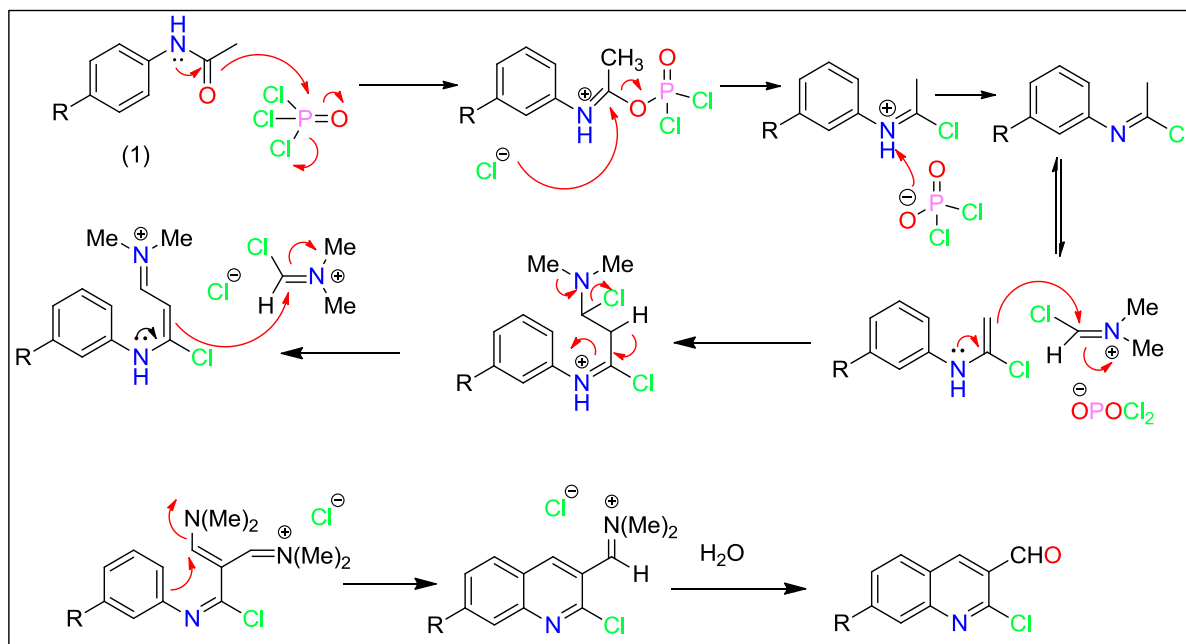


Schéma II.5: Mécanisme réactionnel de la formation de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde.

Les synthèses de ces dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines ont été effectuées à partir des acétanilides obtenus lors de l'étape précédente, en les faisant réagir avec le réactif

de *Vilsmeier-Haack*, c'est à dire dans le mélange du DMF / POCl₃ dans les proportions (3/7) en chauffant pendant 4 heures à 75°C.

Les produits bruts obtenus sont sous forme solide; ils sont purifiés par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Les propriétés physiques des dérivés des 2-chloro-3-formylquinoléines ainsi que les rendements sont rassemblés dans le **tableau II.2**.

Tableau II.2 : Les propriétés physiques et les rendements des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine.

Quinoléine	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rf*	T _{fus} °C	Rdt %**
2a	H	H	H	H	0.35	140-141	72
2b	H	H	Me	H	0.63	123-124	68
2c	H	H	OMe	H	0.38	149-150	56
2d	Me	H	H	H	0.48	142-143	75
2e	H	Me	H	H	0.44	130-131	63

* : L'éluant utilisé: CH₂Cl₂/MeOH (7 / 3).

** : Rendement calculé après purification.

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature²³⁵ (voir la partie expérimentale).

Les structures des produits ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques suivantes:

Spectroscopie infrarouge IR: parmi les bandes d'absorption présentes dans les spectres IR des dérivés 2 chloro-3-formylquinoléine, une bande de fréquence δ (CO)= [1636-1693] cm⁻¹ caractéristique du groupement carbonyle (aldéhyde), et une autre bande de fréquence δ (CN) = [1613-1622] cm⁻¹ qui correspond à la fonction imine intégrée dans l'hétérocycle quinoléique.

Spectroscopie RMN ¹H: Ces composés quinoléiques synthétisés sont caractérisés en RMN du proton par un signal singulet résonnant dans la zone des champs faibles entre 10,66 et 10,42 ppm, ce signal est caractéristique du proton de la fonction aldéhyde.

De même, tous les dérivés de la formyl-quinoléine ont un signal caractéristique qui apparaît aussi dans la zone des champs faibles sous forme d'un singulet attribué au proton lié au carbone 4.

²³⁵ A. Bouraiou, H. Menasra, A. Debache ; S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chem.* **2006**, 16, 2, 171-183.

Les protons liés au C₄ des différentes formyl-quinoléines résonnent dans un intervalle de (8,68 à 8,88) ppm et ceci est dû à son environnement chimique, c'est le proton aromatique du noyau quinoléique le plus déblindé. Les autres protons aromatiques de ces dérivés apparaissent entre 8,08 et 7,26 ppm dans l'échelle des déplacements chimiques.

En ce qui concerne les groupements méthyles et méthoxyles liés au noyau quinoléique, ceux-ci sortent sous forme de singulets vers la zone du champ fort à [2,56 - 2,78] et à [3,96 - 3,98] ppm

Spectroscopie RMN ¹³C : L'examen des spectres RMN ¹³C nous a permis de distinguer un pic à [189,09 - 189,97] ppm, celui-ci ne peut correspondre qu'au groupement formyle qui sort habituellement dans cette zone de champ faible. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 106,43 ppm et 164,21 ppm. Quant aux carbones des groupements méthyles et méthoxyles (hybridés sp³), ils sortent vers le champ fort respectivement à [21,65-17,81] et à [55,79-55,92] ppm.

Les recherches biologiques, sur les quinoléines substituées en position 2, montrent que ces dernières possèdent diverses activités biologiques très intéressantes, c'est pourquoi nous avons décidé de synthétiser d'autres dérivés de 3-formyl-2-quinolone.

II.1.3. Préparation des 3-formyl-2-quinolones

Nous rapportons dans ce qui suit, la préparation d'une autre série de quinolones, en appliquant la réaction représentée dans le schéma II.5 ci-dessous. Les dérivés de la 3-formyl-2-quinolone s'obtiennent par hydrolyse du chlore en position 2 en utilisant l'acide acétique aqueux (7/3) à 100°C (Schéma II.6 et Tableau II.3)²³⁶.

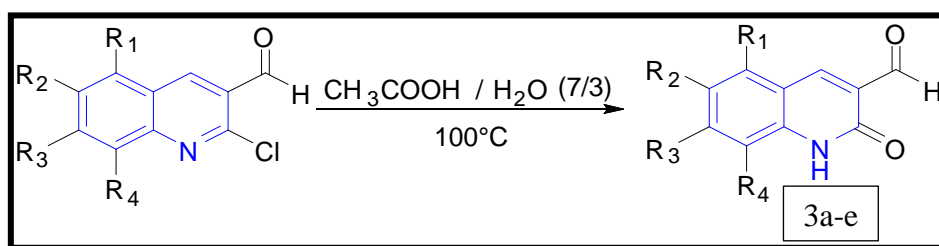


Schéma II.6: Synthèse des 3-formyl-2-quinolones dérivés du 2-chloro-quinoléin-3-carbaldéhyde.

²³⁶ A. L. Hopkins, J. Ren, J. Milton, R. J. Hazen, J. H. Chan, D. I. Stuart, D. K. Stammers, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5912-5922.

Tableau II.3 : Les propriétés physiques et les rendements des dérivés de 3-formyl-2-quinolones.

Quinolone	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rf*	T _{fus} °C	Rdt %**
3a	H	H	H	H	0.29	140	96
3b	H	H	Me	H	0.35	123	92
3c	H	Me	H	H	0.31	130	78
3d	Me	H	H	H	0.37	142	69
3e	H	H	OMe	H	0.41	149	89

* : L'éluant utilisé: CH₂Cl₂/MeOH (6 / 4).

** : Rendement calculé après purification.

Étude spectrale :

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et également conformes à ceux décrits dans la littérature²³⁷ (voir la partie expérimentale).

Les structures des produits ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques suivantes:

Spectroscopie RMN ¹H : Ces composés synthétisés sont caractérisés en RMN du proton par un signal apparaissant dans la zone caractéristique des champs faibles entre 12.07 et 12.12ppm sous forme d'un singulet large caractéristique du proton de la fonction amine (NH). De même, tous les dérivés de formyl-quinolone ont un signal sous la forme d'un singulet qui apparaît aussi dans la zone des champs faibles entre 10,24 et 10,30 ppm, ce signal est caractéristique du proton de la fonction aldéhyde.

Les protons rattachés au C4 des différentes formyl-quinolones résonnent dans un intervalle de [8,4-8,8] ppm et ceci est dû à son environnement chimique, c'est le proton aromatique du noyau quinoléique le plus déblindé. Les autres protons aromatiques de ces dérivés apparaissent entre 7.90 et 7,20 ppm dans l'échelle des déplacements chimiques.

En ce qui concerne les groupements méthyles liés au noyau quinoléique, ils sortent sous forme de singulet vers la zone du champ fort à [2,35-2,62] et à 3.80 ppm pour le méthoxyle du composé 3e.

Spectroscopie RMN ¹³C : L'examen des spectres RMN ¹³C nous a permis de distinguer un pic à [190,1-190,2] ppm, celui-ci ne peut correspondre qu'au groupement formyle qui sort

²³⁷ T. Tilakraj, S. Y. J. Ambekar, *Indian Journal of Chemistry*, **1985**, 62, 251–253.

habituellement dans cette zone du champ faible. Les carbones aromatiques apparaissent entre 111,23 ppm et 150,48 ppm. Le carbone de la fonction cétone apparaît à [160.12-161.8] ppm. Les carbones des groupements méthyles et le groupement méthoxyle (hybridés sp^3), sortent respectivement vers le champ fort à [21,65-17,81] et à 56.05 ppm.

II.2. Alternatives synthétiques envisagées

II.2.1. Mise au point des conditions réactionnelles

Comme nous l'avons déjà indiqué, la réaction de *Kabachnik-Fields* dépend fortement des catalyseurs, ainsi que des réactifs et des solvants utilisés. Plusieurs conditions expérimentales ont été mises au point pour développer cette réaction, c'est pourquoi nous avons essayé d'adapter des conditions opératoires appropriées. La recherche des conditions optimales a été menée avec 3 dérivés de quinoléine (**3a**, **3b**, **3c**) avec le 2-amino-phénol et le triéthylphosphite et en faisant varier :

- le catalyseur
- le solvant
- La température
- le rapport stœchiométrique

Premiers essais :

Nous avons examiné tout d'abord la possibilité de synthétiser l' α -aminophosphate **4a** à partir d'une condensation directe entre le 2-chloro-3-formyl-quinoléine et le 2-aminophénol avec le triéthylphosphite en une seule étape et sans aucun solvant à température ambiante. En revanche, le produit désiré a été isolé après 30 min avec un très faible rendement. Des efforts consentis afin d'améliorer ce modeste résultat ont été déployés, et donc nous avons cherché, à définir les paramètres optimaux (la quantité du catalyseur, l'influence de solvant, la température et le rapport stœchiométrique de réactifs), c-à-d les conditions qui nous donnent le produit désiré avec le meilleur rendement en un minimum de temps. La réaction a été suivie par CCM.

II.2.2. Influence du solvant et du catalyseur

Initialement, nous avons examiné la même réaction précédente dans l'acétonitrile mais en absence du catalyseur. Une quantité équimolaire de quinoléine, d'aminophénol et de triéthyle phosphite réagit à température ambiante. Le produit s'est formé au bout d'une heure de temps, donnant un rendement faible.

D'autre part, afin d'examiner l'effet du solvant, et pour améliorer encore ces premiers résultats, nous avons étudié cette réaction en utilisant différents solvants tels que l'EtOH, CH₂Cl₂, DMF, toluène, en chauffant à reflux. C'est dans ce dernier cas que le meilleur rendement relatif a été obtenu. Cependant, l'application de ces conditions réactionnelles dans notre synthèse conduit à une diminution de rendement. Ceci s'explique probablement par la faible solubilité de la quinoléine. Ce résultat montre que le solvant n'a aucune influence sur le déroulement de la réaction, ce qui nous a incités à réaliser la réaction sans solvant.

La réaction de Kabachnik-Fields peut-être catalysée par diverses bases²³⁸, ou divers acides de Lewis comme le chlorure de diméthyle aluminium²³⁹, le tri-fluorure de bore²⁴⁰, le tétrachlorure d'étain²⁴¹. Notre réaction a donc été étudiée en présence d'une série de catalyseurs, tels que : TEA, AlCl₃, l'acide *p*-toluène sulfonique, et aucune conversion de la quinoléine n'a été observée et les rendements sont très faibles.

Le chlorotriméthylsilane (TMSCl) se révèle être meilleur catalyseur d'après les résultats publiés par Pokalwar et *al.*,²⁴² qui ont développé une méthode simple, facile avec des hauts rendements pour la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates en faisant réagir les imines obtenus à partir du 2-chloroquinolin-3-carbaldéhyde, avec le triéthylphosphite en présence de TMSCl. Nous avons procédé ainsi, et après plusieurs essais sur la quantité de catalyseur et de substrat, le solvant et la température réactionnelle, finalement le produit désiré a été isolé après 2h de réaction mais avec un rendement de 30%, il nous est alors apparu, que le TMSCl n'est pas le catalyseur de choix.

De la même manière que ce que nous avons effectué précédemment, toutes nos tentatives ont échoué et le produit attendu est obtenu à l'état de traces. Cependant, la réaction était toujours lente et les rendements ont été également très médiocres. De plus, nous avons testé l'effet énergétique, en utilisant différentes températures. Devant les résultats obtenus en utilisant des solvants organiques, la formation d' α -aminophosphonate semble être efficace dans le toluène à des températures élevées. Tout d'abord, la réaction a été testée dans le toluène sous différentes températures en commençant à partir de 50 °C, puis à 100°C et enfin

²³⁸ a) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9377. b) A. Keplacz, A. Zwierzak, *Tetrahedron. Lett.* **2002**, 43, 1079.

²³⁹ S. Doye, *Synlett.* **2004**, 1653.

²⁴⁰ I. Schlemminger, A. Willecke, W. Maison, R. Koch, A. Lützen, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans I.*, **2001**, 2804.

²⁴¹ S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis.* **1992**, 90.

²⁴² R. U. Pokalwar, R. V. Hangarge, B. R. Madje, M. N. Ware, M. S. Shingare, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 1461-1470.

à 150 °C. Selon les résultats obtenus, la réaction à 150 °C a montré une amélioration de rendement comparativement aux autres températures utilisées.

Enfin, nous avons étudié le rapport stœchiométrique 1/1/1 éq et 1/1/2 éq de quinoléine, d'aminophénolet de triéthyle phosphite respectivement, pas de changement de rendement dans le premier cas et une consommation partielle du tri-éthyle phosphite a été remarquée dans le deuxième rapport.

Le **tableau II.4** ci-dessous résume les rendements obtenus dans les conditions citées précédemment.

Tableau II.4 : Optimisation des conditions réactionnelles.

Solvant	Catalyseur (mole %)	Température (°C)	Rapport stoechiométrique	Temps (h)	Rdt (%)
CH ₃ CN	-	T.a	1/1/1	1h	10%
	APTS	60°C	1/1/1	1h	12%
	AlCl ₃	70°C	1/1/1	1h	16%
EtOH	-	T.a	1/1/1	1h	11%
	TEA	70°C	1/1/1	3h	20%
	APTS	70°C	1/1/1	3h	19%
CH ₂ Cl ₂	-	T.a	1/1/1	4h	20%
	AlCl ₃	50°C	1/1/1	4h	15%
	TEA	70°C	1/1/1	5h	22%
DMF	TMSCl	T.a	1/1/1	4h	14%
	TEA	100°C	1/1/2	4h	26%
	APTS	150°C	1/1/2	5h	20%
Toluène	TMSCl (0.1mol)	T.a	1/1/1	4h	28%
	TMSCl (0.5 mol)	100°C	1/1/2	2h	30%
	TMSCl (0.5 mol)	150°C	1/1/2	4h	39%

II.2.3. Influence des irradiations ultrasons et des liquides ioniques

La chimie assistée par ultrasons est en plein essor, elle est à la fois simple à mettre en œuvre et rapide. De plus, l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions témoignent de la performance de cette technique.

La synthèse d' α -aminophosphonates peut aussi s'effectuer sous irradiations ultrasoniques. L'application des radiations ultrasons dans la synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -

aminophosphonates est adoptée par Shinde et *al.*²⁴³ afin d'améliorer leurs vitesses de réaction en absence de solvant. Cette technique permet de réduire la durée de la réaction, d'améliorer les rendements et d'engendrer un mode opératoire plus facile que le mode classique.

Dans ce contexte, Sonar et *al.*²⁴⁴ ont réalisé la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates dérivés d'oxazepines par la réaction de quino [2,3-b]-[1,5] benzoxazépines avec le triéthyle phosphite en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique comme catalyseur sous irradiations ultrasoniques. Cette méthode qui a donné de meilleurs résultats, a été réalisée en un minimum de temps et avec de bons rendements. Elle est plus performante que la méthode classique (**Schéma II.7**). Les α -aminophosphonates synthétisés ont montré une activité antibactérienne modérée contre les bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif.

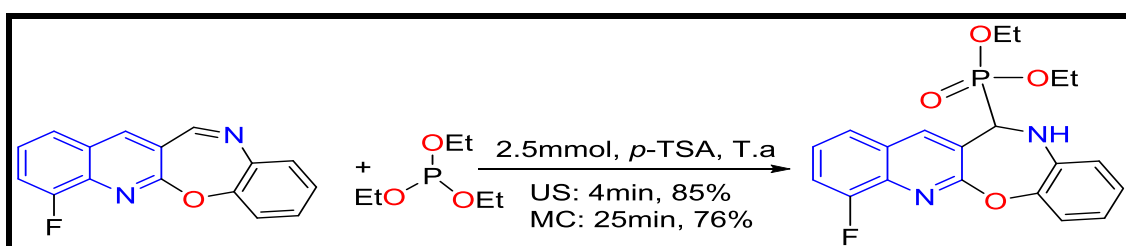


Schéma II.7: Synthèse des α -aminophosphonates sous ultrasons.

Dans une première tentative d'optimisation de notre réaction, nous avons essayé de faire réagir un équivalent d'aldéhyde avec un équivalent d'amine et un équivalent de triéthyle phosphite en absence de catalyseur et sous irradiation à ultrasons. La réaction a été réalisée en 10 minutes avec un rendement de 36%. Nous avons ensuite tenté la même réaction avec l'utilisation de liquide ionique (triéthylacétate d'ammonium) comme solvant et catalyseur. Ce dernier a montré une grande efficacité et le rendement s'est amélioré jusqu'à 76% en 6 minutes par rapport à la première tentative. On a également essayé dans les mêmes conditions opératoires, avec d'autres dérivés de quinoléine (**4b**, **4c**). Nous avons remarqué une grande amélioration du rendement et dans un temps très réduit. Les résultats sont mentionnés dans le **tableau II.5**.

Tableau II.5. Effet de *LI* [TEAA] sur le rendement des composés **4a,b,c**.

Entrée	Rendement sans <i>LI</i>	Rendement avec <i>LI</i> ^[a]
4a	30	76

²⁴³ P. V. Shinde, A. H. Kategaonkar, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 2889-2892.

²⁴⁴ S. S. Sonar, S. A. Sadaphal, V. B. Labade, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem.* **2010**, 185, 65.

4b	25	85
4c	28	82

[a] 1mL *LI* (triéthylacetate d'ammonium): 1 mmol de substrat.

En effet, nous avons constaté que l'utilisation du *LI* [TEAA] en appliquant ces conditions réactionnelles, donne rapidement les produits **4a**, **4b**, **4c** sans emploi de solvant organique. D'autre part, les résultats obtenus lors de cette réaction nous ont incités à tenter la réaction avec tous les dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine, de la même série afin de confirmer l'efficacité de *LI* et de l'ultrason sur cette synthèse.

Pour arriver à effectuer la réaction de *Kabachnik-Fields* dans un milieu respectueux de l'environnement dans les meilleures aptitudes possibles (rendements et temps réduits) et après avoir établi les conditions optimales de la réaction, nous avons étendu notre étude à divers dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine (**2a-e**) et de la 3-formyl-2-quinolone (**3a-e**) avec le 2-aminophénol, 4-aminophénol et 2-aminopyridine afin de synthétiser une série d' α -aminophosphonates. Nous avons remarqué que les produits de départ sont totalement consommés, mais cependant, lorsqu'on a utilisé le *LI* avec les irradiations à ultrason, nous avons observé que les réactions ont atteint d'excellents rendements avec un temps de réaction très réduit, et les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau II.6**.

Tableau II.6: Synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates assistée sous ultrasons.^[a]

Entrée	R	Amine	Temps (min)	Rdt (%)	T.fus (°C)
4a	H	2-aminophenol	12	76	177-178
4b	6-Me	2-aminophenol	16	85	190-191
4c	6-OMe	2-aminophenol	14	82	166-167
4d	7-Me	2-aminophenol	15	74	184-185
4e	8-Me	2-aminophenol	16	77	198-199
4f	6-OMe	4-aminophenol	17	86	203-204

4g	6-OMe	3-aminopyridine	19	79	179-179
5a	H	2-aminophenol	10	92	133-134
5b	6Me	2-aminophenol	11	87	170-170
5c	6OMe	2-aminophenol	9	84	163-164
5d	7Me	2-aminophenol	11	88	116-117
5e	8Me	2-aminophenol	10	92	221-222
5f	H	4-aminophenol	13	75	222-223
5g	6Me	4-aminophenol	12	81	216-217
5h	6OMe	4-aminophenol	11	89	124-125
5i	7Me	4-aminophenol	10	78	200-201
5j	8Me	4-aminophenol	12	71	229-230
5k	6Me	3-aminopyridine	14	83	198-199
5l	7Me	3-aminopyridine	13	93	127-128
5m	8Me	3-aminopyridine	11	79	311-313

[a] Conditions: aldéhyde (1 mmol), amine (1 mmol), triéthylphosphite (1 mmol), *LI*, 40 kHz.

II.2.4. Étude de la séquence réactionnelle vis-à-vis des aldéhydes quinoléiques

D'après les résultats représentés dans le tableau ci-dessus et après la mise au point des meilleures conditions opératoires, et en accord avec les résultats habituellement observés, il apparaît que :

Non seulement le *LI* [TEAA] et les irradiations à ultrasons, mais aussi les substrats ont une influence sur le rendement et le temps de la réaction. Les quinolones (entrées **5a-m**), étant plus réactives que les quinoléines (entrées **4a-g**), et donnent des rendements quantitatifs et une conversion d'aldéhyde généralement totale, et la formation des imines s'est avérée très rapide. En plus, on remarque ainsi que la vitesse et le rendement de la réaction dépendent également des substituants du noyau quinoléique.

En regardant les résultats obtenus, la réaction qui utilise les dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde ou quinolon-3-carbaldéhyde avec le 2-aminophénol a donné les produits désirés **4a-g** et **5a-m** des rendements excellents et le temps de réaction très réduit. Par contre, la réaction effectuée avec la 2-aminopyridine sous des conditions similaires produisent les composés attendus avec de bons rendements mais dans un temps de réaction plus long.

II.3. Étude spectrale

L'identification des structures des nouveaux produits d' α -aminophosphonates préparés, a été réalisée à l'aide de plusieurs techniques d'analyses spectroscopiques usuelles : **RMN ^1H** , **RMN ^{13}C** , **RMN ^{31}P** , **RMN 2D COSY**, **HSQC**, **HMBC** et **ESI**.

Spectroscopie RMN ^1H : Tous les composés quinoléiques synthétisés sont caractérisés en RMN du proton par un signal porté par le carbone asymétrique (P-*CH), qui résonne sous forme d'un doublet de doublet (dd) vers $\delta=5.1-5.3$ ppm avec une constante de couplage $J=11.8$ Hz et $J_{\text{H-P}}=5.4$ Hz, suite au couplage de ce proton avec le proton du groupement voisin NH et avec le phosphore. L'apparition de deux triplets qui correspondent aux protons méthyliques du groupement phosphonate à 1.23 et 1.25 ppm et un massif caractéristique aux protons du groupement méthylène ($2\text{CH}_2\text{-CH}_3$) d'intégration 4H résonne entre 3.59-4.46 ppm. Les protons aromatiques sont observés dans la zone habituelle à 7.1-8.2 ppm.

Spectroscopie RMN ^{13}C : les structures sont confirmées par l'apparition d'un pic du carbone asymétrique P-C*H qui résonne vers **52.7-53.9** ppm, ainsi que par l'existence de deux nouveaux signaux vers 16 et 64 ppm correspondant au groupement $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ de la fonction phosphonate introduite dans la molécule. La présence des pics des cycles aromatiques dans l'intervalle [120-140] confirme la formation des α -aminophosphonates.

Spectroscopie RMN ^{31}P : les structures ont été confirmées par le signal vers **18.94-24.62** ppm, qui montre la présence d'un atome de phosphore (P).

Spectroscopie RMN 2D COSY : les structures des composés synthétisés ont été encore confirmées par les corrélations proton-proton possibles, où on peut observer des pics croisés définis entre les protons du groupement phosphonate, le NH et le carbone asymétrique.

Spectroscopie RMN 2D HSQC : L'élucidation de la structure des composés est confirmée par l'étude du spectre HSQC. Les corrélations proton-carbone (corrélation 1-2), dans lequel nous avons pu associer chaque carbone à l'hydrogène qu'il porte.

Spectroscopie RMN 2D HMBC : le spectre relatif à l'expérience HMBC, montre bien les taches de corrélation des protons avec les carbones voisins (corrélation 1-3).

Spectroscopie de masse ESI: La masse moléculaire du produit **4c** est de 450.86 g/mol et l'analyse en spectroscopie de masse ESI indique la présence d'un ion correspondant au pic moléculaire $[M+1]^+$ (m/z) = 451.118, et la présence du chlore est confirmée par l'apparition des deux pics (m/z) = 452, 453) correspondant aux isotopes du chlore.

II.4. Partie expérimentale

II.4.1. Appareillage

- **Solvants et réactifs**

Tout le matériel de départ et les réactifs utilisés pour la synthèse ont été obtenus auprès de sources commerciales Aldrich et Acros et ont été utilisés sans purification.

Tous les réactifs utilisés pour les activités biologiques ont été achetés auprès de Sigma-Aldrich Co., ST Louis, Mo. Les mesures et les calculs de l'activité anti-radicalaire ont été effectués sur un lecteur de microplaques à 96 puits, Perkin Elmer Multimode Plate Reader EnSpire.

- **Bain à ultrasons**

La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique FUNGILAB de fréquence de 40 KHz et de puissance de 250 W.

- **Chromatographies**

La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur des plaques d'aluminium et recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (Art. 5554). Les produits ont été révélés sous lumière ultraviolette (254 nm) pour les composés comportant un ou plusieurs groupements chromophores puis par pulvérisation à la ninhydrine, ensuite par chauffage pour caractériser les fonctions amines.

- **Résonance magnétique nucléaire**

Les spectres RMN sont enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker (400 MHz pour ^1H , 101 MHz pour ^{13}C et 162 MHz pour ^{31}P) au laboratoire CRAPC à Tipaza.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au TMS pris comme référence et au signal du solvant deutéré (CDCl_3 ou du $\text{DMSO}-d_6$). Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations: (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet de doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

- **Spectrométrie de masse électrospray**

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre MicrOTOF-Q Bruker en utilisant une analyse par ionisation par électrospray (ESI).

- **Point de fusion**

Les points de fusion des molécules synthétisées ont été déterminés par capillaire à l'aide d'un Fusiomètre BÜCHI Melting point B-545, cet appareil de mesure permet d'estimer la température de fusion d'une matière, présentant un gradient de température, varie de 40 °C à 999 °C.

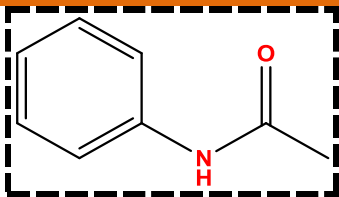
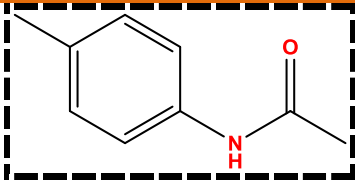
II.4.2. Préparation des acétanilides

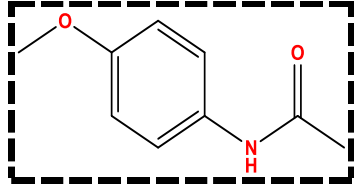
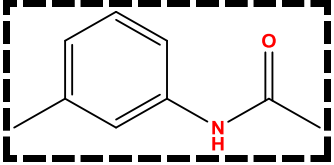
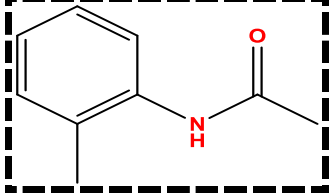
- ❖ **Mode opératoire général**

Dans un ballon de 500 ml on place (6g, 0,034 moles) du dérivé de l'aniline avec (5 ml, 0,052 moles) d'anhydride acétique Ac_2O . La solution est chauffée à 50°C pendant 10 minutes. A température ambiante, après l'ajout d'eau distillée, on maintient le mélange sous agitation pendant 20 minutes. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (80:20).

Les produits sont été caractérisés uniquement par Infrarouge. Le tableau II.7 rassemble les données IR des acétanilides préparés.

Tableau II.7 : Caractéristiques physico-chimiques des acétanilides obtenus.

Entrée	Structure	Propriétés physiques
1a	 <p><i>Phénylacétamide</i></p>	<p>T.fus = 117-118 °C Rdt = 80 %. R_f = 0.45 / Eluant : DMC Aspect : solide blanc</p>
<p>IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1645 (CO); 3215 (NH).</p>		
1b	 <p><i>4-méthylacétanilide</i></p>	<p>T.fus = 146-147 °C Rdt = 82 %. R_f = 0.36 / Eluant : DMC Aspect : solide blanc</p>
<p>IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1666 (CO); 3294 (NH).</p>		

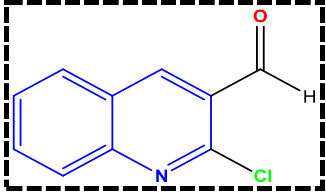
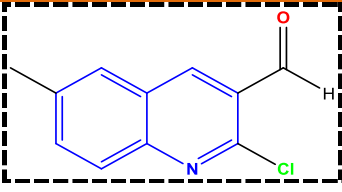
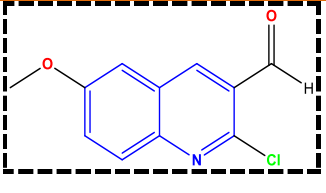
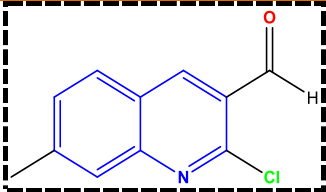
1c	 <i>4-méthoxyacétanilide</i>	T.fus = 136-137°C Rdt = 78%. Rf = 0.29 / Eluant : DMC Aspect : solide blanc
IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1662 (CO) ; 3325 (NH).		
1d	 <i>3-méthylacétanilide</i>	T.fus = 106-107 °C Rdt = 88 %. R_f = 0.25 / Eluant : DMC Aspect : solide blanc
IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1645 (C=O); 3305(NH).		
1e	 <i>6-méthylacétanilide</i>	T.fus = 115-116 °C Rdt = 90 %. Rf = 0.31 / Eluant : DMC Aspect : solide blanc
IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1662 (CO); 3294 (NH).		

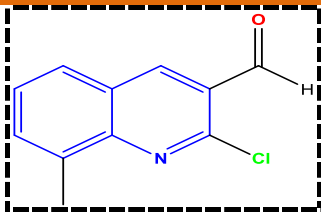
II.4.3. Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines

❖ Mode opératoire général

Dans un bicol de 100 mL on introduit 10 mL (135 mmol, 3 eq) de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol (34.8 mL, 7.0 eq) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Lorsque l'addition est terminée, on laisse le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute, ensuite, 54 mmol (1.0 eq) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une période de 7 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 mL), et on laisse sous agitation durant 30 minutes à température ambiante. Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Tableau II.8 : Caractéristiques physico-chimiques de quinoléines obtenues.

Entrée	Structure	Propriétés physiques
2a	 <p><i>2-chloro-3-formylquinoléine</i></p>	<p>T.fus = 140-141 °C</p> <p>Rdt = 72 %.</p> <p>Rf = 0.35 / Eluant : DMC/MeOH (97/3)</p> <p>Aspect : solide jaune</p>
	<p>RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.23 (CHO, s, 1H), 8.76 (s, 1H, 1HAr), 7.88-8.30 (m, 4H) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 189.16 (CHO), 152.3 (C), 150.02 (C), 145.9 (CH), 137.2 (CH), 134.14 (C), 130.5 (CH), 124.9 (CH), 122.15 (CH), 120.8 (C).</p>	
2b	 <p><i>2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine</i></p>	<p>T.fus = 123-124 °C</p> <p>Rdt = 68 %.</p> <p>Rf = 0.63 / Eluant : DMC/MeOH (97/3)</p> <p>Aspect : solide jaune</p>
	<p>RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.57 (CHO, s, 1H), 8.58 (s, 1H, HAr), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H, HAr), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H, HAr), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.4, 1H, HAr), 2.57 (s, 3H, CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH₃).</p>	
2c	 <p><i>2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine</i></p>	<p>T.fus = 149-150 °C</p> <p>Rdt = 56%.</p> <p>R_f = 0.38 / Eluant : DMC/MeOH (97/3)</p> <p>Aspect : solide marron</p>
	<p>RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, CHO), 8.58 (s, 1H, 1HAr), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2, 1H, 1HAr), 7.53 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8, 1H, 1HAr), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H, 1HAr), 3.94 (s, 3H, OCH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 189.3 (CHO), 158.6 (C), 147.5 (C), 145.6 (C), 138.5 (CH), 129.7 (C), 127.6 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 106.1 (CH), 55.7 (OCH₃) ppm.</p>	
2d		<p>T.fus = 130-131 °C</p> <p>Rdt = 63 %</p> <p>R_f = 0.44 / Eluant : DMC/MeOH (97/3)</p> <p>Aspect : solide jaune</p>

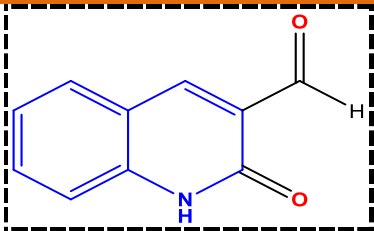
	2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine	
	RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ=10.56 (s, 1H, CHO), 8.77 (s, 1H, 1HAr), 8.03 (d, J=9.0, 1H, 1HAr), 7.72 (s, 1H, 1HAr), 7.50 (d, J=9.0, 1H, 1HAr), 2.19 (s, 3H, Ar-CH ₃) ppm.	
	RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃): δ=189.3 (C), 149.23 (C), 148.1 (C), 139.5 (C), 138.4 (CH), 135.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 126.5 (C), 126.2 (CH), 22.8 (CH ₃) ppm.	
		T.fus = 142-143 °C Rdt = 75 %. R_f = 0.48 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide jaune
2e	2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine	
	RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.62 (CHO, s, 1H), 8.75 (s, 1H, HAr), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.4Hz, 1H, HAr), 7.76 (dd, J = 7.2, 2.4Hz, 1H, HAr), 7.57 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H, HAr), 2.84 (s, 3H, CH ₃) ppm.	
	RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 189.3 (CHO), 148.8 (C), 148.5 (C), 140.3 (CH), 136.9 (C), 133.5 (CH), 127.7 (C), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (C), 17.8 (CH ₃).	

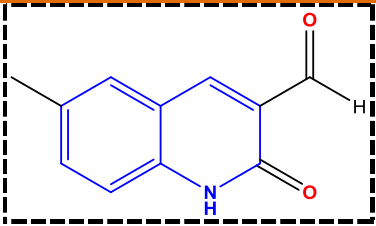
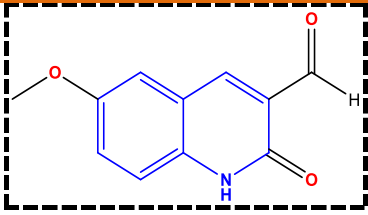
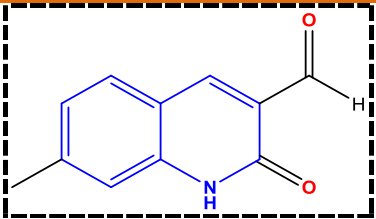
II.4.4. Préparation des dérivés de 3-formylquinolone

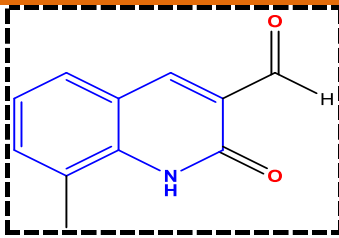
❖ Mode opératoire général

Les dérivés de 2-chloro-3-formyl quinoléine ont été traités avec une solution aqueuse d'acide acétique à 70% (200 ml) à 95 ° C pendant 10 h, puis la solution a été refroidie à température ambiante pour donner des cristaux des composés **3a-f**.

Tableau II.9 : Caractéristiques physico-chimiques de quinolones obtenues.

Entrée	Structure	Propriétés physiques
3a	 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbaldehyde	FB = C ₁₀ H ₇ NO ₂ PM =173.17g/mol T.fus = 202–203°C Rdt = 96 %. R_f = 0.35 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide jaune
	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 12.11 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, CHO), 8.50 – 8.45 (m, 1HAr), 7.90 (dd, J _{ortho} = 7.9, J _{meta} = 1.4 Hz, 1HAr), 7.65 (ddd, J _{ortho} = 8.5, 7.2, J _{meta} = 1.5 Hz, 1HAr), 7.37 (dd, J _{ortho} = 8.5, J _{meta} = 1.1 Hz, 1HAr), 7.25 (td, J _{ortho} = 8.1, 7.2, J _{meta} = 1.1 Hz, 1HAr) ppm.	

	RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6): δ = 190.18, 190.15, 142.87, 134.08, 134.05, 131.29, 123.09, 123.07, 118.60, 115.89 ppm.	
3b	 <p><i>2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldehyde</i></p>	FB= $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ PM= 187.20 g/mol T.fus = 205–206°C Rdt = 92 %. R_f = 0.35 / Eluant : DMC/MeOH (96/4) Aspect : solide jaune
	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.11 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, CHO), 8.40 (d, J = 0.6 Hz, 1HAr), 7.71 – 7.65 (m, 1HAr), 7.49 (dd, J_{ortho} = 8.4, J_{metha} = 2.0 Hz, 1HAr), 7.27 (d, J_{ortho} = 8.4, 1HAr), 2.35 (s, 3H, CH_3 -Ar) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6): δ = 190.25, 161.79, 142.52, 139.75, 135.57, 132.22, 130.47, 126.05, 118.55, 115.81, 20.73 ppm.	
3c	 <p><i>6-méthoxyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-carbaldehyde</i></p>	FB= $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ PM= 187.20 g/mol T.fus = 189–190°C Rdt = 89 %. R_f = 0.41 / Eluant : DMC/MeOH (96/4) Aspect : solide marron
	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.07 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, CHO), 8.41 (s, 1H Ar), 7.43 (d, J_{metha} = 1.7 Hz, 1HAr), 7.31 (m, 2HAr), 3.80 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6): δ = 190.28, 161.48, 155.01, 142.19, 136.48, 126.26, 124.04, 119.15, 117.25, 111.67, 56.05 ppm.	
3d	 <p><i>2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine</i></p>	T.fus = 200–201°C PM= 187.20g/mol Rdt = 63 %. R_f = 0.44 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide jaune
	RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.56 (CHO, s, 1H), 8.77 (s, 1H, HAr), 8.03 (d, J =9.0, 1H, HAr), 7.72 (s, 1H, HAr), 7.50 (d, J =9.0, 1H, HAr), 2.19 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 189.3 (C), 149.23 (C), 148.1 (C), 139.5 (C), 138.4 (CH), 135.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 126.5 (C), 126.2 (CH), 22.8 (CH_3) ppm.	

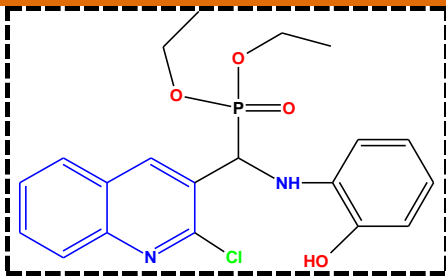
3e	 <p><i>2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine</i></p>	<p>T.fus = 196–197°C</p> <p>PM=187.20 g/mol</p> <p>Rdt = 75 %.</p> <p>R_f = 0.48 /Eluant : DMC/MeOH (97/3)</p> <p>Aspect : solide jaune</p>
	<p>RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.62 (CHO, s, 1H), 8.75 (s, 1H, HAr), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.4Hz, 1H, HAr), 7.76 (dd, J = 7.2, 2.4Hz, 1H, HAr), 7.57 (dd, J = 8.1, 7.2, 1H, HAr), 2.84 (s, 3H, CH₃).</p> <p>RMN ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 189.3 (CHO), 148.8 (C), 148.5 (C), 140.3 (CH), 136.9 (C), 133.5 (CH), 127.7 (C), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (C), 17.8 (CH₃).</p>	

II.4.5. Synthèse et caractérisations physicochimiques des molécules α-aminophosphonates

❖ Mode opératoire général

Dans un ballon de 10 ml, nous plaçons un mélange d'aldéhydes (0.1g, 1 mmol), d'amine (0.05g, 1 mmol) et de triéthylphosphite (0.1ml, 1 mmol) en présence de 1ml de liquide ionique [TEAA] comme catalyseur et solvant à la fois sous irradiation à ultrasons. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince en utilisant du DCM/MeOH (9:1) comme éluant. Après l'ajout de l'eau distillée, le produit est isolé par filtration sous vide et est purifié par recristallisation dans (DCM/éther diéthylique) pour obtenir les α-aminophosphonates avec d'excellents rendements. Le tableau II.10 rassemble les données RMN ¹H, ¹³C, ³¹P, RMN 2D HSQC, HMBC et ESI des produits désirés.

Tableau II.10 : Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus.

Entrée	Structure	Propriétés physiques
4a	 <p><i>Diethyl((2-chloroquinolin-3-yl)((2-hydroxyphenyl)amino)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₀H₂₂ClN₂O₄P</p> <p>PM= 420.83g/mol</p> <p>T.fus = 140-141 °C</p> <p>Rdt = 76 %.</p> <p>R_f = 0.62 ; Eluant : DMC/MeOH (97/3)</p> <p>Aspect : solide jaune.</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8.54 (d, J_{H-P}= 3.3 Hz, 1HAr), 8.02 (d, J_{ortho}= 8.5 Hz,</p>		

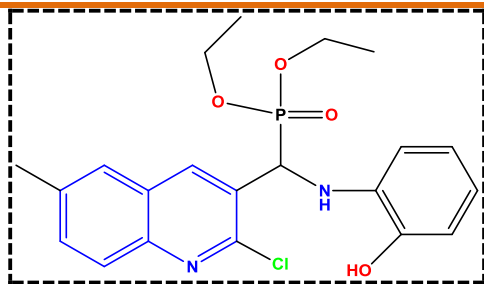
1HAr), 7.86 (d, J_{ortho} = 8.1 Hz, 1HAr), 7.74 (ddd, J_{ortho} = 8.3, 7.1, J_{metha} = 1.1 Hz, 1HAr), 7.57 (ddd, J_{ortho} = 8.1, 6.9 J_{metha} = 1.2 Hz, 1HAr), 7.17-7.10 (m, 4HAr), 5.65 (dd, J = 11.8, J_{H-P} = 5.4, Hz 1H, NH), 4.79 (dd, J_{H-P} = 26.8, J = 5.4 Hz, 1H, P*CH), 4.32-3.97 (m, 4H, 2CH₂-CH₃), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.22 (td, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.07 (d, J_{C-P} = 7.0 Hz), 146.86 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz), 145.01, 140.84 (d, J_{C-P} = 1.6 Hz), 138.18 (d, J_{C-P} = 4.9 Hz), 130.81 (d, J_{C-P} = 17.5 Hz), 129.53, 128.26, 127.91, 127.28, 123.90 (d, J_{C-P} = 2.8 Hz), 121.74, 119.27, 114.79, 111.95, 64.50 (d, J_{C-P} = 112.4 Hz), 51.12 (d, J_{C-P} = 158.6 Hz), 21.42, 16.54 (d, J_{C-P} = 5.8 Hz), 16.05 (d, J_{C-P} = 5.7 Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 23.09 ppm.

ESI-MS: m/z: 421.43 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₀H₂₂ClN₂O₄P (420.83): C, 56.24; H, 4.72; Cl, 8.74; N, 6.90; O, 15.77; P, 7.63, Found: C, 56.21; H, 4.69; N, 6.87, O, 15.74; P, 7.60%.



Diethyl((2-chloro-6-methylquinolin-3-yl)((2-hydroxyphenyl)amino)methyl)phosphonate

FB = C₂₁H₂₄ClN₂O₄P

PM = 434.86 g/mol

T.fus = 140-141 °C

Rdt = 85 %.

R_f = 0.62 / **Eluant** :

DMC/MeOH (96/4)

Aspect : solide jaune

4b

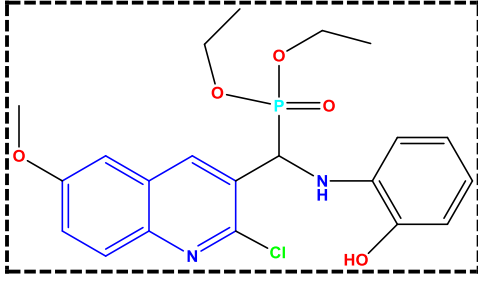
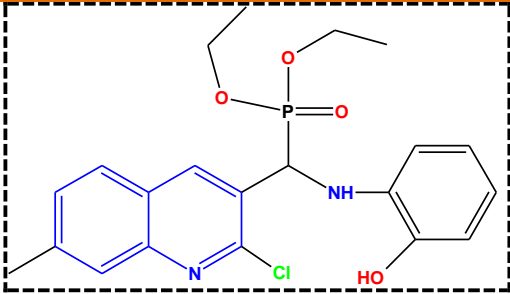
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.85 (s, 1H, OH), 7.82 (d, J_{H-P} = 3.2 Hz, 1HAr), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 6.81 – 6.69 (m, 3HAr), 6.48 (td, J_{ortho} = 7.3, J_{metha} = 2.0 Hz, 1HAr), 6.24 – 6.14 (m, 2H, 1HAr, NH), 5.68 (dd, J_{H-P} = 26.0, J_{H-H} = 11.6 Hz, 1H, P*CH), 4.45 (dq, J = 7.8, 7.0, J_{H-P} = 1.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.06 – 3.61 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.17 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.46 (td, J = 7.1, J_{H-P} = 0.7 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.05 (td, J = 7.1, J_{H-P} = 0.6 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

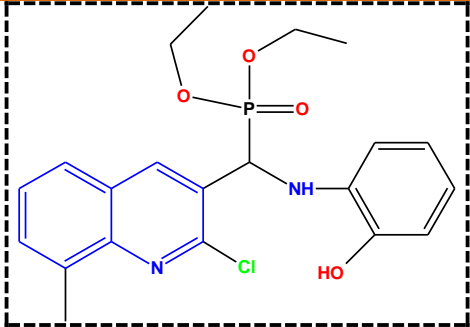
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.07 (d, J_{C-P} = 7.0 Hz), 146.86 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz), 145.01, 140.84 (d, J_{C-P} = 1.6 Hz), 137.18 (d, J_{C-P} = 4.9 Hz), 134.29 (d, J_{C-P} = 17.5 Hz), 128.45, 127.52, 126.62, 125.75, 124.92 (d, J_{C-P} = 2.8 Hz), 120.48, 119.27, 114.79, 111.95, 64.50 (d, J_{C-P} = 112.4 Hz), 51.12 (d, J_{C-P} = 158.6 Hz), 21.42, 16.54 (d, J_{C-P} = 5.8 Hz), 16.05 (d, J_{C-P} = 5.7 Hz) ppm.

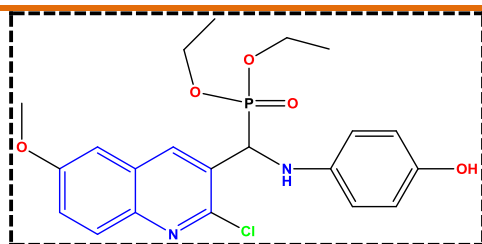
RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 22.89 ppm.

ESI-MS: m/z: 435.61 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₁H₂₄ClN₂O₄P (434.86): C, 58.00; H, 5.56; Cl, 8.15; N, 6.44; O, 14.72; P, 7.12, Found: C, 57.98; H, 5.54; Cl, 8.13; N, 6.42; O, 14.70; P, 7.10%.

4c	 <p><i>Diethyl((2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)((2-hydroxyphenyl)amino)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₁H₂₄ClN₂O₅P PM= 450.86 g/mol T.fus = 130-131 °C Rdt = 82 %. R_f = 0.58 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide jaune</p>
4d	 <p><i>Diethyl((2-chloro-7-methylquinolin-3-yl)((2-hydroxyphenyl)amino)methyl) phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₁H₂₄ClN₂O₄P PM= 434.86 g/mol T.fus = 142-143 °C Rdt = 74 %. R_f = 0.64 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide blanc</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 10.15 (s, 1H, OH), 7.85 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.1 Hz, 1HAr), 7.52 (d, <i>J</i>_{ortho}= 9.2 Hz, 1HAr), 6.83 (dd, <i>J</i>_{ortho}= 7.8, <i>J</i>_{metha}= 1.2 Hz, 1HAr), 6.79 (dd, <i>J</i>_{ortho}= 9.2, <i>J</i>_{metha}= 2.7 Hz, 1HAr), 6.73 (dd, <i>J</i>_{ortho}= 8.1, <i>J</i>_{metha}= 1.5Hz, 1HAr), 6.68 (td, <i>J</i>_{ortho}= 8.3, <i>J</i>_{metha}= 1.2Hz, 1HAr), 6.54 (td, <i>J</i>_{ortho}= 7.5, <i>J</i>_{metha}= 1.5Hz, 1HAr), 6.32 (dd, <i>J</i>=11.5, <i>J</i>_{H-P}= 9.3, Hz 1H, NH), 6.32 (dd, <i>J</i>_{H-P}= 26.6, <i>J</i>=11.5 Hz, 1H, P*CH), 4.49 (q, <i>J</i>= 7.3 Hz, 2H,CH₂-CH₃), 4.01 – 3.69(m, 2H, CH₂-CH₃), 2.74 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (t, <i>J</i>= 7.1 Hz, 3H,CH₂-CH₃), 1.09 (td, <i>J</i>= 7.0Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ= 157.43, 147.36 (d, <i>J</i>_{C-P}= 6.9 Hz), 144.93, 142.76 (d, <i>J</i>_{C-P}= 2.2 Hz), 135.86 (d, <i>J</i>_{C-P}= 5.0 Hz), 134.25, 134.07, 128.71 (d, <i>J</i>_{C-P}= 26.0 Hz), 128.19 (d, <i>J</i>_{C-P}= 2.9 Hz), 124.05, 120.54, 119.14, 114.58, 111.41, 103.01, 65.15 (d, <i>J</i>_{C-P}= 6.8 Hz), 64.01 (d, <i>J</i>_{C-P}= 7.6 Hz), 55.22, 51.05 (d, <i>J</i>_{C-P}= 158.8 Hz), 16.52 (d, <i>J</i>_{C-P}= 5.9 Hz), 16.07 (d, <i>J</i>_{C-P}= 5.8 Hz)ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 23.00 ppm.</p> <p>ESI-MS: m/z: 451.11 (M+H⁺).</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₄ClN₂O₅P (450.86): C, 55.94; H, 5.37; Cl, 7.86; N, 6.21; O, 17.74; P, 6.87, Found: C, 55.91; H, 5.34; Cl, 7.83; N, 6.18; O, 17.71; P, 6.84 %.</p>		
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 9.85(s, 1H, OH), 7.82 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.2 Hz, 1HAr), 7.32 (d, <i>J</i>_{metha}= 1.9Hz, 1HAr), 6.81 – 6.69 (m, 4HAr), 6.48 (td, <i>J</i>_{ortho}= 7.3, <i>J</i>_{metha}= 1.8 Hz, 1HAr), 6.24 – 6.14 (m, 1H, NH, 1HAr), 5.68 (dd, <i>J</i>_{H-P}= 26.0, <i>J</i>= 11.6 Hz, 1H, P*CH), 4.47 (dq,</p>		

	<p>$J_{\text{H-H}} = 7.8, 7.0, J_{\text{H-P}} = 1.0 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 4.07 - 3.63 \text{ (m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 2.17 \text{ (s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 1.46 \text{ (t}, J = 7.1 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 1.05 \text{ (t}, J = 7.1 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3) \text{ ppm.}$</p> <p>RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.07 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 7.0 \text{ Hz}), 146.86 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 2.2 \text{ Hz}), 145.01, 140.84 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 1.6 \text{ Hz}), 137.18 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 4.9 \text{ Hz}), 134.20, 128.35, 127.52, 126.62, 125.75, 124.92 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 2.8 \text{ Hz}), 120.48, 119.27, 114.79, 111.95, 65.06 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 6.9 \text{ Hz}), 63.94 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 7.5 \text{ Hz}), 51.07 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 158.6 \text{ Hz}), 21.42, 16.54 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 5.8 \text{ Hz}), 16.05 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 5.7 \text{ Hz}) \text{ ppm.}$</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.04 \text{ ppm.}$</p> <p>ESI-MS: m/z: 435.71 ($\text{M}+\text{H}^+$).</p> <p>Anal. Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ (434.86): C, 58.00; H, 5.56; Cl, 8.15; N, 6.44; O, 14.72; P, 7.12, Found: C, 57.97; H, 5.53; Cl, 8.12; N, 6.41; O, 14.69; P, 7.09 %.</p>
4e	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px dashed black; padding: 10px; margin-right: 20px;">  </div> <div> <p>FB = $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ PM = 434.86 g/mol T.fus = 140-141 °C Rdt = 77%. R_f = 0.66 / Eluant : DMC/MeOH (96/4) Aspect : solide blanc</p> </div> </div> <p style="text-align: center;"><i>Diethyl((2-chloro-8-methylquinolin-3-yl)((2-hydroxyphenyl)amino)methyl)phosphonate</i></p>
	<p>RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.72 \text{ (s}, 1\text{H}, \text{OH}), 7.88 \text{ (d}, J_{\text{H-P}} = 3.2 \text{ Hz}, 1\text{HAr}), 7.01 \text{ (dd}, J_{\text{ortho}} = 6.9, J_{\text{metha}} = 1.2 \text{ Hz}, 1\text{HAr}), 6.84 - 6.71 \text{ (m}, 4\text{HAr}), 6.50 \text{ (td}, J_{\text{ortho}} = 7.5, J_{\text{metha}} = 1.7 \text{ Hz}, 1\text{HAr}), 6.40 \text{ (td}, J_{\text{ortho}} = 7.7, J_{\text{metha}} = 1.4 \text{ Hz}, 1\text{HAr}), 6.18 \text{ (s}, 1\text{H}, \text{NH}), 5.71 \text{ (d}, J_{\text{H-P}} = 25.9 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{P}^*\text{CH}), 4.54 - 4.37 \text{ (m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 3.84 \text{ (m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 2.52 \text{ (s}, 3\text{H}, \text{Ar-CH}_3), 1.44 \text{ (t}, J = 7.2 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3), 1.06 \text{ (t}, J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3) \text{ ppm.}$</p> <p>RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.95 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 7.0 \text{ Hz}), 145.83 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 2.2 \text{ Hz}), 144.93, 137.89 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 5.1 \text{ Hz}), 135.09, 134.48, 134.31, 130.10, 128.23, 126.86 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 2.8 \text{ Hz}), 125.78, 120.54, 119.22, 114.84, 111.90, 65.06 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 6.9 \text{ Hz}), 63.87 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 7.6 \text{ Hz}), 51.13 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 158.5 \text{ Hz}), 17.37, 16.52 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 5.7 \text{ Hz}), 16.08 \text{ (d}, J_{\text{C-P}} = 5.7 \text{ Hz}) \text{ ppm.}$</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.00 \text{ ppm.}$</p> <p>ESI-MS: m/z: 435.62 ($\text{M}+\text{H}^+$).</p> <p>Anal. Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ (434.86): C, 58.00; H, 5.56; Cl, 8.15; N, 6.44; O, 14.72; P, 7.12, Found: C, 58.10; H, 5.51; Cl, 8.10; N, 6.41; O, 14.70; P, 7.11%.</p>



Diethyl ((2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)((4-hydroxyphenyl)amino)methyl)phosphonate

FB= C₂₁H₂₄ClN₂O₅P

PM= 450.86 g/mol

T.fus = 140-141 °C

Rdt = 86 %.

R_f= 0.53 / **Eluant** : DMC/MeOH (97/3)

Aspect : solide marron

4f

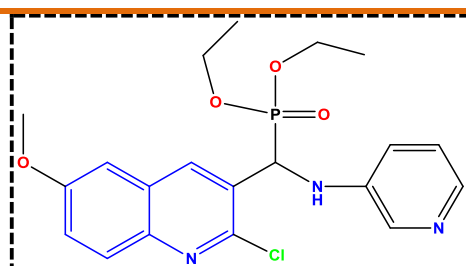
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 8.58 (s, 1H, **OH**), 8.56 (d, *J*_{H-P}= 3.2 Hz, 1HAr), 7.85 (d, *J*_{ortho}= 9.1 Hz, 1HAr), 7.43 (dd, *J*_{ortho} = 9.2, *J*_{metha}= 2.9 Hz, 1HAr), 7.27 (d, *J*_{metha}= 2.9 Hz, 1HAr), 6.59 (d, *J*_{ortho} = 9.5Hz, 2HAr), 9.51 (d, *J*_{ortho} = 9.6Hz, 2HAr), 6.00 (dd, *J* = 10.2, *J*_{H-P}= 6.8 Hz, 2H, 1HAr, **NH**), 5.23(dd, *J*_{H-P} = 24.7, *J* = 10.3 Hz, 1H,P***CH**), 4.23 – 4.10 (m, 2H, **CH**₂-CH₃), 4.00 – 3.72 (m, 2H, **CH**₂-CH₃), 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H,**OCH**₃), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H Ar, **CH**₂-**CH**₃), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH**₂-**CH**₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ= 158.44, 150.16, 147.73 (d, *J*_{C-P} = 6.3 Hz), 142.68 (d, *J*_{C-P} = 2.2 Hz), 139.18 (d, *J*_{C-P} = 15.9 Hz), 137.35 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 130.35, 129.55, 128.57 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 123.92, 116.13 (**2CH**Ar), 115.35 (**2CH**Ar), 105.85, 63.63 (d, *J*_{C-P} = 6.9 Hz), 62.97 (d, *J*_{C-P} = 7.0 Hz), 56.09, 52.69 (d, *J*_{C-P} = 155.5 Hz), 16.77 (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz), 16.46 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz). ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 21.37 ppm.

ESI-MS: m/z: 451.41 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₁H₂₄ClN₂O₅P (450.86): C, 55.94; H, 5.37; Cl, 7.86; N, 6.21; O, 17.74; P, 6.87, Found: C, 56.10; H, 5.31; Cl, 7.85; N, 6.20; O, 17.76; P, 6.87 %.



Diethyl ((2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)(pyridin-3-ylamino)methyl)phosphonate

FB= C₂₀H₂₃ClN₃O₄P

PM=435.84g/mol

T.fus = 140-141 °C

Rdt = 79 %.

R_f= 0.52 / **Eluant** : DMC/MeOH (96/4)

Aspect : solide jaune

4g

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 8.50 (d, *J*_{H-P}= 3.1Hz, 1HAr), 8.19(d, *J*_{metha}= 2.3Hz, 1HAr), 7.83 (dd, *J*_{ortho} = 6.8, *J*_{metha}= 2.3 Hz, 1HAr), 7.86 (dd, *J*_{ortho} = 9.1Hz, 1HAr), 7.54 (d, *J*_{metha}= 2.8Hz, 1HAr), 7.45 (dd, *J*_{ortho} = 9.2, *J*_{metha}= 2.7Hz, 1HAr), 7.05(tdd, *J*_{ortho}= 8.4, 6.8, *J*_{metha}= 2.6Hz, 2HAr), 6.66 (dd, *J*_{C-P}= 16.5, *J*_{H-P}= 5.4Hz, 2H, 1HAr, **NH**), 5.37(dd, *J*_{H-P} = 13.8, *J* = 4.2 Hz, 1H,P***CH**), 4.09 (dq, *J*_{C-P} = 8.8, 7.1 Hz, 2H, **CH**₂-CH₃), 4.07 – 3.92 (m,

2H, CH₂-CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

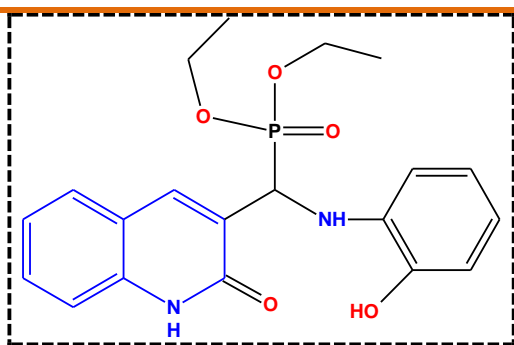
RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 158.38, 146.35$ (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 142.77 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz), 138.92, 137.99 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz), 136.86, 136.42, 131.65, 129.45, 128.59 (d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz), 124.88, 123.84, 119.23, 106.45, 66.37 (d, $J_{C-P} = 167.1$ Hz), 63.13 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 62.84 (d, $J_{C-P} = 6.9$ Hz), 56.19, 16.79 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 16.70 (d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 20.45$ ppm.

ESI-MS: m/z: 436.82 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₀H₂₃ClN₃O₄P (435.84): C, 55.12; H, 5.32; Cl, 8.13; N, 9.64; O, 14.68; P, 7.11, Found: C, 55.18; H, 5.34; Cl, 8.11; N, 9.61; O, 14.66; P, 7.10%.

5a



Diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate

FB: C₂₀H₂₃N₂O₅P

PM= 402.39 g/mol

T.fus = 130-131 °C

Rdt = 92 %.

R_f = 0.48 / **Eluant** : DMC/MeOH (97/3)

Aspect : solidejaune

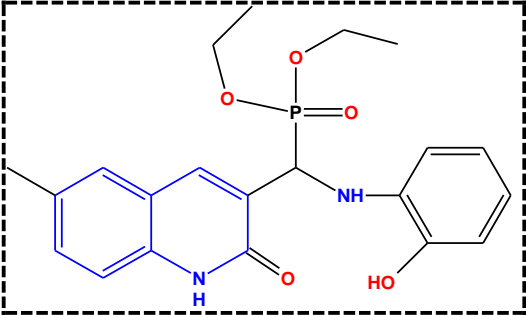
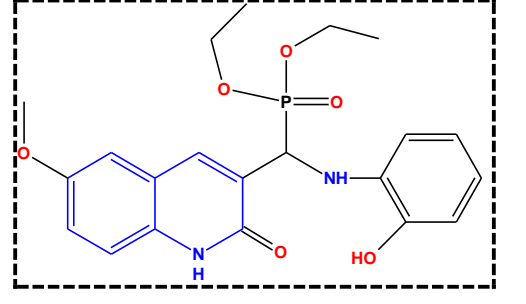
RMN ¹H (400 MHz, Chloroform-d₆): $\delta = 11.75$ (s, 1H, OH), 9.74 (s, 1H, NH), 7.70 (d, $J_{H-P} = 3.5$ Hz, 1HAr), 7.10 – 7.00 (m, 2HAr), 6.93 (dd, $J_{ortho} = 8.2, J_{metha} = 1.5$ Hz, 1HAr), 6.88 (dd, $J_{ortho} = 7.8, J_{metha} = 1.4$ Hz, 1HAr), 6.72 (td, $J_{ortho} = 7.7, J_{metha} = 1.9$ Hz, 1HAr), 6.54 (td, $J_{ortho} = 7.6, J_{metha} = 1.4$ Hz, 1HAr), 6.50 (dd, $J_{ortho} = 8.4, J_{metha} = 3.6$ Hz, 1HAr), 5.92 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, NH), 5.89 (dd, $J_{ortho} = 7.8, J_{metha} = 1.7$ Hz, 1HAr), 5.77 (dd, $J_{H-P} = 25.0, J = 11.6$ Hz, 1H, P*CH), 4.46 – 4.33 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.16 – 3.91 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.10$ (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz), 145.22, 138.96, 137.17, 135.09 (d, $J_{C-P} = 16.2$ Hz), 130.38, 128.53, 127.54, 122.05, 120.38, 119.39, 119.03, 115.16, 115.03, 112.35, 64.65 (d, $J_{C-P} = 6.8$ Hz), 63.75 (d, $J_{C-P} = 7.5$ Hz), 45.46, 16.51 (d, $J_{C-P} = 5.8$ Hz), 16.21 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.04$ ppm.

ESI-MS: m/z: 403.59 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₀H₂₃N₂O₅P (402.39): C, 59.70; H, 5.76; N, 6.96; O, 19.88; P, 7.70, Found: C, 59.75; H, 5.78; N, 6.92; O, 19.81; P, 6.90%.

<p>5b</p>	 <p><i>Diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₁H₂₅N₂O₅P PM= 416.41 g/mol T.fus = 142-143 °C Rdt = 87%. R_f = 0.43 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide blanc</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 10.99 (s, 1H, OH), 9.76 (s, 1H, NH), 7.52 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.6 Hz, 1HAr), 6.95 (d, <i>J</i>_{ortho}= 7.7 Hz, 1HAr), 6.85 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 7.8, <i>J</i>_{meta}= 1.4 Hz, 1HAr), 6.81 (m, 3HAr), 6.75 (td, <i>J</i>_{ortho} = 7.1, <i>J</i>_{meta}= 1.2 Hz, 1HAr), 6.53 (td, <i>J</i>_{ortho} = 7.6, <i>J</i>_{meta}=1.4 Hz, 1HAr), 5.95 (dd, <i>J</i>_{H-H}= 12.2, <i>J</i>_{H-P}= 6.3 Hz, 1H, NH), 5.78 (dd, <i>J</i>_{H-P}= 25.2, <i>J</i>=12.1 Hz, 1H, P*CH), 4.54 – 4.36 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.20 – 4.01 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.13 (s, 1H, Ar-CH₃), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ= 162.68, 145.29, 138.68, 135.19, 135.10 (d, <i>J</i>_{C-P} = 18.7 Hz), 131.56, 128.39, 127.16, 120.50, 119.17, 115.07, 113.96, 112.50, 77.33, 77.02, 76.70, 64.82, 63.90 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.3 Hz), 19.98, 16.54 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.8 Hz), 16.22 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.7 Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 24.26 ppm.</p> <p>ESI-MS: m/z: 417.35 (M+H⁺).</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅N₂O₅P (416,41): C, 59.70; H, 5.76; N, 6.96; O, 19.88; P, 7.70, Found: C, 59.80; H, 5.81; N, 6.88; O, 19.74; P, 6.86%.</p>		
<p>5c</p>	 <p><i>Diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₁H₂₅N₂O₆P PM= 432.41 g/mol T.fus = 140-141 °C Rdt = 84%. R_f= 0.51 / Eluant : DMC/MeOH (96/4) Aspect :solide marron</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ= 11.84 (s, 1H, OH), 9.66 (s, 1H, NH), 7.88 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.8 Hz, 1H Ar, H₇), 7.25 (dd, <i>J</i>_{ortho}= 8.9, <i>J</i>_{ortho}= 7.1 Hz, 2HAr), 7.11 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.6, <i>J</i>_{meta}=2.2 Hz, 1HAr), 6.71 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 7.7, <i>J</i>_{meta}=1.5 Hz, 1HAr), 6.55 (td, <i>J</i>_{ortho} = 7.5,</p>

$J_{\text{metha}}=1.4$ Hz, 1HAr), 6.45 (td, $J_{\text{ortho}} = 7.6$, $J_{\text{metha}}=1.7$ Hz, 1HAr), 6.38 (dd, $J_{\text{ortho}} = 7.8$, $J_{\text{metha}}=1.5$ Hz, 1HAr), 5.27 (dd, $J_{\text{H-P}}= 36.7$, $J = 9.8$ Hz, 1H, P*CH), 5.25 (s, 1H, NH), 4.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.10 – 3.81 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃)ppm.

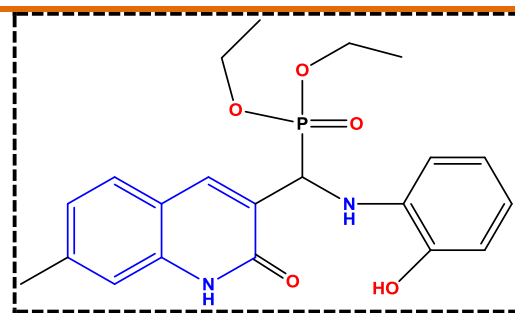
RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ= 161.21, 154.79, 145.11, 135.29 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz), 132.99, 129.98, 120.25, 119.99 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 118.05, 116.74, 114.33, 111.02, 109.62, 63.25 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz), 63.13 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 55.92, 45.86, 16.71 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz), 16.54 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz)ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 22.67 ppm.

ESI-MS: m/z: 433.10 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅N₂O₆P (432,41): C, 58.33; H, 5.83; N, 6.48; O, 22.20; P, 7.16, Found: C, 58.35; H, 5.81; N, 6.44; O, 22.14; P, 7.11%.

5d



Diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(7-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate

FB= C₂₁H₂₅N₂O₅P

PM= 416.41g/mol

T.fus = 140-141 °C

Rdt = 88 %.

R_f= 0.52 / **Eluant :** DMC/MeOH (97/3)

Aspect : solide blanc

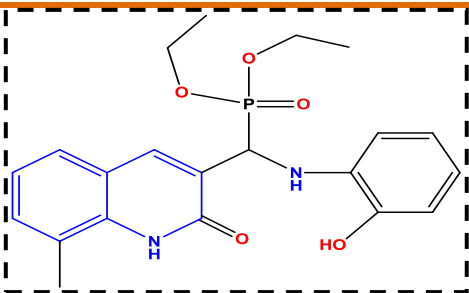
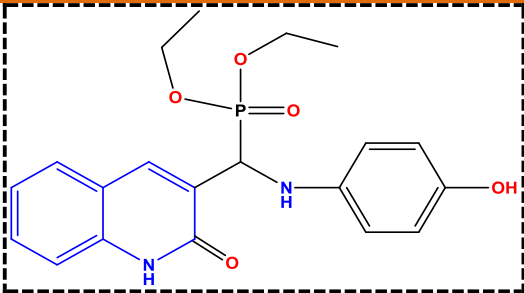
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.84 (s, 1H, OH), 9.56 (s, 1H, NH), 7.87 (d, $J_{\text{H-P}}= 3.7$ Hz, 1HAr), 7.54 (d, $J_{\text{ortho}}= 8.0$ Hz, 1HAr), 7.10 (d, $J_{\text{metha}}= 1.5$ Hz, 1HAr), 6.98 (dd, $J_{\text{ortho}} = 8.1$, $J_{\text{metha}}=1.6$ Hz, 1HAr), 6.70 (dd, $J_{\text{ortho}} = 7.7$, $J_{\text{metha}}= 1.5$ Hz, 1HAr), 6.56 (td, $J_{\text{ortho}} = 7.6$, $J_{\text{metha}}=1.5$ Hz, 1HAr), 6.46 (td, $J_{\text{ortho}}= 7.6$, $J_{\text{metha}}=1.5$ Hz, 1HAr), 6.41 (dd, $J_{\text{ortho}}= 7.9$, $J_{\text{metha}}= 1.6$ Hz, 1HAr), 5.24 (dd, $J_{\text{H-P}}= 30.5$, $J_{\text{H-H}}= 9.4$ Hz, 1H, P*CH), 5.23 (s, 1H, NH), 4.12 (dq, $J = 8.4$, 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.06 – 3.82 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.36 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆):δ=161.79 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz), 145.08, 141.02, 138.63 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.6$ Hz), 136.85 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz), 135.38 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.8$ Hz), 128.36 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz), 128.16, 123.96, 120.06, 118.06, 117.26 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz), 115.17, 114.37, 111.16, 63.20 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz), 63.10 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 46.55 (d, $J_{\text{C-P}} = 102.8$ Hz), 21.83, 16.70 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz), 16.53 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 22.97 ppm.

ESI-MS: m/z: 417.09 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅N₂O₅P (416,41): C, 58.33; H, 5.83; N, 6.48; O, 22.20; P, 7.16,

Found: C, 58.38; H, 5.84; N, 6.40; O, 22.10; P, 7.09%.		
5e	 <p><i>Diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₁H₂₅N₂O₅P PM= 416.41 g/mol T.fus = 140-141 °C Rdt = 92 %. R_f= 0.49 / Eluant : DMC/MeOH (96/4) Aspect : solide blanc</p>
	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.08 (s, 1H, OH), 9.55 (s, 1H, NH), 7.92 (d, <i>J</i>_{meta}= 3.7 Hz, 1HAr), 7.50 (d, <i>J</i>_{ortho}= 7.8 Hz, 1HAr), 7.32 (d, , <i>J</i>_{ortho}= 7.3 Hz, 1HAr), 7.07 (t, <i>J</i>_{ortho}= 7.5 Hz, 1HAr), 6.70 (d, <i>J</i>_{ortho}= 7.6 Hz, 1HAr), 6.56 (t, <i>J</i>_{ortho}= 7.5 Hz, 1HAr), 6.51 – 6.39 (m, 2HAr), 5.28 (dd, <i>J</i>_{H-P}= 33.9, <i>J</i> = 9.3Hz, 1H, P*CH), 5.26 (s, 1H, NH), 4.14 (dq, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.08 – 3.85 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃)ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ= 162.12 (d, <i>J</i>_{C-P} = 4.7 Hz), 145.14, 137.70 (d, <i>J</i>_{C-P} = 6.6 Hz), 136.88, 135.37 (d, <i>J</i>_{C-P} = 14.0 Hz), 132.11, 129.25, 126.44, 123.85, 122.33, 120.05, 119.42 (d, <i>J</i>_{C-P} = 3.0 Hz), 118.13, 114.39, 111.22, 63.28 (d, <i>J</i>_{C-P} = 6.8 Hz), 63.10 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz), 47.95 (d, <i>J</i>_{C-P} = 154.1 Hz), 17.57, 16.72 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.3 Hz), 16.57 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.4 Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 23.17 ppm.</p> <p>ESI-MS: m/z: 417.12 (M+H⁺).</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅N₂O₅P (416,41): C, 58.33; H, 5.83; N, 6.48; O, 22.20; P, 7.16, Found: C, 58.38; H, 5.84; N, 6.40; O, 22.10; P, 7.09%.</p>	
5f	 <p><i>Diethyl(((4-hydroxyphenyl)amino)(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₀H₂₃N₂O₅P PM= 402.39 g/mol T.fus = 130-131 °C Rdt = 75 %. R_f = 0.47 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide marron</p>
	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.92(s, 1H, NH), 8.51 (s, 1H, OH), 8.09 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.7 Hz, 1HAr), 7.57 (d, <i>J</i>_{ortho}= 7.9 Hz, 1HAr), 7.48 (t, <i>J</i>_{ortho}= 7.8 Hz, 1HAr), 7.31 (d, <i>J</i>_{ortho} =</p>	

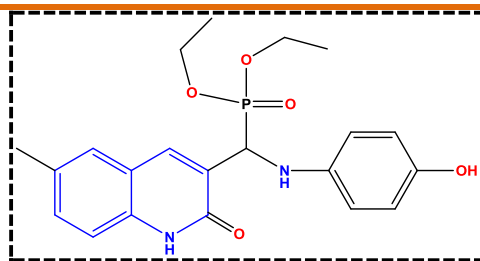
8.2 Hz, 1HAr), 7.16 (t, $J_{ortho} = 7.6$ Hz, 1HAr), 6.57 (d, $J_{ortho} = 8.5$ Hz, 2HAr), 6.51 (d, $J_{ortho} = 8.4$ Hz, 2HAr), 5.69 (dd, $J = 10.8$, $J_{H-P} = 6.0$ Hz, 1HAr, NH), 5.20 (dd, $J_{H-P} = 24.5$, $J = 10.3$ Hz, 1H, P*CH), 4.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.06 – 3.81 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 161.68$ (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz), 149.90, 139.84 (d, $J_{C-P} = 15.5$ Hz), 138.43, 137.56 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz), 130.50 (d, $J_{C-P} = 46.6$ Hz), 128.08, 122.52, 119.43, 119.39, 117.18, 116.02 (2CHAr), 115.18 (2CHAr), 63.14 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz), 62.80 (d, $J_{C-P} = 7.1$ Hz), 48.46 (d, $J_{C-P} = 155.9$ Hz), 16.76 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz), 16.57 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 22.83$ ppm.

ESI-MS: m/z: 403.30 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For (402.39): C, 59.70; H, 5.76; N, 6.96; O, 19.88; P, 7.70, Found: C, 59.80; H, 5.79; N, 6.92; O, 19.82; P, 7.64 %.



Diethyl(((4-hydroxyphenyl)amino)(6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate

FB: C₂₀H₂₃N₂O₅P

PM= 416.41 g/mol

T.fus = 142-143 °C

Rdt = 81 %.

R_f = 0.49 / **Eluant :** DMC/MeOH (97/3)

Aspect : solide jaune

5g

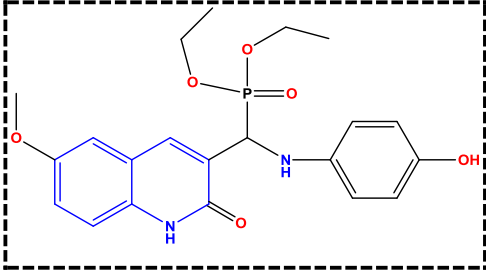
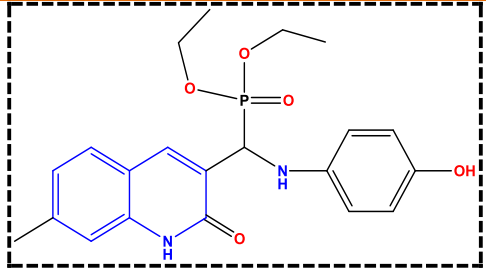
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.84$ (s, 1H, NH), 8.53 (s, 1H, OH), 8.02 (d, $J_{H-P} = 3.6$ Hz, 1HAr), 7.34 (d, $J_{meta} = 1.6$ Hz, 1HAr), 7.30 (dd, $J_{ortho} = 8.3$, $J_{meta} = 1.6$ Hz, 1HAr), 7.21 (d, $J_{ortho} = 8.3$ Hz, 1HAr), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2HAr), 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2HAr), 5.69 (dd, $J = 10.8$, $J_{H-P} = 6.1$ Hz, 1HAr, NH), 5.20 (dd, $J_{H-P} = 24.5$, $J = 10.7$ Hz, 1H, P*CH), 4.18 – 4.03 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.05 – 3.81 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.51 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 161.59$ (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz), 149.90, 139.93, 139.77, 137.34 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz), 136.43, 131.95, 131.52, 130.13, 127.53, 119.37 (d, $J_{C-P} = 3.2$ Hz), 116.01 (2CHAr), 115.21 (2CHAr), 63.11 (d, $J_{C-P} = 6.7$ Hz), 62.80 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 48.48 (d, $J_{C-P} = 156.3$ Hz), 20.77, 16.76 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz), 16.56 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 23.01$ ppm.

ESI-MS: m/z: 417.29 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For (416.41): C, 60.57; H, 6.05; N, 6.73; O, 19.21; P, 7.44, Found: C, 60.68; H, 6.10; N, 6.70; O, 19.17; P, 7.40

<p>5h</p>	 <p><i>Diethyl(((4-hydroxyphenyl)amino)(6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₁H₂₅N₂O₆P PM= 432.41 g/mol T.fus = 140-141 °C Rdt = 89%. R_f = 0.53 / Eluant : DMC/MeOH (96/4) Aspect : solidejaune</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.83(s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, OH), 8.04 (d, J_{H-P}= 3.7 Hz, 1HAr), 7.26 (d, J_{ortho}= 9.0 Hz, 1HAr), 7.13 (dd, J_{ortho}= 8.9, J_{metha}=2.8Hz, 1HAr), 7.07 (d, J_{metha}= 2.8 Hz, 1HAr), 6.57 (d, J_{ortho} = 8.4 Hz, 2HAr), 6.52 (d, J_{ortho}= 8.6Hz, 2HAr), 5.64 (dd, J= 10.5, J_{H-P}= 6.3 Hz, 2H, 1HAr, NH), 5.21(dd, J_{H-P} = 24.6, J= 10.5Hz, 1H,P*CH), 4.19 – 4.04 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.07 – 3.83 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.77 (s, 3H,OCH₃), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ= 161.23, 154.75, 149.88, 139.79 (d, J_{C-P} = 15.6 Hz), 137.12 (d, J_{C-P} = 6.3 Hz), 132.94, 130.58, 120.08, 119.98, 119.95, 116.81(2CHAR), 115.12(2CHAR), 109.28, 63.13 (d, J_{C-P} = 6.6 Hz), 62.85 (d, J_{C-P} = 7.1 Hz), 55.87, 48.48 (d, J_{C-P} = 155.5 Hz), 16.75 (d, J_{C-P} = 5.2 Hz), 16.56 (d, J_{C-P} = 5.5 Hz).</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ=22.88 ppm.</p> <p>ESI-MS:m/z: 433.37 (M+H⁺).</p> <p>Anal. Calcd. For (432.41): C, 58.33; H, 5.83; N, 6.48; O, 22.20; P, 7.16, Found: C, 58.40; H, 5.87; N, 6.45; O, 22.14; P, 7.10</p>		
<p>5i</p>	 <p><i>Diethyl(((4-hydroxyphenyl)amino)(7-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₁H₂₅N₂O₅P PM= 416.41 g/mol T.fus = 140-141 °C Rdt = 78 %. R_f = 0.51 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide jaune</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.83(s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, OH), 8.04 (d, J_{H-P}= 3.6 Hz, 1HAr), 7.46(d, J_{ortho}= 8.0Hz, 1HAr), 7.10 (s, 1HAr), 6.99 (d, J_{ortho}= 8.0Hz, 1HAr), 6.56 (d, J_{ortho} = 8.7 Hz, 2HAr), 6.50 (d, J_{ortho}= 8.5Hz, 2HAr), 5.67 (dd, J= 10.8, J_{H-P}= 6.0 Hz, 1HAr, NH), 5.17(dd, J_{H-P} = 24.4, J= 10.6Hz, 1H,P*CH), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-</p>		

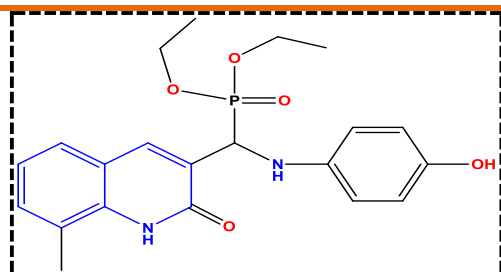
CH₃), 4.04 – 3.79 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.36 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ =161.83 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz), 149.85, 140.90, 139.94, 139.79, 138.57, 137.45 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 128.95, 127.94, 123.97, 117.32 (d, $J_{C-P} = 3.0$ Hz), 115.99(2CHAR), 115.14(2CHAR), 63.08 (d, $J_{C-P} = 6.7$ Hz), 62.78 (d, $J_{C-P} = 7.1$ Hz), 48.29 (d, $J_{C-P} = 156.1$ Hz), 21.84, 16.76 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 16.56 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ =23.01 ppm.

ESI-MS: m/z: 417.19 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For (416.41): C, 60.57; H, 6.05; N, 6.73; O, 19.21; P, 7.44, Found: C, 60.67; H, 6.15; N, 6.70; O, 19.20; P, 7.39.



Diethyl(((4-hydroxyphenyl)amino)(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate

FB= C₂₁H₂₅N₂O₅P

PM= 416.41 g/mol

T.fus = 140-141 °C

Rdt = 78 %.

R_f = 0.49 / **Eluant :** DMC/MeOH (96/4)

Aspect : solide jaune

5j

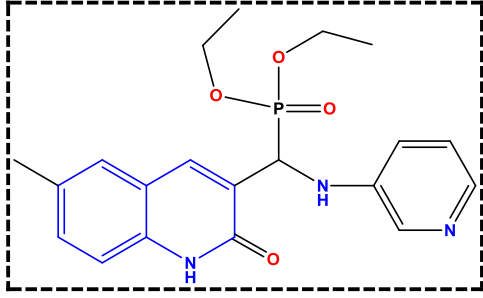
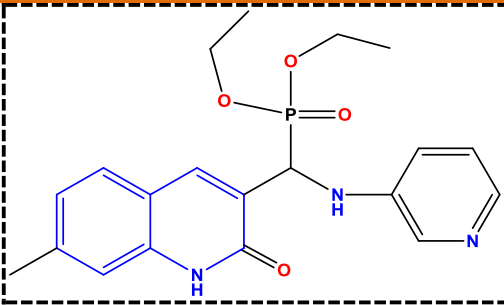
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.08(s, 1H, NH), 8.55 (s, 1H, OH), 8.09 (d, $J_{H-P} = 3.7$ Hz, 1HAr), 7.41(d, $J_{ortho} = 7.8$ Hz, 1HAr), 7.32 (d, $J_{ortho} = 7.4$ Hz, 1HAr), 7.08 (t, $J_{ortho} = 7.5$ Hz, 1HAr), 6.58 (d, $J_{ortho} = 8.7$ Hz, 2HAr), 6.51(d, $J_{ortho} = 8.5$ Hz, 2HAr), 5.72 (dd, $J = 10.8$, $J_{H-P} = 6.0$ Hz, 1HAr, NH), 5.21(dd, $J_{H-P} = 24.7$, $J = 10.3$ Hz, 1H, P-CH), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.07 – 3.80 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 162.19 (d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz), 149.92, 139.84 (d, $J_{C-P} = 15.7$ Hz), 138.29 (d, $J = 6.2$ Hz), 136.84, 132.00, 129.84, 126.21, 123.90, 122.35, 119.48 (d, $J = 3.3$ Hz), 116.01(2CHAR), 115.21(2CHAR), 63.17 (d, $J = 6.6$ Hz), 62.78 (d, $J_{C-P} = 7.1$ Hz), 46.79 (d, $J_{C-P} = 168.4$ Hz), 17.61, 16.78 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz), 16.61 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ =22.94 ppm.

ESI-MS: m/z: 417.14 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For (416.41): C, 60.57; H, 6.05; N, 6.73; O, 19.21; P, 7.44, Found: C, 60.62; H, 6.09; N, 6.74; O, 19.20; P, 7.40.

<p>5k</p>	 <p><i>Diethyl ((6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)(pyridin-3-ylamino)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₀H₂₄N₃O₅P PM= 401.40 g/mol T.fus = 130-131 °C Rdt = 83 %. R_f = 0.54 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect: solide jaune</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.96(s, 1H, NH), 8.14(d, <i>J</i>_{metha}= 2.6Hz, 1HAr), 8.06 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.5 Hz, 1HAr), 7.81 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 6.1, <i>J</i>_{metha}= 2.8 Hz, 1HAr), 7.38 (d, <i>J</i>_{metha}= 1.8Hz, 1HAr), 7.33 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.4, <i>J</i>_{metha}= 1.8Hz, 1HAr), 7.24 (d, <i>J</i>_{ortho}= 8.4 Hz, 1HAr) 7.05(tdd, <i>J</i>_{ortho}= 8.4, 6.2, <i>J</i>_{metha}= 2.8Hz, 2HAr), 6.70 (dd, <i>J</i>= 10.0, <i>J</i>_{H-P}= 6.1 Hz, 2H, 1HAr, NH), 5.32(dd, <i>J</i>_{H-P} = 23.8, <i>J</i>= 10.0Hz, 1H, P*CH), 4.20 – 4.08 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.11 – 3.92 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 161.47 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 143.66, 143.53, 138.84, 137.78 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz), 136.80, 136.53, 132.25, 131.71, 129.15, 127.65, 123.99, 119.29, 115.47, 63.26 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 63.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz), 46.95 (d, <i>J</i> = 156.3 Hz), 20.74, 16.74 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz), 16.55 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ= 22.09 ppm.</p> <p>ESI-MS: m/z: 402.13 (M+H⁺).</p> <p>Anal. Calcd. For (401.40): C, 59.85; H, 6.03; N, 10.47; O, 15.94; P, 7.72, Found: C, 59.97; H, 6.14; N, 10.45; O, 15.90; P, 7.69.</p>		
<p>5l</p>	 <p><i>Diethyl ((7-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)(pyridin-3-ylamino)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₀H₂₄N₃O₅P PM= 401.41 g/mol T.fus = 142-143 °C Rdt = 93%. R_f = 0.56 / Eluant : DMC/MeOH (97/3) Aspect : solide jaune</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.92(s, 1H, NH), 8.10(d, <i>J</i>_{metha}= 2.6Hz, 1HAr), 8.02 (d, <i>J</i>_{H-P}= 3.5 Hz, 1HAr), 7.76 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 6.1, <i>J</i>_{metha}= 2.8 Hz, 1HAr), 7.31(d, <i>J</i>_{metha}= 1.8Hz, 1HAr), 7.28 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.4, <i>J</i>_{metha}= 1.8Hz, 1HAr), 7.20 (d, <i>J</i>_{ortho}= 8.4 Hz, 1HAr) 6.97 (tdd, <i>J</i>_{ortho}= 8.4, 6.2, <i>J</i>_{metha}= 2.8Hz, 2HAr), 6.65 (dd, <i>J</i>= 10.0, <i>J</i>_{H-P}= 6.1 Hz, 1HAr, NH), 5.29 (dd,</p>

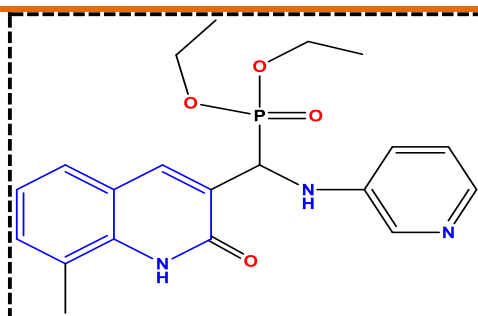
$J_{H-P} = 23.8$, $J = 10.0$ Hz, 1H, P*CH), 4.22 – 4.02 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.10 – 3.90 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₂₃), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 161.40$ (d, $J = 5.77$ Hz), 143.62, 143.51, 139.74, 136.88 (d, $J = 6.1$ Hz), 136.70, 136.63, 133.25, 130.72, 129.25, 127.55, 124.89, 119.19, 115.26, 63.32 (d, $J = 6.9$ Hz), 63.11 (d, $J = 7.1$ Hz), 45.15 (d, $J = 156.3$ Hz), 20.44, 16.84 (d, $J = 5.4$ Hz), 16.64 (d, $J = 5.5$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 22.07$ ppm.

ESI-MS: m/z: 402.19 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For (401.41): C, 59.85; H, 6.03; N, 10.47; O, 15.94; P, 7.72, Found: C, 59.97; H, 6.10; N, 10.42; O, 15.94; P, 7.66.



5m

Diethyl((8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)(pyridin-3-ylamino)methyl)phosphonate

FB = C₂₁H₂₅N₂O₆P

PM = 432.41 g/mol

T.fus = 140-141 °C

Rdt = 84%.

R_f = 0.51 / **Eluant** : DMC/MeOH (96/4)

Aspect: solide marron

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11.84$ (s, 1H, OH), 9.66 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J_{H-P} = 3.8$ Hz, 1H Ar), 7.25 (dd, $J_{ortho} = 8.9$, $J_{ortho} = 7.1$ Hz, 2H Ar), 7.11 (dd, $J_{ortho} = 8.6$, $J_{metha} = 2.2$ Hz, 1H Ar), 6.71 (dd, $J_{ortho} = 7.7$, $J_{metha} = 1.5$ Hz, 1H Ar), 6.55 (td, $J_{ortho} = 7.5$, $J_{metha} = 1.4$ Hz, 1H Ar), 6.45 (td, $J_{ortho} = 7.6$, $J_{metha} = 1.7$ Hz, 1H Ar), 6.38 (dd, $J_{ortho} = 7.8$, $J_{metha} = 1.5$ Hz, 1H Ar), 5.27 (dd, $J_{H-P} = 36.7$, $J = 9.8$ Hz, 1H, H₁₂), 5.25 (s, 1H, NH), 4.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.10 – 3.81 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.75 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 161.21$, 154.79, 145.11, 135.29 (d, $J_{C-P} = 13.9$ Hz), 132.99, 129.98, 120.25, 119.99 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 118.05, 116.74, 114.33, 111.02, 109.62, 63.25 (d, $J_{C-P} = 6.9$ Hz), 63.13 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 55.92, 45.86, 16.71 (d, $J_{C-P} = 5.4$ Hz), 16.54 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.67$ ppm.

ESI-MS: m/z: 433.10 (M+H⁺).

Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅N₂O₆P (432.41): C, 58.33; H, 5.83; N, 6.48; O, 22.20; P, 7.16, Found: C, 58.35; H, 5.81; N, 6.44; O, 22.14; P, 7.11%.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons synthétisé quelques dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine préparés selon la méthode de Meth-Cohn et quelques dérivés du 3-formylquinolone, dans le but de les utiliser comme produits de départ dans la suite de notre travail. Ensuite, nous avons mis au point les conditions opératoires optimales pour la préparation d'une nouvelle série de vingt composés d' α -aminophosphonate quinoléiques en appliquant la réaction de Kabachnik-Fields en présence de liquide ionique avec les irradiations d'ultrasons.

Ce protocole présente plusieurs avantages remarquables, telles que les transformations rapides, la simplicité et la rapidité de la manipulation, la rentabilité, de même que le remplacement des catalyseurs et des solvants organiques par le liquide ionique. De ce fait, nous avons respecté en quelque sorte la majorité des notions de la chimie verte.

Nous avons également confirmé les structures des produits désirés par différentes méthodes de caractérisation : RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D HSQC, HMBC, COSY et ESI.

CHAPITRE III

EVALUATION BIOLOGIQUE

Introduction

L'activité anti-oxydante demeure un axe très dynamique de la recherche scientifique multidisciplinaire. En 1956, Harman²⁴⁵ a émis une hypothèse faisant le lien entre les radicaux libres générés dans l'organisme responsables de l'endommagement de nombreux composants cellulaires tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques, causant des signes de vieillissement précoce. Depuis, le lien entre la propagation des radicaux libres communément connus sous le nom d'Espèces Réactives Oxygénées (ERO)²⁴⁶ qui peuvent entraîner des maladies cardiovasculaires²⁴⁷, inflammatoires²⁴⁸, certains cancers²⁴⁹, et d'autres.

Le corps humain requiert son propre dispositif de défense contre la génération et la propagation des ERO. Ce sont des systèmes enzymatiques endogènes comme le glutathion peroxydase, superoxyde dismutase, les catalases et autres.²⁵⁰ Néanmoins, une génération excessive de ces espèces radicalaires prédatrices peut causer un déséquilibre entraînant un stress oxydatif. Pour la détoxification, le corps a besoin de certains composés connus par leur activité anti-oxydante apportée essentiellement par l'alimentation.

L'humain comme tout organisme aérobie, utilise l'oxygène pour fabriquer de l'énergie. Les tests biologiques sur une cellule de rat²⁵¹ lors de son métabolisme normal, métabolise 10^{12} molécules d'oxygènes (O_2) dont 98% subissent une réduction normale en eau. Les 2% restants subissent une réduction incomplète et engendrent une quantité d'anions superoxydes et peroxydes d'hydrogène connus comme espèces réactives de l'oxygène ERO. Sous un équilibre fragile, ces espèces avec des enzymes appropriés jouent un rôle fondamental dans la défense contre les bactéries, mais quand les moyens de défense sont dépassés, les ERO participent à la progression de diverses pathologies plus ou moins graves. Depuis quelques années, la nécessité et l'intérêt portés à l'activité biologique des aliments (fruits, légumes et épices...) et des végétaux sont de plus en plus importants et de ce fait l'étude de l'activité biologique des composés actifs ne cesse d'augmenter surtout dans le domaine des industries pharmaceutiques. La littérature mentionne plusieurs méthodes

²⁴⁵ M. D. Denham Harman, *Journal of Gerontology*. **1956**, 11, 3, 1.

²⁴⁶ K. Bobrowski, *Nukleonika*. **2005**, 50, 3, S67.

²⁴⁷ J. F. Lesgards, P. Durand, M. Lassarre, P. Stocker, G. Lesgards, A. Lanteaume, M. Prost, M. P. Lehucher-Michel, *Environmental Health Perspectives*. **2002**, 110, 5, 479.

²⁴⁸ B. Halliwell, J. M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*; Oxford University Press, USA, **2015**.

²⁴⁹ H. Sies, *Amer. J. Med.* **1991**, 91, 3.

²⁵⁰ T. Persson, B. O. Popescu, A. Cedazo-Minguez, *Oxidative medicine and cellular longevity*. **2014**.

²⁵¹ B. N. Ames, M. K. Shigenaga, T. M. Hagen, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, 90, 7915.

d'évaluation de l'activité biologique qui dépend des structures chimiques des molécules à étudier.

Selon Atta-ur-Rahman et Choudhary,²⁵² les antioxydants réguliers peuvent arrêter ou ralentir la dégénérescence neuronale qui peut empêcher la progression de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est la forme grave de la démence, et les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) sont utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer. La plupart de ces médicaments provoquent un trouble du rythme cardiaque, du foie, de l'estomac et de l'intestin et causent des toxicités. Pour ces raisons, l'amélioration et la manipulation des anti-cholinestérasiques et des antioxydants plus efficaces avec moins d'effets indésirables sont souhaitées.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à :

- ❖ L'évaluation de l'activité anti-oxydante par huit tests (DPPH[•], ABTS[•], [•]OH, β-carotène, phenanthroline, galvinoxyl, CUPRAC et FRAP).

- ❖ La détermination de l'activité anti-Alzheimer en utilisant deux tests différents (AChE et BuChE) de tous les nouveaux produits ont été synthétisés lors des chapitres précédents.

III.1. Stress oxydant et problèmes des radicaux libres

Le dioxygène est indispensable à la plupart des formes de vie actuelle, c'est un élément essentiel au fonctionnement de nos cellules (respiration cellulaire, production de l'énergie...).²⁵³ Au cours de ces processus physiologiques, l'oxygène passe par des formes intermédiaires très toxiques que l'on appelle espèces réactives de l'oxygène (ERO) également dénommées dérivés réactifs de l'oxygène (DROs). Les espèces réactives azotées (ERA) et soufrées (ERS) y sont également incluses.

Le terme radical libre désigne toute espèce chimique neutre possédant un électron célibataire sur sa couche périphérique, ce qui lui confère une grande instabilité et une forte réactivité avec les molécules environnantes qui tentent de se stabiliser soit en acceptant un électron soit par le transfert de cet électron libre vers une autre molécule qui devient à son tour instable déclenchant ainsi une réaction en chaîne. Ces molécules incomplètes cherchent à s'additionner à n'importe quel élément afin de se stabiliser.

Les espèces réactives oxygénées (ERO) incluant les radicaux libres de l'oxygène, générées dans les organismes aérobies se divisent en deux catégories, certaines étant radicalaires telles que l'anion superoxyde O₂^{•-}, le radical hydroxyle [•]OH, l'anion peroxyde

²⁵² Atta-Ur-Rahman, M. Iqbal Choudhary, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 361-379

²⁵³ X. Leverage, Stress oxydant et antioxydants, *Cahiers de nutrition et de diététique.* **2009**, 44, 5, 219.

ROO[•], l'hydroperoxyde HOO[•] et le monoxyde d'azote NO[•] et d'autres comme l'oxygène singulet¹O₂, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou le nitroperoxyde (ONOOH). Ces derniers ne sont pas des radicaux libres au sens strict, néanmoins ils sont aussi réactifs et peuvent être des précurseurs de radicaux.

En s'appuyant sur cette vision, il devient indispensable de renforcer l'effort de recherche pour l'étude de l'activité anti-oxydante de ces composés dans le but d'identifier les paramètres responsables de cet effet antioxydant et de comprendre le mécanisme avec lequel un antioxydant peut inhiber un radical libre et pour chercher à améliorer le pouvoir antioxydant de ces composés.

III.2. Effets des radicaux libres

Le paradoxe des radicaux libres en biologie est que ceux-ci constituent des espèces extrêmement dangereuses, susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, tout en étant des espèces indispensables à la vie. En effet, ces substances gouvernent les processus de défense immunitaire contre les agents pathogènes, elles participent également au fonctionnement de certaines enzymes et neurones, à la transduction de signaux cellulaires, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation des gènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, etc. D'autre part, leur principal danger vient des dommages qu'elles peuvent provoquer lorsqu'elles réagissent avec des composants cellulaires importants tels que l'ADN ou la membrane cellulaire, engendrant un risque de multiplication anormale des cellules, entraînant un dysfonctionnement ou une mort cellulaire. Elles peuvent aussi attaquer les protéines, les lipides, les hydrates de carbone et les acides nucléiques causant des dommages à la matrice extracellulaire, cellulaire et subcellulaire.²⁵⁴

III.2.1. Stress oxydatif

L'équilibre entre les processus pro-oxydatifs et antioxydants est un phénomène physiologique, mais sous certaines conditions, les systèmes antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques) ne peuvent pas fonctionner efficacement. Cette déficience en défense antioxydante conduit à des concentrations accrues d'ERO ce qui caractérise l'état de stress oxydant.²⁵⁵

En 1991, Sies fut le premier à définir la notion de stress oxydant comme étant l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des radicaux libres oxygénés (ERO), suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue des ERO, soit à une diminution de la capacité de

²⁵⁴ J. F. Lesgards, P. Durand, M. Lassarre, P. Stocker, G. Lesgards, A. Lanteaume, M. Prost, M. P. Lehucher-Michel, *Environmental Health Perspectives*. **2002**, 110, 5, 479.

²⁵⁵ B. Halliwell, J. M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*; Oxford University Press, USA, **2015**.

défense anti-oxydante.²⁵⁶ Le stress oxydatif est donc une production excessive d'espèces oxygénées réactives qui ne peuvent être contrées par l'action des antioxydants.²⁵⁷

Plusieurs études ont montré que le stress oxydant est corrélé avec plus de cent maladies. Il est lié à une pléthore de changements induits par des maladies spécifiques telles que l'obésité, le diabète, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), etc.²⁵⁸

III.3. Les antioxydants

Selon Halliwell et Gutteridge,²⁵⁹ un antioxydant est défini comme étant une substance qui est présente à faible concentration par rapport à un substrat oxydable, retarde ou prévient significativement l'oxydation de ce substrat. Les antioxydants par leur pouvoir d'offrir leurs propres électrons sont capables de ralentir ou d'inhiber l'oxydation des ERO et de détruire les radicaux libres propagés dans l'organisme. Ils constituent une ligne de défense pour les cellules pour maintenir des concentrations non cytotoxiques de radicaux libres et ils sont responsables du maintien de l'équilibre physiologique subtil entre la production et l'élimination des ERO et ERN au sein des systèmes vivants.²⁶⁰

Le système antioxydant se divise en deux principales catégories :

➤ **Les antioxydants endogènes :** (molécules issues de la biosynthèse), ils permettent au corps de réguler constamment la détoxification des cellules. Cette catégorie regroupe à la fois les antioxydants *enzymatiques* telles que la Super Oxyde Dismutase (SOD),²⁶¹ la Catalase et la Glutathion peroxydase (GPX), et les antioxydants *non enzymatiques* tels que le glutathion,²⁶² l'acide urique et le coenzyme Q.²⁶³

➤ **Les antioxydants exogènes :** cette catégorie comprend les antioxydants provenant de la nature comme la vitamine E (α -tocophérol),²⁶⁴ la vitamine C (acide ascorbique),²⁶⁵ le β -

²⁵⁶ H. Sies, *Amer. J. Med.* **1991**, 91, 3, S31.

²⁵⁷ T. Persson, B. O. Popescu, A. Cedazo-Minguez, *Oxidative medicine and cellular longevity*, **2014**.

²⁵⁸ D. Armstrong, R. D. Stratton, *Biology and Disease*. John Wiley & Sons, **2016**.

²⁵⁹ B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. *Anal. Biochem.* **1987**, 1, 215.

²⁶⁰ P. Zafrilla, F. Ferreres, F. A. Tomás-Barberán, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2001**, 49, 8, 3651.

²⁶¹ T. Slater, K. Cheeseman, M. Davies, K. Proudfoot, W. Xin, *Proceedings of the Nutrition Society*, **1987**, 46, 1, 1.

²⁶² B. Halliwell, J. M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*, Oxford University Press, USA, **2015**.

²⁶³ T. Persson, B. O. Popescu, A. Cedazo-Minguez, *Oxidative medicine and cellular longevity*, **2014**.

²⁶⁴ F. Tessier, P. Marconnet, *Science & sports*. **1995**, 10, 1, 1.

²⁶⁵ B. P. Bandgar, S. S. Gawande, R. G. Bodade, N. M. Gawande, C. N. Khobragade, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 24, 8168.

carotène (précurseur de la vitamine A),²⁶⁶ les caroténoïdes,²⁶⁷ les polyphénols²⁶⁸ et les flavonoïdes. Il est à noter que l'alimentation (fruits et légumes) est la source principale de ces éléments.

Tableau III.1 : Quelques exemples des antioxydants endogènes et exogènes.

Type d'antioxydant	Exemples
<p>les antioxydants endogènes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Superoxyde dismutase (SOD)</u> : qui catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en oxygène moléculaire et peroxyde d'hydrogène. ➤ <u>Catalase</u> : une enzyme qui intervient dans la décomposition de la molécule peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire. ➤ <u>Glutathion peroxydase</u> : la glutathion peroxydase peut réduire le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes lipidiques.
<p>les antioxydants exogènes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Vitamine C</u>: un puissant antioxydant connu sous le nom d'acide ascorbique. La vitamine C intervient aussi dans la protection des vitamines liposolubles A et E et les acides gras polyinsaturés de l'oxydation. ➤ <u>Vitamine E</u>: connue sous le nom d'α-tocopherol. Elle possède un pouvoir antioxydant très intéressant. La nature lipidique de l'α-tocopherol lui donne la capacité d'agir sur le site de la peroxydation lipidique membranaire. Le radical tocopheroxyle généré est peu réactif stabilisé de par sa structure cyclique. La vitamine E agit conjointement avec la vitamine C pour donner lieu à une chaîne de détoxications des radicaux libres. ➤ <u>Composés phénoliques</u>: ce sont des composés organiques qui font partie des métabolites secondaires des plantes. Ils sont caractérisés par la présence d'un ou plusieurs groupes phénoliques.

²⁶⁶ J. Lecerf, G. Luc, J. Fruchart, *La Revue de médecine interne*. **1994**, 15, 10, 641.

²⁶⁷ N. Kinsky, *Free Rad. Biol. Med.* **1989**, 7, 617.

²⁶⁸ A. Favier, *L'actualité chimique*. **2003**, 108.

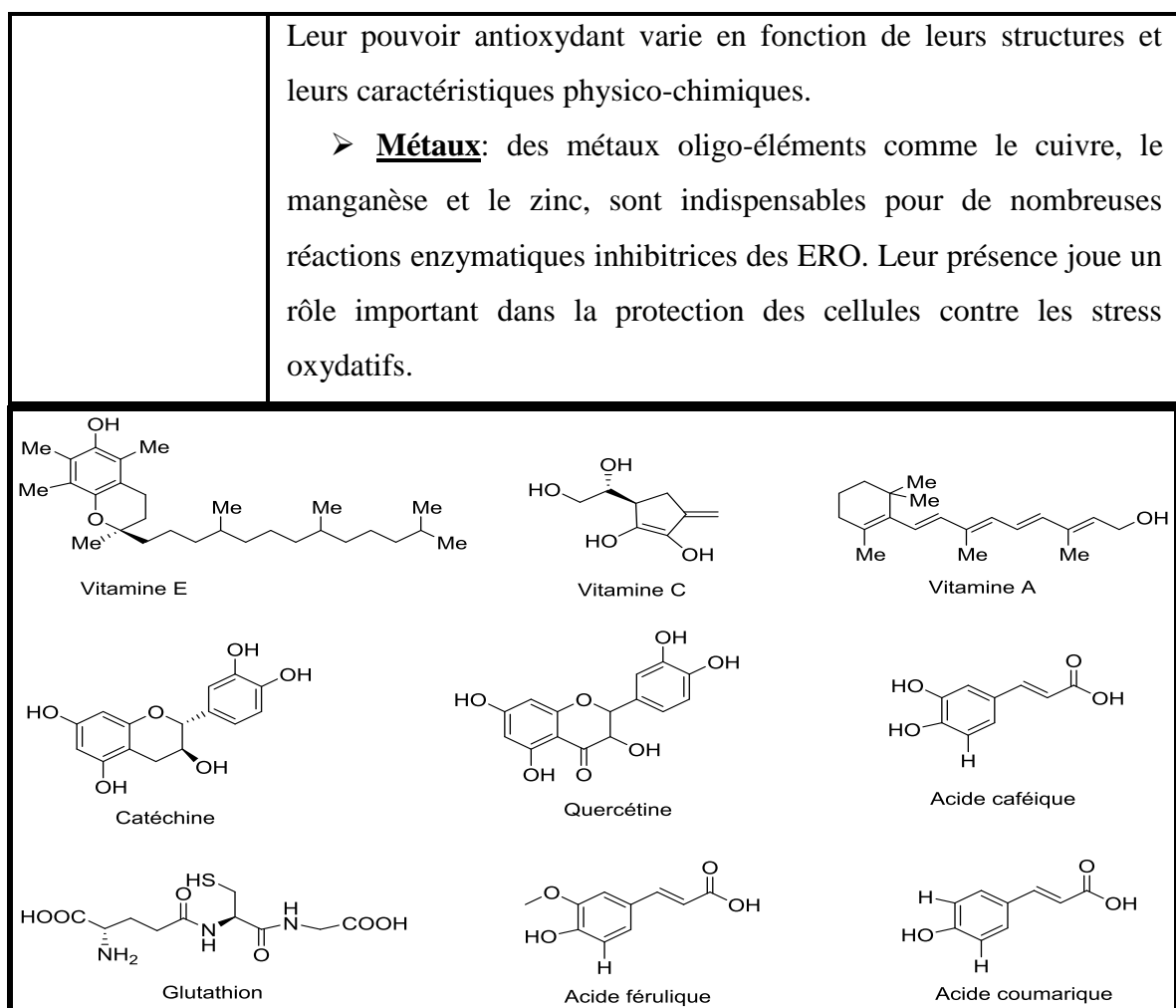


Figure III.1 : Structures moléculaires de quelques antioxydants d'origine naturelle.

➤ **Les antioxydants synthétiques :** Il existe d'autres composés synthétiques qui possèdent un pouvoir antioxydant. Ce sont des dérivés phénoliques synthétiques hautement actifs. Vu leur efficacité, leur faible coût et leur disponibilité, ils sont largement utilisés dans les aliments comme additifs dans le but de prévenir la rancidité. Leur utilisation en excès peut être toxique (Williams, 1993). Nous prenons comme exemples le butylhydroxyanisole (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), le tertiaire butyle hydroquinone (TBHQ), le THBP, le DTHMP, le propyle gallate (PG), l'OG, le nordihydroguarétique acide (NDGA) et les esters de l'acide gallique,²⁶⁹ qui sont utilisés dans les cosmétiques et les huiles végétales (Guo *et al.*, 2006) (**Figure III.2**). Ces molécules sont fréquemment employées comme conservateurs (à faible concentration) dans les produits cosmétiques et alimentaires afin de protéger les lipides du rancissement.

²⁶⁹ A. M. Pisoschi, A. Pop, *Europ. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 55.

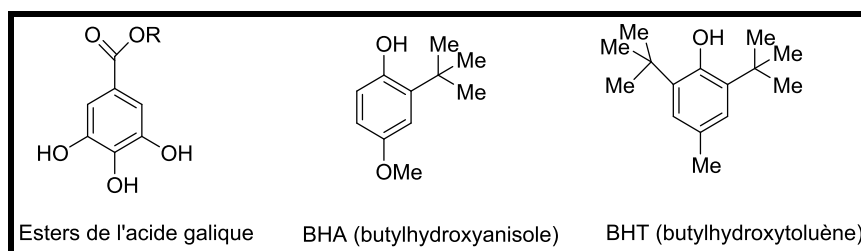
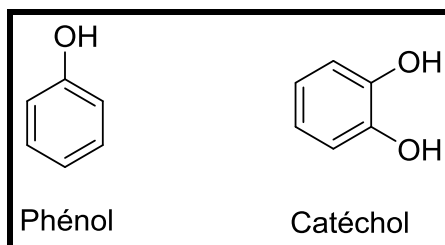


Figure III.2: Structures moléculaires de quelques antioxydants d'origine synthétique.

III.4. Les composés phénoliques et leur activité anti-oxydante

Plusieurs études ont montré que les composés phénoliques possèdent une activité biologique intéressante liée à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires,²⁷⁰ grâce à la mobilité de l'hydrogène phénolique. Ils sont capables de piéger les différents radicaux générés en permanence par l'organisme et ou causés par des agressions externes (polluants, alcool, tabac, infection, etc.). Cette activité anti-oxydante permet à l'organisme de se protéger contre les agressions de l'oxygène qui sont à l'origine de plusieurs maladies, ceci suscite un intérêt croissant à étudier l'activité de ces composés dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies comme, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les inflammations, l'Alzheimer, parkinson et autres.

❖ **Modes d'action anti-oxydante des phénols :** Les composés phénoliques simples comprennent un noyau aromatique avec un ou plusieurs substituants hydroxyles.



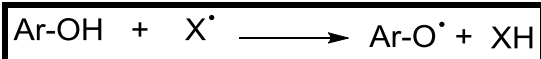
Plusieurs modes d'action sont connus pour l'activité anti-oxydante des composés phénoliques:

- Le piégeage direct des radicaux libres.
- Chélation des ions métalliques.
- L'inhibition des enzymes responsables de la génération des ERO.

a. Piégeage direct des radicaux libres

²⁷⁰ E. Kanner, R. Frankel, B. Granit, J. E. German, *Kinselva*. 1994, 42, 64.

Par leur faible potentiel redox, les composés phénoliques peuvent réduire rapidement des radicaux libres comme l'anion superoxyde $O^{\bullet-2}$, les alkoxydes RO^{\bullet} , les peroxydes ROO^{\bullet} et les hydroxydes $^{\bullet}OH$ par transfert d'hydrogène.



b. Chélation des ions métalliques

Les acides phénoliques et les flavonoïdes sont connus pour leurs capacités à chélater les ions des métaux de transition comme le cuivre et le fer, en formant des complexes ou des composés de coordination avec ces ions.²⁷¹²⁷²

❖ Détermination du pouvoir antioxydant

Il existe différentes méthodes qui permettent la détermination du pouvoir anti-radicalaire *in vitro*, dans les composés purs ayant un pouvoir antioxydant ou un effet préventif contre les espèces oxygénées réactives (ROS) à rôle néfaste et responsables de plusieurs processus pathologiques. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou la décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel et elles sont essentiellement basées sur la mesure d'une propriété physico-chimique dépendant de la concentration d'une espèce ou d'un constituant mis en jeu lors du dosage. La spectroscopie UV est la plus utilisée des techniques et a été mise au point par Miller (1966).²⁷³ Le seul inconvénient de ces méthodes est qu'il est difficile de comparer l'efficacité des différents antioxydants en fonction des méthodes appliquées puisqu'elles sont très éloignées les unes des autres et des conditions naturelles dans lesquelles cette activité biologique s'exerce, puisque les processus d'oxydation sont assez complexes. Une seule méthode ne permet pas de refléter le profil antioxydant d'un échantillon, d'où la nécessité d'effectuer différents tests de mesure du pouvoir antioxydant. Donc, dans cette partie, en fonction du radical étudié et de ses spécificités, nous allons décrire et expérimenter les tests les plus couramment utilisés qui sont ceux qui mettent en jeu les radicaux de substitution.

Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation et la nature diversifiée des antioxydants, avec des composants à la fois hydrophiles et hydrophobes, il n'y a pas une méthode universelle par laquelle l'activité anti-oxydante peut être mesurée quantitativement

²⁷¹ S. A. Van Acker, D. G. Van Den Berg, Tromp MN, D. H. Griffioen, W. P. Van Bennekom, W. J. Van Der Vijgh, A. Bast. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, 20, 331.

²⁷² C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, 20, 933.

²⁷³ R. D. Miller, *Am Acad. Pediatrics.* **1966**, 38, 6, 986-995.

d'une façon bien précise. Le plus souvent il faut combiner les réponses de tests différents et complémentaires pour avoir une indication sur la capacité anti-oxydante de l'échantillon à tester.²⁷⁴²⁷⁵²⁷⁶

III.5. Evaluation de l'activité anti-oxydante des molécules synthétisées

Cette étape du travail a été réalisée au sein de laboratoire Qualité-Analyse au niveau du Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBt).

L'étude de l'activité anti-oxydante des différents composés synthétisés est testée selon huit méthodes : piégeage des radicaux libres (DPPH, ABTS, OH), test de CUPRAC, pouvoir réducteur (FRAP), phenantroline, β -carotène et galvinoxyl.

III.5.1. La mesure du pouvoir anti-radicalaire par le radical DPPH

➤ Principe

Le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]), fut l'un des premiers radicaux utilisés pour étudier la relation structure-activité anti-oxydante des composés phénoliques (Brand-Williams et al., 1995). Le (DPPH[•]) est un radical stable, coloré et centré sur l'azote, il est disponible commercialement sous forme solide (**Schéma III.1**).

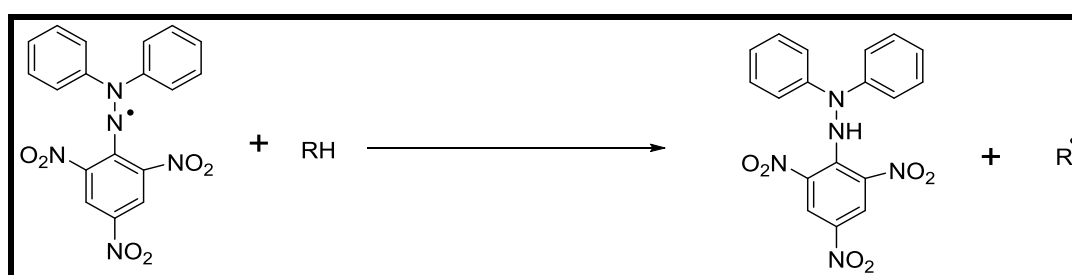


Schéma III.1 : Transformation du radical DPPH[•] en DPPHH.

De point de vue méthodologique, le test au radical libre DPPH[•] est recommandé pour des composés contenant, SH, NH et OH.²⁷⁷ Il s'effectue à température ambiante, les groupes permettant d'éliminer tout risque de dégradation thermique des molécules thermolabiles.²⁷⁸ Le test est largement utilisé au niveau de l'évolution des composés phénoliques^{279 280 281 282}

²⁷⁴ J. Tabart, C. Kevers, J. Pincemail, J. Defraigne, J. Dommes. *Food. Chem.* **2009**, 113, 1226-1233.

²⁷⁵ S. C. Degaulejac, N. Provost, N. Vivas. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 425-431.

²⁷⁶ L. Hua, W. Xiaoyu, L. Peihong, L. Yong, W. Hua. *J. Food & Drug Anal.* **2008**, 16, 6, 67-73.

²⁷⁷ N. Salah, N. J. Miller, G. Paganga, L. Tijburg, G. P. Bolwell, C. A. Rice-Evans, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 339-346.

²⁷⁸ Y. Z. Cai, M. Sun, J. Xing, Q. Luo, H. Corke. *Life. Sci.* **2006**, 78, 2872-2888.

²⁷⁹ L. I. Mensor, F. S. Menezes, G. G. Leitao, A. S. Reis, T. dos Santos, C. S. Coube, S. G. Leitao. *Phytother. Res.* **2001**, 15, 127-130.

²⁸⁰ F. Nanjo, K. Goto, R. Seto, M. Suzuki, M. Sakai, Y. Hara. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, 21, 6, 895-902

²⁸¹ B. S. Maataoui, A. Hmyene, S. Hilati. *Libanese. Sci. J.* **2006**, 7, 3-7.

^{283 284 285 286 287 288 289}. Ce test antioxydant consiste donc à suivre la variation (décroissance) par spectroscopie visible de la bande d'absorbance à 517 nm.²⁹⁰ Le nombre de radicaux libres consommés par une molécule d'antioxydant est calculé après établissement de l'état stationnaire de la réaction (Bandoniène et *al.*, 2002). La capacité anti-radicalaire (capacité à fixer des radicaux libres, donc à arrêter la propagation de la réaction en chaîne) ne peut être mesurée directement, mais par contrôle de l'effet de la réactivité. Plusieurs facteurs influent sur le potentiel antioxydant et la cinétique de réduction, notamment les conditions de la réaction tels que le temps, le rapport antioxydant, type de solvant, pH et le profil phénolique en particulier.²⁹¹

Cette méthode d'évaluation du pouvoir antioxydant est simple, rapide et facile à mettre en œuvre, permettant de comparer un grand nombre de composés.

D'autre part, Bondet et ses collaborateurs²⁹² ont montré que certains composés polyphénoliques peuvent réagir très lentement avec le radical DPPH. (Molyneux, 2004) a donc décrit les conditions de réalisation de ce test :

- le solvant peut être le méthanol ou l'éthanol.
- il n'y a pas de conditions de pH strictement définies.
- la concentration en DPPH^{*} doit être comprise entre 50 et 200 µM afin d'avoir une absorbance inférieure à 1 (classiquement aux alentours de 180 µM).
- l'absorbance est mesurée à 517 nm.
- la durée totale de réaction est généralement fixée à 60 minutes au maximum.

➤ Protocole

L'activité du DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par Blois.²⁹³ Le principe de cette méthode est la réduction du DPPH (2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl) de couleur violette en 2,2-diphényl-1-picryl hydrazine de couleur jaune par un mécanisme combinant le transfert d'un atome d'hydrogène et le transfert d'électrons. Le DPPH absorbe à 517 nm, mais lors de

²⁸² M. Sendra Jose, E. Sentandreu, L. Navarro Jose. *Eur. Food Res. Technol.* **2006**, 223, 615-624.

²⁸³ J. K. Cherif, I. M'Rabet, M. El Habiri, R. Abidi. *Albrecht-Gary Anne-Marie. Fruits*, **2006**, 61, 99-104.

²⁸⁴ G. Angelov, L. Boyadzhiev, S. Georgieva, *J. Inter. Scie.Pub. Mat. Methods and Technologies*, V.3

²⁸⁵ D. P. Makris, G. Boskou, N. K. Andrikopoulos. *Biores. Technol.* **2007**, 98, 2963-2967.

²⁸⁶ P. Iacopini, M. Baldi, P. Storchi, L. Sebastiani. *J. Food Compos. Anal.* **2008**, 21, 589-598.

²⁸⁷ B. Bozan, G. Tosun, D. Ozcan. *Food. Chem.* **2008**, 209, 426-430.

²⁸⁸ Y. Yilmaz, R. T. Toledo. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 255-260.

²⁸⁹ E. F. Hatzidimitriou, N. Nenadis, *Food Chem.* **2007**, 105, 1504-1511

²⁹⁰ C. Sanchez-Moreno, A. Larrauri Jose, F. Saura-Calixto. *J. Sci. Food. Agric.* **1998**, 76, 270-276.

²⁹¹ P. Molyneux, *J. Sci. Technol.* **2004**, 26, 211-219.

²⁹² V. Bondet, W. Brand-Williams, C. Berset, *Food. Scie. Techn.* **1997**, 30, 609-615.

²⁹³ M. S. Blois, *Nature.* **1958**, 181, 1199-1200.

la réduction par un antioxydant, son absorption diminue. Brièvement, une solution de 0,4 mM de DPPH préparée dans le méthanol et 160 μL de cette solution ont été ajoutés à 40 μL d'échantillon avec différentes concentrations. Trente minutes plus tard, l'absorbance a été mesurée à 517 nm. Le BHT et le BHA ont été utilisés comme référence, pour la comparaison de l'activité avec les produits utilisés. La faible valeur d'absorbance de la réaction du mélange indique une activité de piégeage des radicaux libres supérieurs. La capacité à piéger le radical DPPH a été calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = ((A_{\text{control}} - A_{\text{produit}}) / A_{\text{control}}) * 100$$

A_{control} : l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

A_{produit} : l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait.

Des courbes d'étalonnages sont utilisées pour déterminer la concentration (IC_{50}), qui permet d'obtenir une absorbance de 0,5.

III.5.2. La mesure du pouvoir anti-radicalaire par le radical ABTS^{*+}

➤ Principe

Cette méthode a été décrite pour la première fois par Miller and Rice-Evans (1993), puis améliorée en 1999. Le radical cation de l'acide 2,2'-azinobis (3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique) (ABTS) est stable sous sa forme libre.

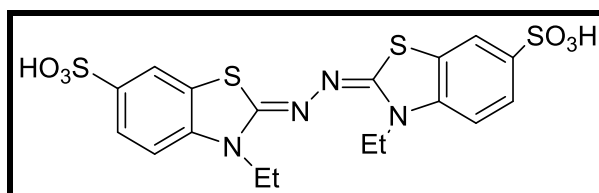


Figure III.3 : Structure chimique de l'acide 2,2'-azinobis (3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique) (ABTS).

Ce test est une méthode colorimétrique basée sur la capacité des composés à piéger le radical-cation ABTS^{*+} (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique)). Le radical est facilement formé par oxydation de l'ABTS²⁹⁴ incolore avec différents composés, comme le dioxyde de manganèse (Mille et *al.*,1996), la metmyoglobine (Mille et *al.*, 1995), le peroxyde d'oxygène (Cano et *al.*,2002) ou le persulfate de potassium (Re et *al.*,1999). La formation de l' ABTS^{*+} se traduit par l'apparition d'une coloration vert bleu intense.²⁹⁵ La disparition de cette couleur est un indice du passage du radical ABTS^{*+} à sa forme non radicalaire en présence d'un donneur H^{\bullet} . Cette décoloration est mesurée

²⁹⁴ M. B. Arnao, A. Cano, M. Acosta. *Food Chem.* **2001**, 73, 239-244.

²⁹⁵ E. J. Lien, S. Ren, H. H. Bui, R. Wang. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, 26, 285-294.

spectrophotométriquement à une longueur d'onde de 734nm. Ce test est simple, opérationnel, reproductible, et peut être utilisé dans différents milieux.

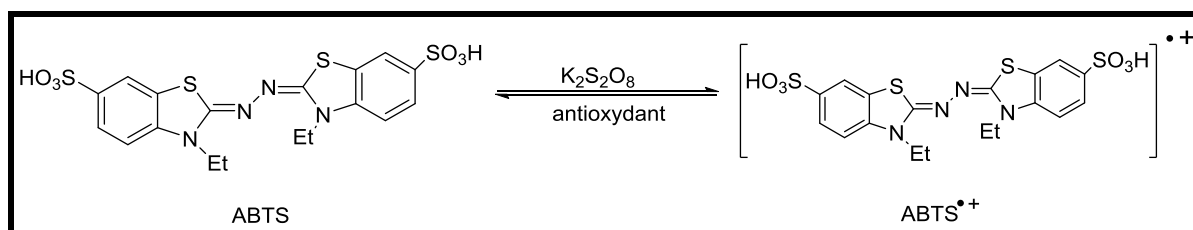


Schéma III.2 : Formation et piégeage du radical $ABTS^{\bullet+}$ par un antioxydant.

Ce radical est utilisé pour évaluer le pouvoir antioxydant de fluides biologiques, de mélanges complexes ou de composés purs. Il est capable de réagir avec des antioxydants classiques de type phénols et thiols, mais aussi avec tout composé donneur d'hydrogène ou d'électron (Rice-Evans et Miller, 1994).

D'autres auteurs utilisent l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique), ou ABTS, à la place de son sel d'ammonium et analysent l'inhibition du radical ABTS, produit par un initiateur de radicaux thermolabiles, l'ABAP (2,2'-azobis-2-amidinopropane) HCl.²⁹⁶ La cinétique de réaction d'un antioxydant étudié doit être examinée préalablement pour déterminer la fin de réaction.

➤ Protocole

L'analyse spectrophotométrique de l'activité de piégeage de l' $ABTS^{\bullet+}$ a été déterminée selon le procédé de Re et *al.*²⁹⁷ avec de légères modifications. L' $ABTS^{\bullet+}$ a été produit par la réaction entre 7 mM de l'ABTS dans l'eau et 2,45 mM de persulfate de potassium et stocké dans l'obscurité à température ambiante pendant 12 h. L'oxydation de l'ABTS commence immédiatement mais l'absorption n'est pas maximale et se stabilise après 6 heures de temps. Le radical cation est stable sous cette forme depuis plus de 2 jours dans le stockage dans l'obscurité à la température ambiante. Avant utilisation, Cette solution a été diluée pour obtenir une absorbance de $0,708 \pm 0,025$ à 734 nm avec de l'éthanol. Ensuite, 160 μ L de la solution de l' $ABTS^{\bullet+}$ ont été ajoutés à 40 μ L de chaque composé dissout dans le méthanol à différentes concentration. Après 30 min, l'absorbance a été mesurée à 734 nm en utilisant un lecteur de micro-plaques à 96 puits. Les pourcentages d'inhibition ont été calculés pour chaque concentration par rapport à une absorbance à blanc de méthanol. La capacité de piégeage de l' $ABTS^{\bullet+}$ a été calculée en utilisant l'équation suivante :

²⁹⁶ R. Van Den Berg, G. R. Haenen, H. Van Den Berg. *Food.Chem.*, **2000**, 70, 391-395.

²⁹⁷ R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice- Evans, *Free Radic.Biol. Med.* **1999**, 26, 1231-1237.

$$\text{Inhibition (\%)} = ((A_{\text{control}} - A_{\text{produit}}) / A_{\text{control}}) * 100$$

A_{control} : l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

A_{produit} : l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait.

Après le calcul des pourcentages d'inhibition, les IC_{50} sont calculées à partir des courbes d'étalonnage de la même manière que le test au DPPH.

III.5.3. Test de la capacité anti-oxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

➤ Principe

La méthode CUPRAC (Cupric ion Reducing Antioxidant Capacity) est basée sur le suivi de la diminution de l'absorbance accrue du complexe néocuproène-cuivre ($Nc-Cu^{+2}$). En effet, en présence d'un agent antioxydant, le complexe $Nc-Cu^{+2}$ est réduit et cette réaction est quantifiée spectrophotométriquement à une longueur d'onde de 450 nm. Le principe de ce test se base sur la conversion des hydroxyles phénoliques en quinones à travers la réduction du complexe $Cu^{+2}-Nc$, produisant ainsi un complexe chromogène de $Cu^{+2}-Nc$ qui absorbe à 450 nm (Schéma III.3).

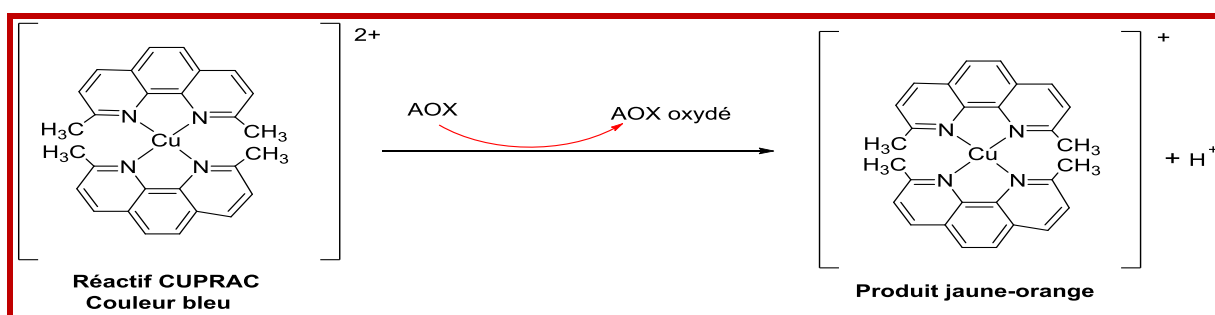


Schéma III.3: Réduction du complexe chromogène de $Cu^{+2}-Nc$.

➤ Protocole

La réduction du cuivre a été déterminée par la méthode CUPRAC décrite par Apak et *al.*²⁹⁸ Une solution est préparée avec le mélange des volumes de: 50 μ L de Cu (II) (10 mM), 50 μ L de néocuproène (7,5 mM) et 60 μ L de solution tampon (1 M, pH = 7,0). Différentes concentrations de produit ont été ajoutées au mélange initial afin de rendre le volume final de 200 μ L. Les microplaques de 96 puits ont été mises à l'abri de la lumière, et après 1 h, l'absorbance est mesurée à 450 nm contre un blanc. La capacité de réduction des produits a été comparée à celles de BHA et de BHT. Les résultats ont été calculés à titre de $A_{0,5}$ correspondant à la concentration indiquant 0,50 d'absorbance.

III.5.4. Test de pouvoir réducteur au ferricyanure de potassium (FRAP)

➤ Principe

²⁹⁸ R. Apak, K. Guclu, M. Ozyurek, S. E. Karademir. *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, 52, 7970-7981

Cette méthode est basée sur la capacité des composés réducteurs, à réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) du ferrocyanure de potassium pour donner du fer ferreux (Fe^{2+}). La réaction est révélée par le virement de couleur jaune de (Fe^{3+}) en couleur bleu-vert de (Fe^{2+}), l'absorbance est mesurée à 700 nm (Oyaizu, 1986). Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des composés testés (Hubert, 2006). La réduction de l'ion Fe^{3+} est toujours utilisée comme indicateur des substrats donneurs d'électrons. (Fereira et al., 2007).

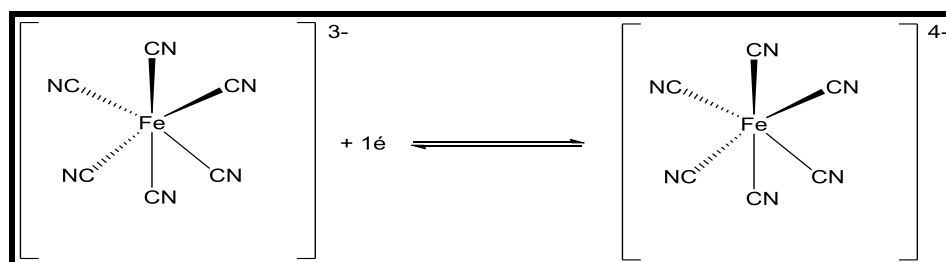


Schéma III.4: Réaction de réduction de $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ par un antioxydant.

➤ Protocole

Le pouvoir réducteur de nos échantillons a été déterminé par la méthode d'Oyaizu²⁹⁹ avec une légère modification.

Le tampon phosphate (40 μL , 0,2M, pH 6,6) est ajouté à un volume de 10 μL de chaque échantillon à de différentes dilutions et 50 μL de ferricyanure de potassium (1%) $\text{K}_3\text{Fe}[\text{CN}]_6$ (1g de $\text{K}_3\text{Fe}[\text{CN}]_6$ dans 100 mL H_2O) sont ajoutés. Les mélanges sont incubés à 50°C pendant 20 minutes. Par la suite, 50 μL d'acide trichloracétique [TCA] (10%) (1g de TCA dans 10mL H_2O) sont ajoutés. 40 μL d'eau distillée et 10 μL de la solution de chlorure ferrique (0,1%) (0.1 g de FeCl_3 dans 100 mL H_2O) sont ajoutés dans une microplaque de 96 puits. La plaque a été incubée à l'obscurité et à température ambiante pendant 10 minutes. La lecture a donné une absorbance de 700 nm.

Les résultats ont été calculés à titre de $A_{0,5}$ correspondant à la concentration indiquant 0,50 d'absorbance.

III.5.5. Test de blanchiment de β -carotène

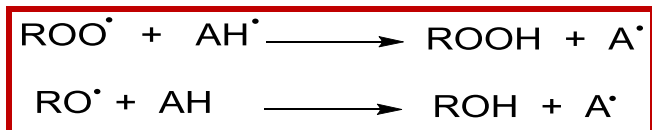
➤ Principe

Cette technique de spectrophotométrie dans l'ultraviolet a initialement été développée par Marco (1968), puis légèrement modifiée par Miller (1971). Elle consiste à mesurer, à 470 nm, la décoloration du β -carotène résultant de son oxydation par les produits de décomposition de

²⁹⁹ M. Oyaizu, *Japan. J. Nutri.* **1986**, 44, 307-315.

l'acide linoléique. L'oxydation de l'acide linoléique est catalysée par la chaleur (50 °C) de manière non spécifique. L'addition d'antioxydants purs (Von Gadow et *al.* 1997) induit un retard de la cinétique de décoloration du β -carotène. Cette méthode est sensible, rapide et simple s'agissant d'une mesure spectrophotométrique dans le visible. Enfin, l'interprétation des données n'est pas aisée car le β -carotène est lui-même un antioxydant, et sensible à l'oxygène de surcroît.

Cet essai inclut la détermination de l'activité anti-oxydante de tous les composés synthétisés par mesure du degré d'inhibition de la production de diènes d'hydroperoxydes libérés par l'oxydation spontanée et induite de l'acide linoléique. Ces derniers peuvent à leur tour oxyder le β -carotène *via* l'application de la chaleur de façon perpétuelle en menant à la décoloration progressive du mélange réactionnel (Krishnaiah et *al.* 2011). Plusieurs auteurs (Apak et *al.* 2007; Ndhlala et *al.* 2010; Prieto et *al.* 2012; Nur Alam et *al.* 2013) annoncent l'implication d'un transfert d'atome d'hydrogène par les molécules réductrices, les composés phénoliques sont habilités à intercepter la chaîne de propagation de la lipoxydation suite aux réactions suivantes:



La présence des antioxydants réduit l'ampleur de la destruction du β -carotène en neutralisant les hydroperoxydes et d'autres espèces radicalaires formées à l'intérieur de ce système.

Le test de blanchiment de β -carotène est utilisé pour évaluer l'activité anti-oxydante de 20 nouveaux produits étudiés.

➤ Protocole

Le test de blanchiment de β -carotène a été déterminé par la méthode décrite par Marco³⁰⁰ avec une légère modification.

- Dans un ballon à fond rond on ajoute 0.5 mg de β -carotène avec 1 mL de chloroforme, 200 μ L tween 40 et 25 μ L d'acide linoléique. Après cette préparation, on élimine le chloroforme à 40 °C par l'utilisation d'un évaporateur rotatif. Ensuite, on complète le mélange précédent avec 50 mL d'eau oxygénée H₂O₂, dans une fiole jaugée sous agitation et à l'obscurité. L'absorbance du β -carotène doit être entre 0.8-0.9 nm.

³⁰⁰ G. J. Marco, *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1968**. 45, 594-598.

• On prend 160 µL de la solution résultante et 40 µL de chaque produit avec des concentrations différentes dans une microplaque de 96 puits. Le blanc est préparé de la même façon que précédemment et nous remplaçons l'échantillon par le méthanol. La plaque est incubée à 50 °C pendant 2 h, l'absorbance est mesurée à 470 nm avant et après l'incubation (t=0min, t=120min) contre un blanc, en utilisant un lecteur microplaque de 96 puits.

L'activité anti-oxydante a été exprimée en pourcentage et calculée par l'équation suivante :

$$\text{Activité anti-oxydante (\%)} = [1 - (A_{H0} - A_{Ht}) / (A_{C0} - A_{Ct})] \times 100$$

A_{H0} : valeur de l'absorbance de la β -carotène en présence d'échantillon mesurée à t=0;

A_{C0} : valeur de l'absorbance de la β -carotène en présence de contrôle négatif mesurée à t=0

A_{Ht} : valeur de l'absorbance de la β -carotène en présence d'échantillon mesurée à t=120 mn

A_{Ct} : valeur de l'absorbance de la β -carotène en présence de contrôle négatif mesurée à t=120 mn

Après le calcul des pourcentages d'inhibition en utilisant l'équation ci-dessus, les CI_{50} sont calculées à partir des courbes d'étalonnage.

III.5.6. Analyse de la capacité anti-oxydante par le piégeage du radical hydroxyle

➤ Principe

Le $\cdot OH$ est le radical libre extrêmement réactif, formé dans les systèmes biologiques à partir d'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène en présence des ions métalliques comme le fer et le cuivre suivant la réaction de Haber Weiss (Castro et Freeman, 2001). Ce radical possède un électron libre avec un potentiel de réduction plus élevé (2310 mV) qui lui permet de réagir avec les lipides, les protéines, les polypeptides et l'ADN particulièrement la thiamine et la guanine (Siddhuraju et Becker, 2007).

Le radical hydroxyle est l'une des espèces réactives de l'oxygène dans les systèmes biologiques, qui réagit avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides de la membrane cellulaire et provoque ainsi des dommages à la cellule (Alam et *al.*, 2013). En raison de la réactivité élevée des radicaux hydroxyles, presque toutes les molécules dans les systèmes biologiques peuvent être considérées comme des piègeurs du radical hydroxyle. Ainsi, l'évaluation du piégeage direct de $HO\cdot$ est délicate, ceci peut être expliqué par la nécessité d'avoir des concentrations très élevées du piègeur pour concurrencer les molécules adjacentes *in vivo*. De ce fait, l'interprétation des résultats reste toujours difficile.

➤ Protocole

La mesure de l'activité piégeant les radicaux hydroxyles des composés était basée sur la méthode décrite par Smirnoff et Cumbes. En effet, 40 µL de différentes concentrations

d'échantillon ont été ajoutées au mélange réactionnel contenant le sulfate de fer ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (24 μL , 8 mM), H_2O_2 (20 μL , 20 mM) et l'acide salicylique (80 μL , 3 mM). Ensuite, 36 μL d' H_2O ont été ajoutés après 30 min d'incubation à 37 ° C et l'absorbance est mesurée à 510 nm contre un blanc, en utilisant un lecteur microplaque 96 puits.

Les résultats ont été transmis par la concentration d'inhibition de 50% (CI_{50}), calculée à partir du graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'échantillon.

III.5.7. L'activité anti-oxydante par phénanthroline

➤ Principe

L'ion ferreux peut être aisément dosé par la formation d'un complexe rouge avec la 1,10-phénanthroline.³⁰¹ Les dérivés 1,10-phénanthroline ont été largement répandus comme ligands dans la chimie analytique et de coordination.³⁰² La phénanthroline est une base de Lewis: ses électrons libres, portés par les 2 atomes d'azote, peuvent être partagés avec le Fe (II) qui se comporte comme un acide de Lewis. En présence de ces 2 espèces, il se forme un complexe stable rouge-orangé de Fe (II) coordonné par trois ligands de phénanthroline.³⁰³

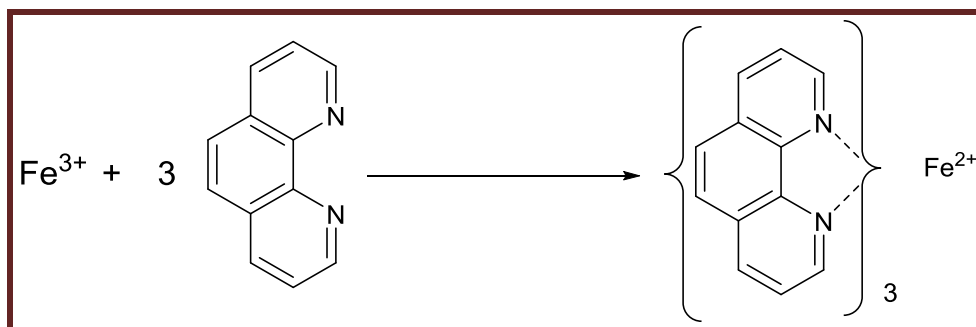


Schéma III.5: La chélation de Fe^{2+} avec la phénanthroline.

➤ Protocole

L'activité anti-oxydante par la phénanthroline a été évaluée par la méthode de Szydłowska-Czerniaka.³⁰⁴

10 μL de différentes concentrations d'échantillon ont été ajoutés à un mélange de : 50 μL de FeCl_3 (0,2%), 30 μL de phénanthroline (0,5%) et 110 μL de méthanol dans une microplaque de

³⁰¹ N. Debbache, thèse de doctorat, «Université de Mentouri Constantine », 2005.

³⁰² S. Shabaan, L. Bahram, N. Esmati, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Asian. J. Chem.* **2012**, 24, 6, 2819-2820.

³⁰³ M. A. Aboulenein, D. R. El-waseef, D. T. El-sherbiny, S. M. El-ashry, *Int. J. Biomed. Sci.* **2009**, 5, 3, 261-266.

³⁰⁴ A. Szydłowska-Czerniaka, C. Dianoczki, K. Recseg, G. Karlovits, E. Szlyk. *Talanta.* **2008**, 76, 899-905.

96 puits, après incubation à 30 ° C pendant 20 min dans l'obscurité, l'absorbance est mesurée à 510 nm contre un blanc en utilisant un lecteur microplaque 96 puits.

Les résultats ont été calculés à titre de $A_{0,5}$ correspondant à la concentration indiquant 0,50 d'absorbance.

III.5.8. Activité de piégeage des radicaux galvinoxyls

➤ Principe

Galvinoxyl, un radical phénoxy stable peut être réduit par des capteurs de radicaux libres donneurs d'hydrogène. Les concentrations d'échantillon et d'étalon nécessaire pour atteindre une activité de piégeage des radicaux phénoxyles à 50% ont été déterminées selon la méthode de Shi, Noguchi et Niki (2001). Cette méthode est très simple utilisée pour mesurer la capacité de piéger les radicaux libres en mélangeant une coumarine à un radical et en suivant la réaction par spectroscopie RPE (Shi et *al.*, 2001).

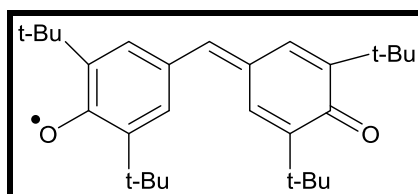


Figure III.4 : Structure chimique du radical galvinoxyl.

➤ Protocole

L'activité de piégeage des radicaux galvinoxyl (GOR) est déterminée par la méthode décrite par Shi, H et *al.*³⁰⁵ En effet, 40 µL de chaque produit dilué dans le méthanol avec différentes concentrations sont ajoutés à 160 µL de galvinoxyl (0,1 mM) dans une microplaque de 96 puits, puis ils sont incubés à température ambiante pendant 2h. La lecture d'absorbance est effectuée à 428 nm contre un blanc.

III.6. Activité anti-Alzheimer

III.6.1. La maladie d'Alzheimer

En 1906, Aloïs ALZHEIMER a décrit des altérations morphologiques affectant le cortex cérébral chez des patients adultes présentant des troubles mentaux, caractérisés essentiellement par un affaiblissement intellectuel. Cette pathologie fut appelée maladie d'Alzheimer (MA).

³⁰⁵ H. Shi, N. Noguchi, E. Niki, *Methods Enzymol.* **2001**, 335, 157-66.

La maladie d'Alzheimer (MA) représente un des plus communs désordres neuro-dégénératifs qui affectent près de 7% de la population de plus de 65 ans.³⁰⁶ Cette maladie chronique est décrite comme une pathologie cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue, caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue. Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives avec une altération du jugement et de la pensée d'un degré suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne des patients atteints de cette maladie.³⁰⁷

Elle résulterait d'une dégénérescence neuronale avec altération des neurotransmissions cérébrales des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique, et avec une atteinte prédominante du système cholinergique, son diagnostic est purement clinique. Il existerait une relation entre le déficit des neurotransmissions cholinergiques et les différents symptômes, en particulier cognitifs, de la maladie d'Alzheimer.

- **Thérapies actuellement disponibles**

A ce jour, la maladie d'Alzheimer reste incurable. Cependant, l'une des approches les plus prometteuses pour le traitement de cette maladie consiste à améliorer le niveau d'acétylcholine dans le cerveau en utilisant des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Ingkaninan et *al.*, 2003). En effet, la plupart des médicaments anti-Alzheimer qui sont disponibles sur le marché agissent sur cette activité cholinergique en inhibant la dégradation de l'acétylcholine, telles que la donepezil, la rivastigmine et la galantamine (Etienne, 2008).

L'acétylcholinestérase (AChE) est un neurotransmetteur synaptique qui, en se fixant au récepteur cholinergique membranaire, permet la dépolarisation de la membrane et la transmission de l'influx au niveau des jonctions neuromusculaires. L'AChE joue un rôle primordial dans la régulation de l'influx nerveux. Elle assure la libération de la fente synaptique en vue d'une nouvelle transmission par dégradation de l'acétylcholine résiduelle issue d'une neurotransmission. Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, le taux d'acétylcholine est particulièrement faible, ce qui explique les troubles cognitifs observés. La solution pour augmenter le taux d'acétylcholine au niveau synaptique consiste alors à diminuer sa dégradation, ceci en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase (Houghton et *al.*, 2006).

III.6.2. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

³⁰⁶ D. K. Lahiri, M. R. Farlow; N. Hintz, T. Utsuki, N. H. Greig, *Acta. Neurol. Scand.* **2000**, 17, 660-667.

³⁰⁷ P. Francotte, E. Graindorgea, S. Boveriea, P. Tullioa, B. Pirotea, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1757-1778.

Le déficit cholinergique constitue actuellement un des axes principaux pour développer de nouveaux outils thérapeutiques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, l'approche retenue fut celle de l'inhibition de l'acétylcholinestérase, permettant d'augmenter la concentration en ACh, responsable de l'influx nerveux dans la fentesynaptique.

En se basant sur l'hypothèse d'inhiber l'action de l'AChE pour mieux traiter la MA, il est apparu sur le marché plusieurs inhibiteurs de cette enzyme (Grossberg, 2003).

Quatre inhibiteurs d'acétylcholinestérase ont été développés et mis sur le marché pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de la tacrine (Cognex R), du donépézil (Aricept®), de la galanthamine (Reminyl®) et de la rivastigmine (Exelon®) (Figure III.5).

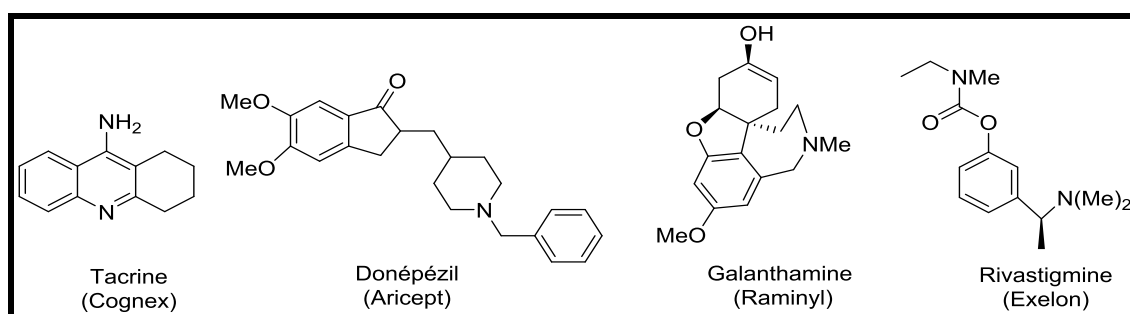


Figure III.5 : Inhibiteurs de l'AChE.

La tacrine (Cognex®) fut commercialisée par Parke-Davis (Pfizer maintenant) sous forme de chlorure de 1,2,3,4-tétrahydro-9-acridinammonium monohydrate. C'est un inhibiteur noncompétitif de l'AChE mais aussi de la BuChE. La tacrine se fixe au niveau du site catalytique (CAS) de l'AChE de manière réversible. Celle-ci fut le premier traitement approuvé par les autorités de santé pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. La tacrine a été commercialisée en France sous la marque Cognex®, mais fut retirée du marché français en 2004 à cause notamment de son hépatotoxicité aigüe.³⁰⁸

En 2000, il est apparu sur le marché un alcaloïde naturel qui est la galanthamine (Reminyl®). La galanthamine potentialise l'action de l'ACh en inhibant de façon compétitive et réversible l'AChE. On suppose qu'elle pourrait restaurer les transmissions cholinergiques. Son effet indésirable le plus fréquent est son action émétique.³⁰⁹

La galanthamine diffère des autres inhibiteurs par son mécanisme à double action : en plus d'inhiber l'AChE, elle provoque une modulation allostérique des récepteurs présynaptiques

³⁰⁸ Tacrine : Un médicament de passé à rejeter. *Rev. Prescrire*. **1998**, 18, 736-738.

³⁰⁹ A. L. Harvey, *Pharmacol. Ther.* **1995**, 68, 113-128.

nicotiques, ce qui augmente la libération de neuromédiateurs (Maelicke et *al.*, 2001). D'autres caractères favorisent l'utilisation de la galantamine comme meilleur inhibiteur de l'AChE telles que sa demi-vie longue et son action sélectif, réversible et compétitif (woodruff-Pak et *al.*, 2001).

La galantamine est largement utilisée comme une substance de référence dans les tests *in vitro* du fait du fort pouvoir inhibiteur de l'AChE (Lopez et *al.*, 2002).

Aujourd'hui, elle est autorisée dans plusieurs pays européens comme un des traitements de la MA à des stades avancés (Sramek et *al.*, 2000).

❖ La relation entre l'activité anti-oxydante des quinolones et l'inhibition des cholinestérases

Des études ont montré que les molécules possédant des propriétés anti-oxydantes vont pouvoir lutter contre le stress oxydant et alors pouvait réduire les risques de contracter des maladies neurodégénératives ou des maladies cardiovasculaires.^{310 311}

M. Pudlo et *al.*, ont fait la synthèse d'une série d'hybrides donépézil-2-quinolone. En termes d'inhibition des cholinestérases, l'exemple présent dans la **figure I.20** s'est révélé être très sélectif pour l'AChE et a montré de bonnes propriétés anti-oxydantes.³¹²

Dans le même objectif, Tomassoli et *al.* ont préparé des hexahydropyrimido-5,4-c]quinolin-2,5-diones par la réaction de Biginelli. Ces composés se sont révélés être des inhibiteurs sélectifs de l'AChE, (**Schéma III.6**).³¹³

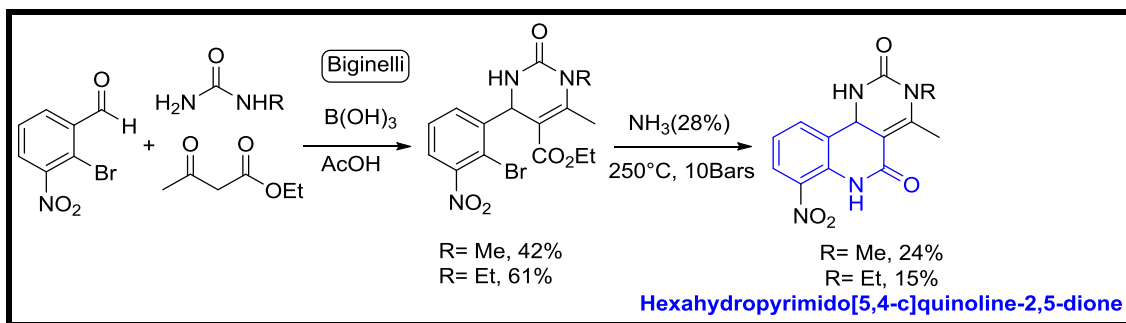


Schéma III.6 : Synthèse d' hexahydropyrimido-[5,4-c]quinolin-2,5-dione.

D'après ces études et la recherche bibliographique présentée dans le premier chapitre qui montre une activité anti-cholinestérase puissante des molécules possèdent le motif

³¹⁰ R. Estruch, M. A. Martinez-Gonzalez, D. Corella, J. Salas-Salvado, V. Ruiz-Gutierrez, M. I. Covas, M. Fiol, E. Gomez-Gracia, M. C. Lopez-Sabater, E. Vinyoles, F. Aros, M. Conde, C. Lahoz, J. Lapetra, G. Saez, E. Ros, *Ann. Intern. Med.* **2006**, 145, 1-11.

³¹¹ N. Scarmeas, Y. Stern, M. X. Tang, R. Mayeux, J. A. Luchsinger, *Ann. Neurol.* **2006**, 59, 912-921.

³¹² M. Pudlo, V. Luzet, L. Ismaïli, I. Tomassoli, A. Iutzeler, B. Refouvelet, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 2496-2507.

³¹³ I. Tomassoli, L. Ismaili, M. Pudlo, C. de los Ríos, E. Soriano, I. Colmena, L. Gandía, L. Rivas, A. Samadi, J. Marco-Contelles, B. Refouvelet, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1-10.

quinoléine, cela nous a encouragés à revaloriser les nouvelles molécules synthétisées en testant, en plus de l'activité anti-oxydante, l'activité anti-cholinestérase en utilisant le test d'Ellman.

III.6.3. Le test d'Ellman

Le test d'Ellman permet de déterminer le potentiel inhibiteur d'un composé sur les cholinestérases (AChE et BuChE). Ce potentiel peut être le pourcentage d'inhibition à une concentration donnée ou la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'activité enzymatique (*half maximal inhibitory concentration*, IC₅₀) donnée par une courbe sigmoïdale de dosage.

➤ Acétylcholinestérase et Butyrylcholinestérase

L'acétylthiocholine ou la butyrylthiocholine est habituellement utilisée comme substrat artificiel de l'AChE et de la BuChE dont l'hydrolyse conduit à la formation de thiocholine. Celle-ci réagit par la suite avec le DTNB [acide 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoïque)], présent dans le milieu réactionnel, dont le clivage du pont disulfure présent dans sa structure permet de libérer l'anion 3-carboxy-4-nitrobenzène-thiolate de couleur jaune. Ce dernier devient alors détectable par spectrophotométrie UV à 412 nm (**Schéma III.7**).

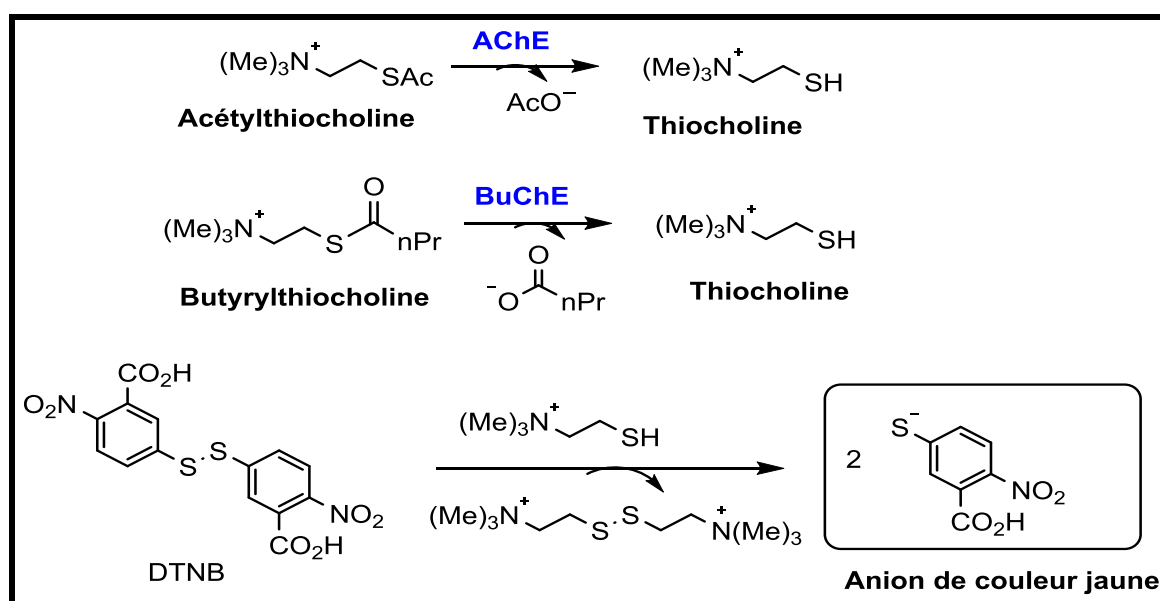


Schéma III.7 : Le test d'Ellman avec l'AChE et la BuChE.

➤ Protocole

La révélation de l'activité enzymatique est réalisée avec la méthode d'Ellman (1961), qui utilise un substrat artificiel, l'acétylthiocholine ou le butyrylcholine dont l'hydrolyse conduit à la formation de thiocholine. Cette dernière forme un dérivé coloré avec le DTNB (5,5'-

dithiobis-[2-nitrobenzoate]). L'inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits a été étudiée à l'aide du dosage sur microplaque.

a- Préparation des solutions et des enzymes

- **Solution tampon:** On mélange 8,890 g de ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$) avec 500 mL de H_2O (S1), pour la deuxième étape on ajoute 1,56 g de ($\text{NaH}_2\text{PO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$) avec 100 mL de H_2O (S2), et la dernière étape c'est le mélange de 94.5 ml de la solution (S1) avec 5.3 ml de la solution (S2) pour que le PH devienne égale à 8 (on ajoute du NaOH pour augmenter la valeur du PH).

- **Solution DTNB (5,6-dithio-bis (2-nitro-benzoic acid)):** 16 mg DTNB avec 1 mL (PH=7), puis 7,5mg NaHCO_3 avec 1 mL (PH=7) et 2 mL (PH=7), on ajoute 4 ml (PH=8): volume total 8 mL.

- **Solution ACI (acétylthiocholineiodide) substrat:** 16 mg ACI avec 4 mL H_2O et on additionne 4 mL tampon (PH =8).

- **Préparation des enzymes:** 0,2 mg de AChE ou de BuChE avec 4 ml (PH=8) pour donner la solution A, on met 20 μL de la solution A dans 20 eppendorff et on prend un seul eppendorff qui contient 20 μL de la solution A et on ajoute 3 mL de PH = 8, puis le contrôle de l'absorbance à 412 nm qui doit être entre 0.4-0.5.

➤ **Procédure:** En bref, 150 μL de 100 mM sodium phosphate buffer (pH 8.0) sont ajoutés à 10 μL d'extrait, solution dissous dans le méthanol à différentes concentrations. On additionne 20 μL de la solution d'AChE. L'ensemble est incubé à 25°C pendant 15 mn ensuite on ajoute 10 μL de DTNB (0.5 mM) et 10 μL de l'acétylthiocholine iodide (0.71 mM). La lecture de l'absorbance se fait à 412 nm (pour 0 mn, 5 mn, 10 mn et 15 mn). Le pourcentage d'inhibition de l'enzyme d'AChE est déterminé par rapport au blanc (méthanol avec le phosphate buffer pH 8) par la formule $(E - S)/E * 100$; E : l'activité de l'enzyme sans extrait / S : l'activité de l'enzyme avec l'extrait. La galanthamine est utilisée comme référence.

III.7: Résultats et discussion

Huit méthodes ont été utilisées pour évaluer *in vitro* l'activité anti-oxydante de 20 nouveaux produits synthétisés au niveau de notre laboratoire. Il est bien clair qu'une seule méthode n'est pas suffisante pour caractériser le potentiel antioxydant d'un échantillon. Il nous a fallu donc une combinaison de huit méthodes complémentaires basées sur deux mécanismes d'action, un effet scavenger (DPPH, ABTS, OH, Galvinoxyl) et les activités

réductrices du cuivre et du fer (CUPRAC, FRAP) ainsi que les tests de phenanthroline et blanchiment de β -carotène.

❖ Analyse statistique

Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyennes de trois mesures séparées \pm déviation standard (SD).

Les valeurs de $IC_{50}/A_{0,5}$ ainsi que les représentations graphiques ont été réalisées par Excel.

Plus elles sont petites, plus l'activité anti-oxydante des échantillons est grande.

Les résultats, sauf pour le dosage CUPRAC, pouvoir réducteur et phenanthroline ont été enregistrés à la concentration 50% d'inhibition (CI_{50}). L'activité anti-oxydante des composés testés a été comparée à celles des standards (**BHA, BHT et l'acide ascorbique**).

L'indice CI_{50} se définit comme étant la concentration nécessaire de l'antioxydant pour piéger 50% des radicaux libres alors que $A_{0,5}$ est la concentration de l'antioxydant pour laquelle l'absorbance vaut 0,5. Les deux indice CI_{50} et $A_{0,5}$ sont donnés en μM de milieu réactionnel, du coup la capacité anti-oxydante d'un échantillon est d'autant plus élevée que son IC_{50} ou $A_{0,5}$ est petite.

Chaque expérience est répétée trois fois pour chaque produit afin de minimiser l'erreur expérimentale et garantir un bon déroulement de la méthode.

III.7.1 : Activité anti-radicalaire au DPPH

Les standards utilisés sont le **BHT** et le **BHA**. Les résultats obtenus ont permis de tracer la courbe de pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations ($\mu g/mL$) des composés étudiés et des standards (**Figure III.6**). Les valeurs des CI_{50} exprimées en μM , calculées graphiquement à partir des droites de régression linéaires obtenues des molécules synthétisées ainsi que des standards, sont présentées dans le **tableau III.2**.

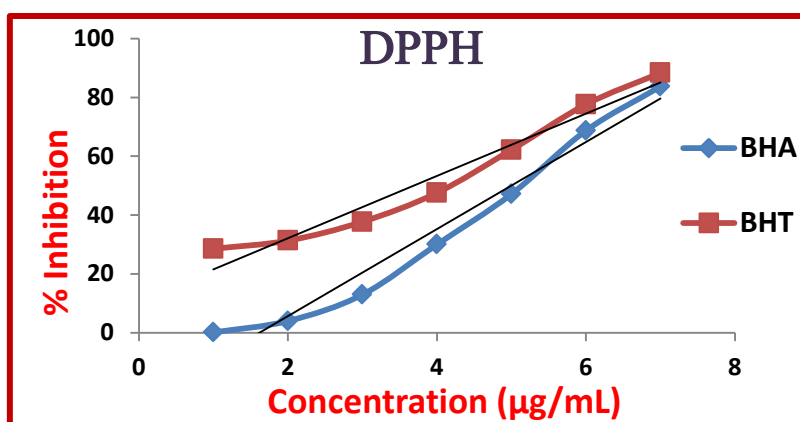


Figure III.6 : Courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.

Tableau III.2: Concentration d'inhibition (CI_{50}) des produits et des standards en utilisant le test DPPH

Composés	CI_{50} (μ M)	Composés	CI_{50} (μ M)
4a	22.19±0.07	5e	13.40±0,03
4b	13.82±0,10	5f	8.15±0,18
4c	15.52±0,05	5g	34.14±0.14
4d	18.02±0,74	5h	24.99±0,15
4e	10.07±0,18	5i	18.94±0,17
4f	2.01±0,02	5j	5.64±0,01
4g	>100	5k	>100
5a	18.66±0,13	5l	>100
5b	20.94±0,16	5m	>100
5c	20.58±0.05	BHT	29.72±0,59
5d	50.74±0.95	BHA	87.32 ±0,47

Les résultats obtenus du screening du pouvoir antioxydant par la méthode DPPH des composés **4a-g** et **5a-m** avec les standards **BHT** et **BHA** sont représentés dans la **figure III.7**.

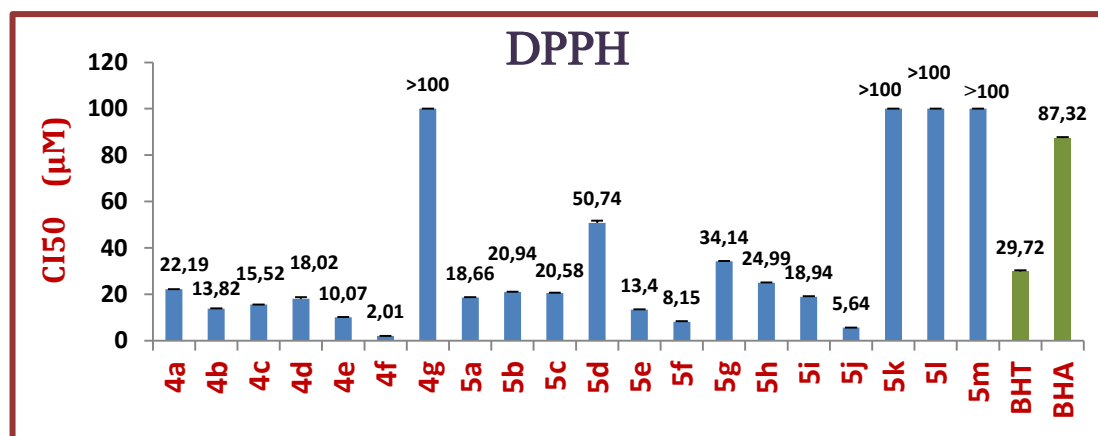


Figure III.7 : Résultats de l'activité anti-oxydante par la méthode du piégeage du radical DPPH

- **L'analyse des résultats montre que :**

À l'exception des composés **5k**, **5l**, **5m** et **4g** ($CI_{50} > 100 \mu$ M), tous les composés testés ont montré une activité anti-oxydante très importante avec des CI_{50} inférieurs à **51 μ M** (**2.01 ± 0,02 - 50.74 ± 0.95 μ M**). Tous ces composés sauf **5g** et **5d** ont un pouvoir antioxydant supérieur à celui des standards **BHT** ($CI_{50} = 29.72 \pm 0.59 \mu$ M) et **BHA** ($CI_{50} = 87.32 \pm 0.47 \mu$ M).

Les dérivés **4f**, **5j** et **5f** rendent le radical libre DPPH[•] stable qui s'accompagne par son passage de la couleur violette à la couleur jaune (DPPH-H) (**Figure III.8**) avec une CI₅₀ de 2.01 ± 0.02 ; 5.64 ± 0.01 ; $8.15 \pm 0.18 \mu\text{M}$ respectivement, Ces molécules ont montré une activité très importante qui est pratiquement supérieure à celui du standard **BHT** qui ramène la stabilité au DPPH[•] avec un CI₅₀ = $29.72 \pm 0.59 \mu\text{M}$, et environ deux fois plus supérieure que le **BHA** (IC₅₀ = $87.32 \pm 0.47 \mu\text{M}$).

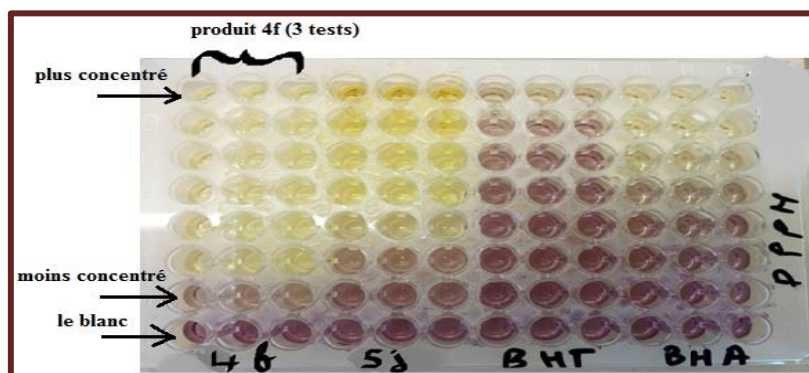


Figure III.8 : Résultats du test DPPH sur microplaque.

Le pouvoir antioxydant des composés **4a-g** et **5a-m** peut être classé dans l'ordre suivant : **4f** > **5j** > **5f** > **4e** > **5e** > **4b** > **4c** > **4d** > **5a** > **5i** > **5c** > **5b** > **4a** > **5h** > **BHT** > **5g** > **5d** > **BHA** > **4g**, **5k**, **5m**, **5n**.

III.7.2 : Piégeage du radical libre ABTS

L'activité anti-radicalaire des composés **4a-g** et **5a-m** est également étudiée en utilisant l'ABTS. Ce dernier réagit avec le persulfate de potassium pour donner le radical ABTS^{•+}. La génération du radical avant l'ajout des échantillons est nécessaire afin d'éviter l'interférence des composés dans la formation du radical ce qui conduit à une surestimation de la capacité anti-oxydante. La méthode d'ABTS présente une coloration bleue turquoise et l'ajout des échantillons entraîne une décoloration de la solution (**Figure III.9**) indiquant l'existence d'une activité anti-radicalaire de nos composés. Le virage vers cette coloration et l'intensité de la coloration de la couleur de la forme libre en solution dépendent de la nature, de la concentration et de la puissance de la substance anti-radicalaire (Miguel, 2010).

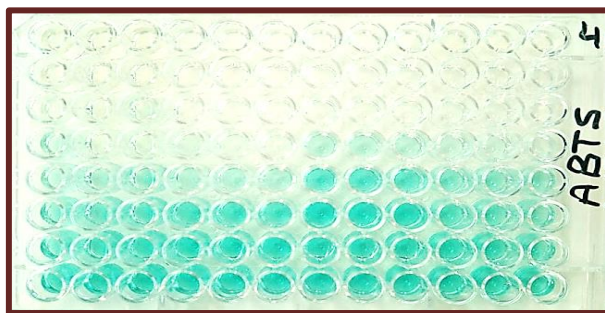


Figure III.9 : Résultats du test ABTS sur microplaque.

Les résultats obtenus à partir du test de mesure d'ABTS⁺⁺ nous ont permis de tracer les graphes de variation du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des standards BHT et BHA (**Figure III.10**).

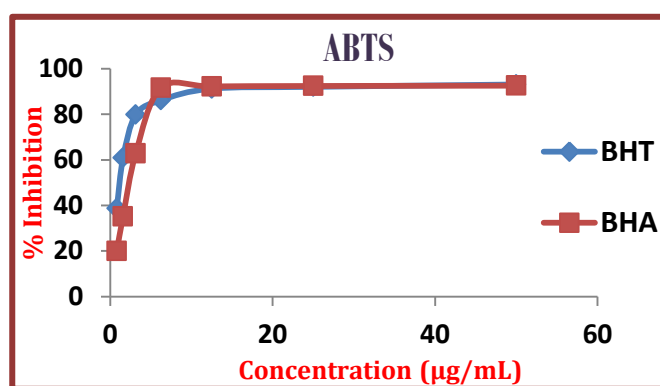


Figure III.10 : Courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.

Le **tableau III.3** présente les valeurs du pouvoir antioxydant (CI_{50}) des échantillons ainsi que des standards, calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés.

Tableau III.3 : Pouvoir d'inhibition CI_{50} des produits et des standards en utilisant le test ABTS.

Composés	CI_{50} (μ M)	Composés	CI_{50} (μ M)
4a	6.55±0.06	5e	18.49±0.09
4b	6.30±0.08	5f	7.67±0.19
4c	7.43±0.14	5g	12.55±0.05
4d	6.64±0.35	5h	9.11±0.02
4e	6.32±0.06	5i	7.85±0.15
4f	2.61±0.56	5j	3.29±0.03
4g	>50	5k	>50

5a	7.70±0.01	5l	>50
5b	6.48±0.04	5m	>50
5c	6.66±0.05	BHT	5.35±0.01
5d	10.90±0.11	BHA	13.31±0.03

Les résultats obtenus du screening du pouvoir antioxydant par la méthode ABTS des composés **4a-g** et **5a-m** sont représentés dans la **figure III.11** sous forme d'histogramme pour bien comparer leurs activités anti-oxydante avec les standards **BHA** et **BHT**.

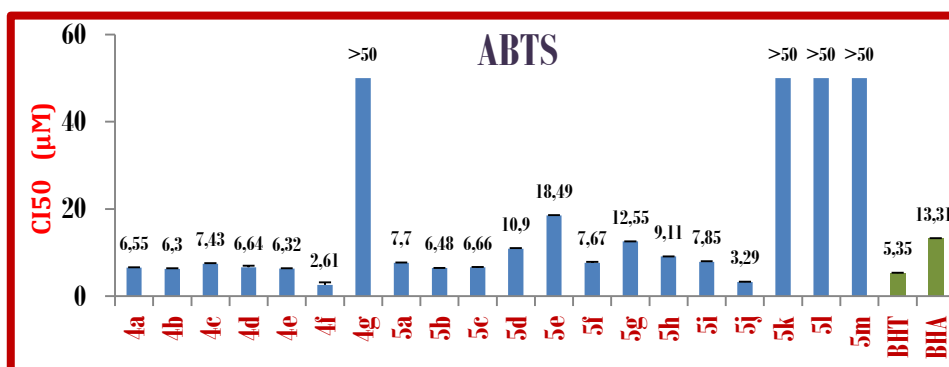


Figure III.11 : Résultats de l'activité anti-oxydante par la méthode de piégeage du radical ABTS.

La **figure III.11** révèle que tous les échantillons testés à l'exception de **4g**, **5k**, **5l**, **5m** et **5e** ont une activité anti radicalaire très puissante et plus supérieure que le standard **BHA** ($CI_{50} = 13.31 \pm 0.03 \mu M$). Parmi les échantillons testés, le composé **4f** représente la molécule la plus active avec une CI_{50} égale à $2.61 \pm 0.56 \mu M$, suivi par **5j** ($CI_{50} = 3.29 \pm 0.03 \mu M$). Ces molécules sont plus efficaces que les standards **BHT** ($CI_{50} = 5.35 \pm 0.01 \mu M$). Les composés **4b**, **4e**, **5b**, **4a**, **4d** et **5c** sont similaires à celle du standard **BHT**.

Si nous classons les composés **4a-g** et **5a-m** selon leur puissance de piéger le radical ABTS par rapport au **BHT** et au **BHA**, nous obtiendrons l'ordre suivant : **4f** > **5j** >> **BHT** ≈ **4b** ≈ **4e** ≈ **5b** ≈ **4a** ≈ **4d** ≈ **5c** > **4c** > **5f** > **5a** > **5i** > **5h** > **5d** > **5g** > **BHA** > **5e** > **4g**, **5k**, **5m**, **5n**.

III.7.3. Le test CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity)

Les résultats du CUPRAC sont exprimés en $A_{0,50}$. La valeur $A_{0,50}$ est définie comme étant la concentration du substrat qui donne une absorbance de 0,50.

La **figure III.12** présente les courbes d'absorbance en fonction de la concentration des standards **BHT** et **BHA**.

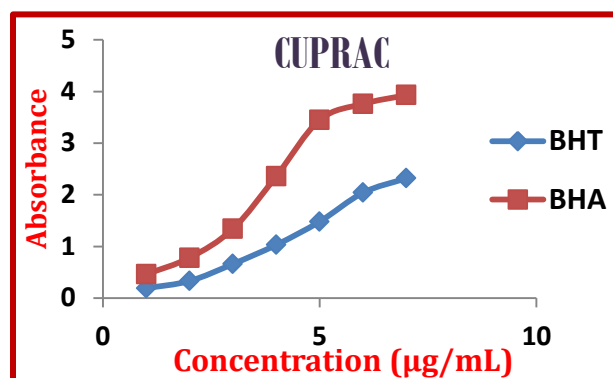


Figure III.12 : Courbe de d'absorbance en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.

Le **tableau III.4** présente les valeurs du pouvoir antioxydant ($A_{0.5}$) des vingt échantillons ainsi que les standards **BHA** et **BHT** calculées graphiquement par les régressions linéaires ou logarithmique des graphes tracés.

Tableau III.4 : Les valeurs des $A_{0.5}$ des produits étudiées et des standards en utilisant le test CUPRAC.

Composés	$A_{0.5}$ (μM)	Composés	$A_{0.5}$ (μM)
4a	19.01±0.09	5e	24.63±0.31
4b	13.36±0.02	5f	21.42±0.08
4c	14.21±0.12	5g	31.57±1.18
4d	13.77±0.33	5h	28.29±0.33
4e	12.73±0.03	5i	19.11±0.08
4f	1.86±0.01	5j	2.37±0.03
4g	>100	5k	>100
5a	22.41±0.63	5l	>100
5b	28.19±1.24	5m	>100
5c	23.14±0.28	BHT	43.65±0.87
5d	39.93±0.29	BHA	20.19±0.19

La comparaison entre les effets antioxydants de nos dérivés synthétisés sont résumés ci-dessous sous forme d'histogramme.

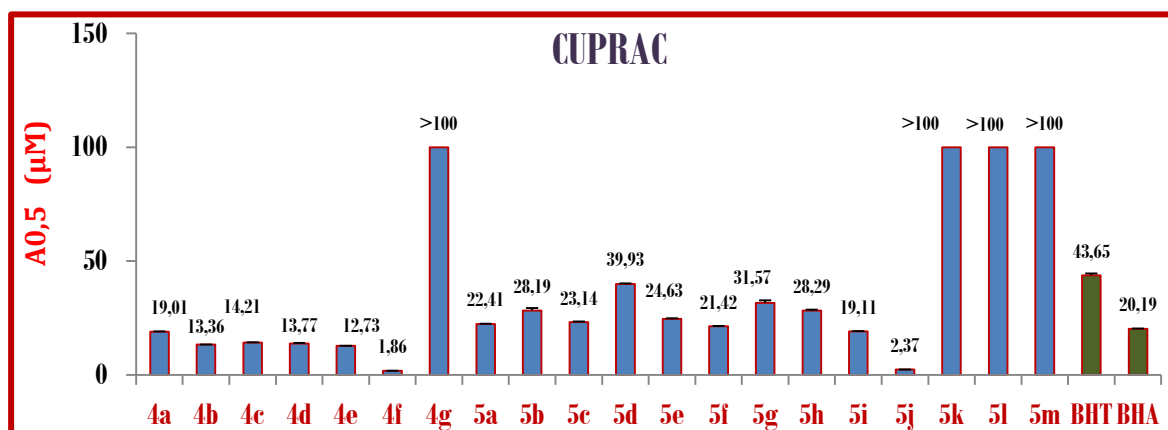


Figure III.13 : Représentation des résultats obtenus du test CUPRAC des différentes molécules synthétisées vis-à-vis les standards.

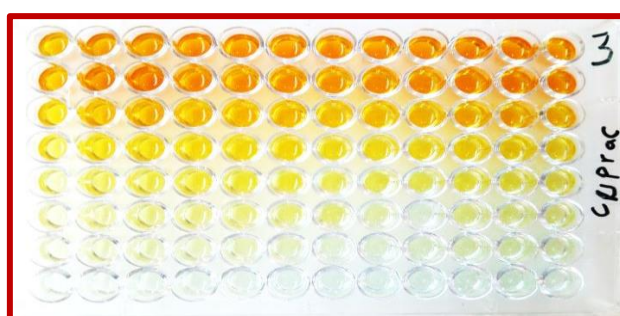


Figure III.14 : Résultats du test CUPRAC sur microplaque.

A partir de la **figure III.13**, on peut déduire que tous les composés testés sauf les molécules **4g**, **5k**, **5m**, **5n** ($A_{0,5} > 100 \mu\text{M}$), ont montré une activité anti-oxydante très importante avec des $A_{0,5}$ inférieurs à $1.86 \pm 0.01 \mu\text{M}$ ($1.86 \pm 0.01 - 31.57 \pm 1.18 \mu\text{M}$). Tous ces composés ont un pouvoir antioxydant plus important que celui du standard **BHT** ($A_{0,5} = 43.65 \pm 0.87 \mu\text{M}$).

La **figure III.14** montre l'efficacité élevée de nos produits dans ce test par le changement de la coloration transparente vers une coloration orangé par rapport au blanc.

Les pouvoirs antioxydants les plus élevés ont été obtenus avec les dérivés **4f** ($A_{0,5} = 1.86 \pm 0.01 \mu\text{M}$), **5j** ($A_{0,5} = 2.37 \pm 0.03 \mu\text{M}$), **4e** ($A_{0,5} = 12.73 \pm 0.03 \mu\text{M}$), et **4b** \approx **4d** ($A_{0,5} = 13.36 \pm 0.02$, $13.77 \pm 0.33 \mu\text{M}$) respectivement. Ces composés possèdent un potentiel antioxydant supérieur à celui du standard **BHT** et environ deux fois supérieur à celui du standard **BHA** ($A_{0,5} = 20.19 \pm 0.19 \mu\text{M}$).

Le pouvoir antioxydant des composés peut être classé dans l'ordre suivant : **4f** > **5j** > **4e** > **4b** ≈ **4d** > **4c** > **4a** > **5i** > **BHA** > **5f** > **5a** > **5c** > **5e** > **5b** > **5h** > **5g** > **BHT** > **4g**, **5k**, **5m**, **5n**

III.7.4. Le test du pouvoir réducteur (FRAP)

Cette méthode met en avant la capacité d'une molécule à réduire un oxydant en lui cédant un électron. Les résultats obtenus du pouvoir réducteur des molécules **4a-g** et **5a-m**, nous ont permis de tracer les graphes de variation d'absorbance en fonction de la concentration de ces molécules ainsi que des standards **BHT** et **BHA** (**Figure III.15**). Les concentrations effectives ($A_{0.5}$) des molécules synthétisées, du BHT et du BHA ont été déterminées en utilisant les droites de régression linéaires des graphes $Abs=f(C)$.

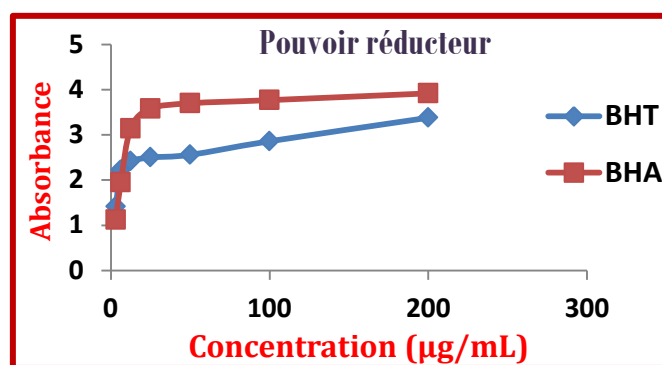


Figure III.15 : Courbe de d'absorbance en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.

La capacité de donneur d'électrons dans une réaction d'oxydoréduction peut être aussi utilisée dans la mesure de l'activité anti-oxydante d'un composé. Cette capacité de donner des électrons est appelée pouvoir réducteur. Le pouvoir réducteur des composés d' α -aminophosphonate est mesuré dans cette étude par la réduction directe de $Fe^{3+} (CN^-)_6$ en une forme ferreuse $Fe^{2+} (CN^-)_6$ qui est déterminée par la détection spectrophotométrique du complexe $(Fe^{3+})_4[Fe^{2+}(CN^-)_6]_3$ ayant une forte absorption à 700 nm.³¹⁴ Quelques études antérieures ont également montré que le pouvoir réducteur d'un composé peut servir comme un indicateur significatif de son activité anti-oxydante potentielle.^{315 316}

³¹⁴ G. K. Jayaprakasha, R. P. Singh, K. K. Sakariah, *Food Chemistry*. **2001**, 73, 285-290.

³¹⁵ Y. P. Zou, Y. H. Lu, D. Z. Wei, *Phytother. Res.* **2004**, 52, 5032-5039.

³¹⁶ K. Le, F. Chiu, K. Ng, *Food Chemistry*. **2007**, 105, 353-363.

La couleur jaune du milieu réactionnel change au vert (**Figure III.16**), dont l'intensité est en fonction du pouvoir réducteur de l'échantillon étudié.³¹⁷ La **figure III.17** nous donne une idée sur l'efficacité de nos produits à différents substituants pour réduire les ions ferriques (Fe^{3+}) en ferreux (Fe^{2+}). Cette réduction est fortement liée aux concentrations de ces molécules.



Figure III.16 : Présentation photographique de réduction de Fer en présence de nos molécules sur microplaque.

Pour plus de clarté, les valeurs du screening du pouvoir réducteur ($A_{0,5}$) des composés et des standards obtenues sont présentées sous forme d'histogramme (**Figure III.17**).

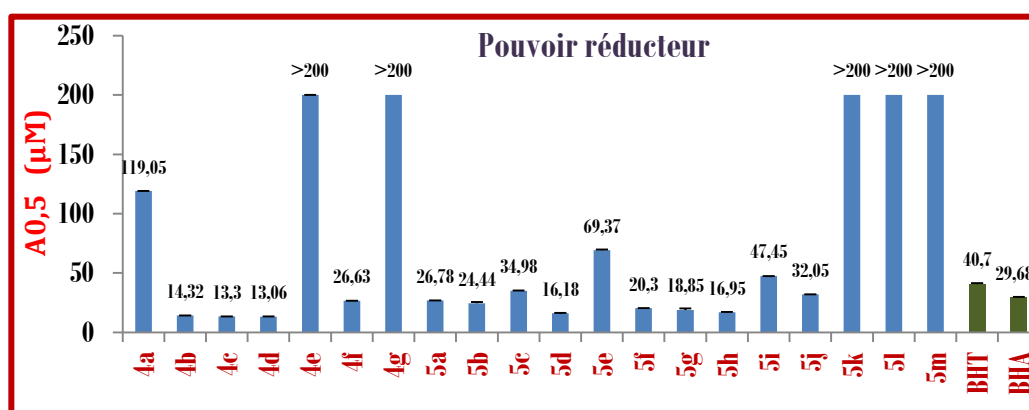


Figure III.17 : Représentation des résultats obtenus de l'activité réductrice des différentes molécules synthétisées vis-à-vis des standards.

Les valeurs obtenues des $A_{0,5}$ sont présentées dans le **tableau III.5**. Ce test montre que les composés testés possèdent de très fortes capacités réductrices ($A_{0,5} > 125 \mu\text{M}$), bien qu'elles soient supérieures à celle du **BHT** ($A_{0,5} = 40.70 \pm 3.94 \mu\text{M}$) et du **BHA** ($A_{0,5} = 20.19 \pm 0.19 \mu\text{M}$) pour les molécules **4d**, **4c**, **4b**, **5d**, **5h**, **5g**, **5f**, **5b**, **4f** et **5a**. Cela démontre leur propriété de donneur des électrons et par conséquent leur capacité à neutraliser les radicaux libres.

³¹⁷ H. jrahharzallah, *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010, 4 , 2048-2053.

Le pouvoir antioxydant des composés **4a-g** et **5a-m** peut être classé dans l'ordre suivant : **4d** \approx **4c** \approx **4b** $>$ **5d** $>$ **5h** $>$ **5g** $>$ **5f** $>$ **5b** $>$ **4f** \approx **5a** $>$ **BHA** $>$ **5j** $>$ **5c** $>$ **BHT** $>$ **5i** $>$ **5e** $>$ **4a** $>$ **4e** $>$ **4g**, **5k**, **5m**, **5n**.

Tableau III. 5: Les valeurs des $A_{0.5}$ des produits étudiés et des standards en utilisant le test FRAP.

Composés	$A_{0.5}$ (μ M)	Composés	$A_{0.5}$ (μ M)
4a	119.05 \pm 1.60	5e	69.37 \pm 0.39
4b	14.32 \pm 0.06	5f	20.30 \pm 0.14
4c	13.30 \pm 0.18	5g	18.85 \pm 0.30
4d	13.06 \pm 0.04	5h	16.95 \pm 0.36
4e	333.44 \pm 0.03	5i	47.45 \pm 0.25
4f	26.63 \pm 0.79	5j	32.05 \pm 0.48
4g	>200	5k	>200
5a	26.78 \pm 1.07	5l	>200
5b	24.44 \pm 2.23	5m	>200
5c	34.98 \pm 1.61	BHT	40.70\pm3.94
5d	16.18 \pm 0.64	BHA	29.68\pm0,71

III.7.5. Le test de phenanthroline

La valeur des concentrations $A_{0.5}$ des molécules étudiées ainsi que des standards a été déterminée graphiquement en utilisant la régression linéaire du graphe d'absorbance en fonction de la concentration (**Figure III.18**).

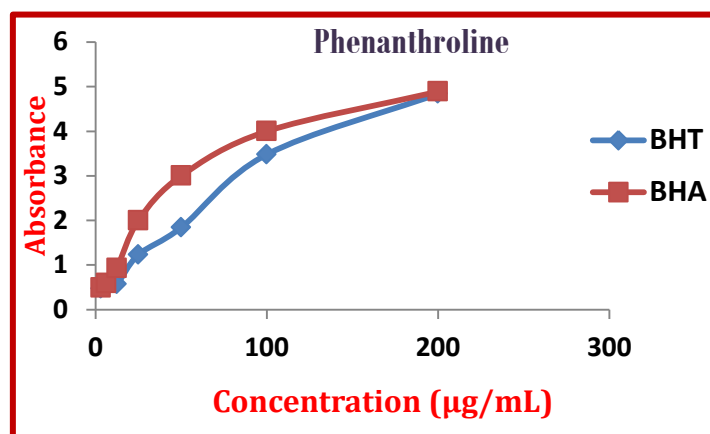


Figure III.18 : Variation d'absorbance en fonction de la concentration des standards BHT et du BHA en utilisant le test de phenanthroline.

Les valeurs des $A_{0,5}$ exprimées en μM obtenues des molécules synthétisées et des standards sont présentées dans le **tableau III.6**.

Tableau III.6 : Les valeurs $A_{0,5}$ des produits étudiés et des standards en utilisant le test phenanthroline.

Composés	$A_{0,5}(\mu\text{M})$	Composés	$A_{0,5}(\mu\text{M})$
4a	1.99±0,20	5e	22.88±0.94
4b	3.61±0,05	5f	86.16±0.89
4c	1.84±0.81	5g	42.24±0.92
4d	4.36±0.75	5h	50.52±0,1
4e	8.96±0.19	5i	37.36±1.27
4f	2.87±0,16	5j	21.94±0,75
4g	>100	5k	>100
5a	6.90±0.09	5l	>100
5b	9.77±0.71	5m	>100
5c	6.66±0.45	BHT	10.16±0,17
5d	20.96±0.03	BHA	5.15±0,07

La **figure III.19** présente les valeurs des concentrations inhibitrices des molécules étudiées vis à vis des standards sous forme d'histogramme. Cette figure indique que les résultats du pouvoir antioxydant de nos produits testés montrent une activité anti-oxydante très élevée et comparable avec les antioxydants standards.

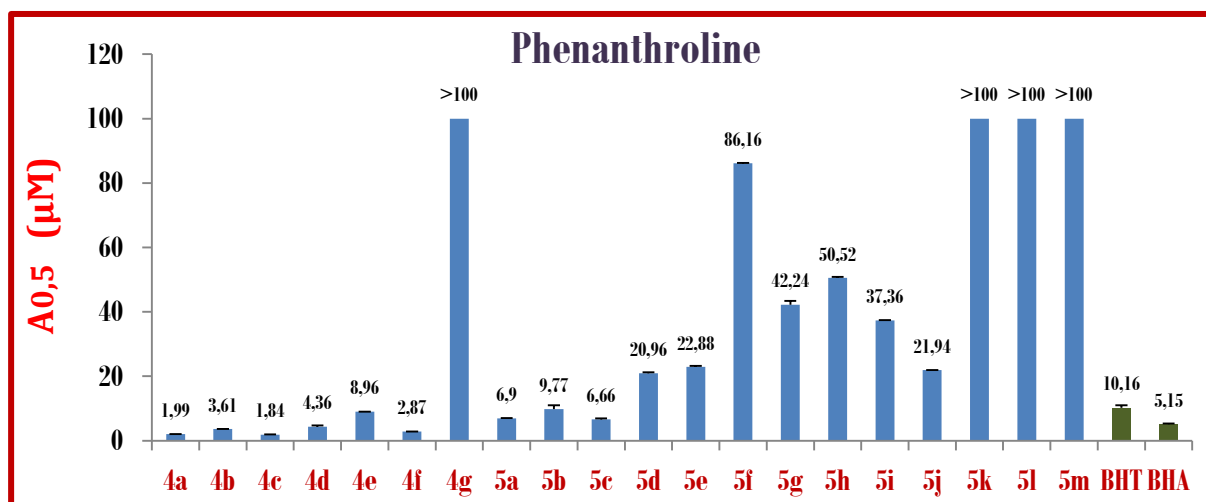


Figure III.19: Histogramme des valeurs des $A_{0,5}$ calculées pour les dérivés étudiés et les standards.

En comparaison avec les antioxydants standards, parmi les vingt molécules étudiées, les dérivés **4c** ($A_{0.50}=1.84\pm 0.81\mu\text{M}$), **4a** ($A_{0.50}=1.99\pm 0.20\mu\text{M}$), **4f** ($A_{0.50}=2.87\pm 0.16\mu\text{M}$), **4b** ($A_{0.50}=3.61\pm 0.05\mu\text{M}$), **4d** ($A_{0.50}=4.36\pm 0.75\mu\text{M}$) respectivement, représentent les molécules les plus actives avec des valeurs $A_{0.5}$ très faibles; qui ont un effet antioxydant supérieur que les antioxydants standards **BHA** et **BHT** qui montre un effet inférieur avec une concentration $A_{0.5}$ égale à $5.15\pm 0.07\mu\text{M}$ et $10.16\pm 0.17\mu\text{M}$ respectivement. D'après la **figure III.20**, nous remarquons que l'absorbance de la solution diminue au fur et à mesure que nous ajoutons les échantillons, et la couleur passe progressivement du jaune au rouge-orangé.



Figure III.20 : Résultats du test phénanthroline sur microplaque.

III.7.6. Test de β -carotène

L'oxydation de l'acide linoléique génère des radicaux peroxydes. Ces radicaux libres vont par la suite oxyder le β -carotène entraînant, ainsi, la disparition de sa couleur orangé, qui est suivie spectrophotométriquement. Cependant, la présence d'un antioxydant pourrait neutraliser les radicaux libres dérivés de l'acide linoléique et donc prévenir l'oxydation et le blanchiment du β -carotène (Kartal et *al.*, 2007).

La **figure III.21** nous donne une idée sur l'efficacité de nos dérivés, le virage de la coloration transparente vers une coloration jaune-orangé par rapport à un blanc montre l'efficacité la plus élevée des composés examinés.



Figure III.21 : Résultats du test β -carotène sur microplaque.

Les résultats obtenus ont permis de tracer la courbe de pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations des composés étudiés et des standards **BHT** et **BHA** (Figure III.22).

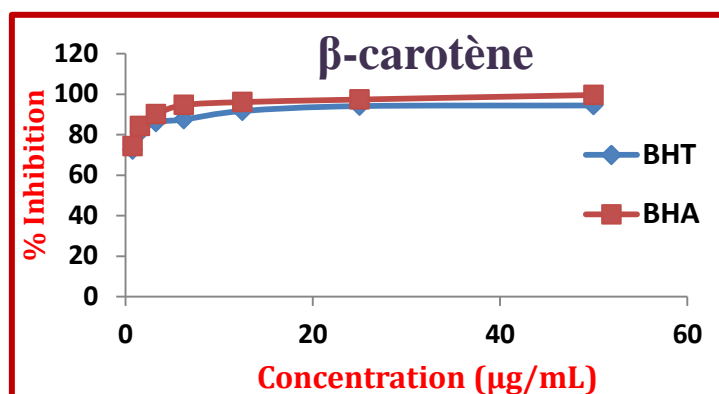


Figure III.22: Variation du pourcentage d'inhibition du test β -carotène en fonction de la concentration des standards BHT et BHA.

Les valeurs des CI_{50} exprimées en μM , calculées graphiquement à partir des droites de régression linéaires obtenues des molécules synthétisées ainsi que des standards, sont présentées dans le **tableau III.7**.

Tableau III.7: Pouvoir d'inhibition CI_{50} des produits et des standards en utilisant le test β -carotène.

Composés	CI_{50} (μM)	Composés	CI_{50} (μM)
4a	4.77±0.21	5e	3.79±0.09
4b	2.37±0.02	5f	5.61±0.08
4c	3.01±0.08	5g	7.18±0.06
4d	12.53±0.34	5h	6.10±0.04
4e	5.08±0.46	5i	3.26±0.07
4f	1.88±0.11	5j	3.29±0.53
4g	>100	5k	>100
5a	6.03±0.03	5l	>100
5b	5.71±0.08	5m	91.55±0.72
5c	6.17±0.15	BHT	5.62±0.00
5d	7.27±0.08	BHA	6.99±0.00

Pour une meilleure comparaison entre l'activité anti-oxydante des molécules synthétisées et les antioxydants standards, nous avons présenté les valeurs des CI_{50} sous forme d'histogramme (Figure III.23).

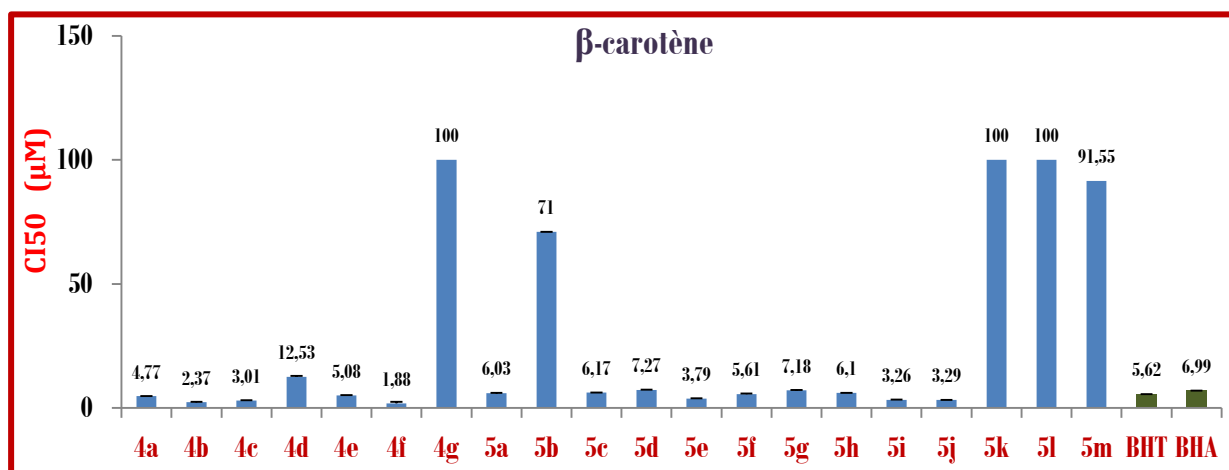


Figure III.23: Histogramme des valeurs des CI₅₀ calculées pour les dérivés étudiés et les standards.

Les histogrammes de la **figure III.23** montrent que tous les produits étudiés sauf les dérivés **4g**, **5k**, **5l**, **5m**, ont montré un pouvoir antioxydant très puissant avec des concentrations inhibitrices CI₅₀ inférieures à 12,6 µM et supérieur à celui des standards.

Ce test a montré que l'oxydation de l'acide linoléique est efficacement inhibée par les dérivés **4f**, **5b**, **4c** ≈ **5i** ≈ **5j** et **5e** (CI₅₀ = 5,61 ± 0,08; 5,71 ± 0,08; 3,01 ± 0,08; 3,26 ± 0,07; 3,29 ± 0,53; 3,79 ± 0,09) respectivement. Ces composés ont une capacité anti-oxydante plus élevée que les standards **BHT** (CI₅₀ = 5,62 ± 0,00 µM) et **BHA** (CI₅₀ = 6,99 ± 0,00 µM).

Le pouvoir antioxydant des composés peut être classé dans l'ordre suivant: **4f** > **5b** > **4c** ≈ **5i** ≈ **5j** ≈ **5e** > **4a** > **4e** > **5f** ≈ **BHT** ≈ **5b** > **5a** ≈ **5h** ≈ **5c** > **BHA** > **5g** ≈ **5d** > **4d** >> **5n** > **4g**, **5k**, **5m**.

III.7.7. Le test galvinoxyl radical (GOR)

Les résultats du GOR sont exprimés en CI₅₀. Nous avons tracé les courbes représentant la variation du pouvoir antioxydant en utilisant le test galvinoxyl (GOR), exprimée en pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration des standards **BHT** et **BHA**.

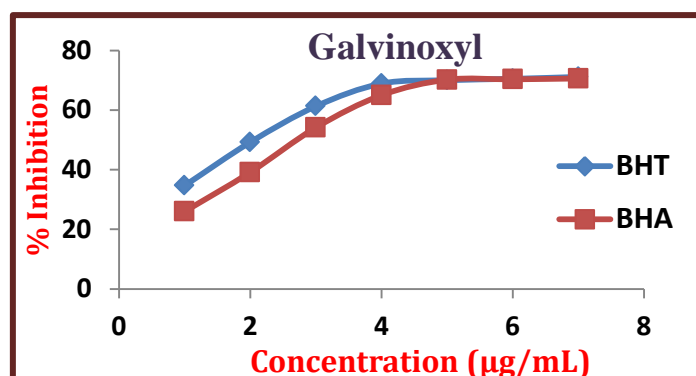


Figure III.24 : Variation du pourcentage d'inhibition du radical galvinoxyl en fonction de la concentration des standards BHT et du BHA.

Les valeurs des CI_{50} des molécules étudiées et des standards obtenues à partir des droites de régression sont regroupées dans le **tableau III.8**.

Tableau III.8: Valeurs de CI_{50} des molécules synthétisées et des standards.

Composés	CI_{50} (μ M)	Composés	CI_{50} (μ M)
4a	14.66±0.35	5e	12.91±0.46
4b	9.34±0.05	5f	9.69±0,27
4c	10.11±0,04	5g	14.50±0,17
4d	7.79±0,19	5h	7.70±0.22
4e	10.71±0,13	5i	4.73±0,08
4f	3.74±0,03	5j	7.39±0,51
4g	>50	5k	>50
5a	13.07±0.11	5l	>50
5b	10.83±0,52	5m	>50
5c	19.65±0,19	BHT	15.06±0,18
5d	23.53±0.08	BHA	29.84 ±0,06

Nous avons présenté les valeurs des CI_{50} sous forme d'histogramme (**Figure III.25**) pour faciliter la comparaison des pouvoirs antioxydants des molécules synthétisées avec les standards.

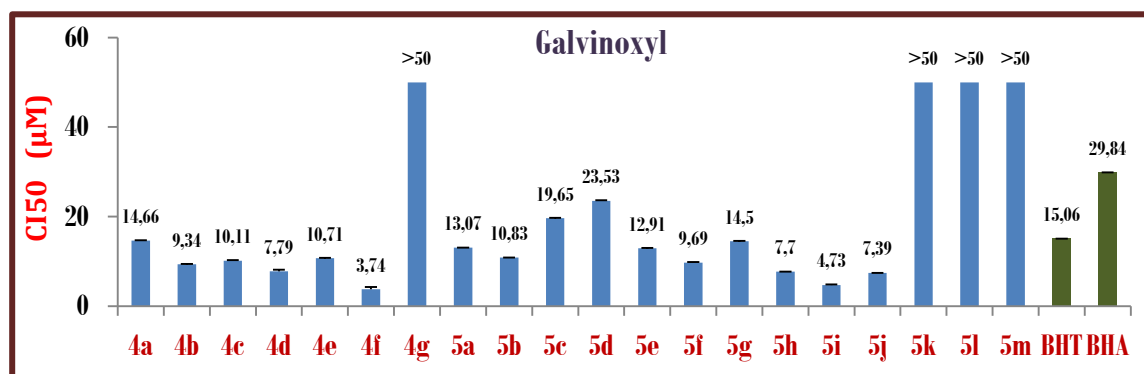


Figure III.25 : Histogramme des valeurs des CI_{50} des molécules synthétisées et des standards.

La **figure III.25**, illustre la comparaison des concentrations des molécules étudiées et des standards utilisés (BHT et BHA). On observe que parmi les molécules synthétisées, les dérivés **4f**, **5i**, **5j**, **5h** et **4d** présentent le potentiel antioxydant le plus élevé, ceci est traduit par leurs valeurs de CI_{50} les plus faibles (CI_{50} =3.74±0,03; 4.73±0,08; 7.39±0.51; 7.70±0.22; 7.79±0.19 μ M) respectivement. Ce pouvoir antioxydant reste inférieur à celui du BHT et du BHA dont les CI_{50} sont de 15.06±0,18 μ M et 29.84±0.06 μ M respectivement. Par contre, Les

valeurs des CI_{50} les plus élevés sont signalées pour les dérivés **4g**, **5k**, **5m**, **5n** ($CI_{50} > 50 \mu M$), alors que les autres produits ont montré une activité anti-oxydante très importante en comparant avec les standards.

Le pouvoir antioxydant des composés peut être classé dans l'ordre suivant: **4f** > **5i** > **5j** \approx **5h** \approx **4d** > **4b** \approx **5f** > **4c** \approx **4e** \approx **5b** > **5e** > **5a** > **5g** \approx **4a** > **BHT** > **5c** > **5d** > **BHA** > **4g**, **5k**, **5m**, **5n**.

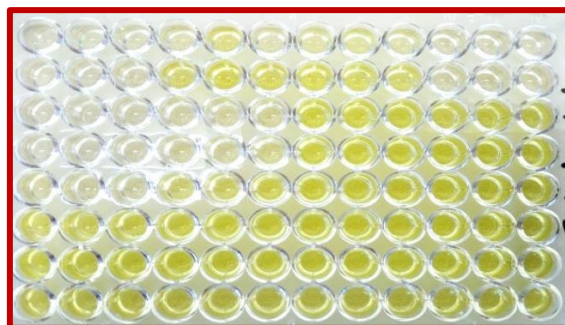


Figure III.26 : Résultats du test GOR sur microplaque.

III.7.8. Test de piégeage du radical hydroxyle

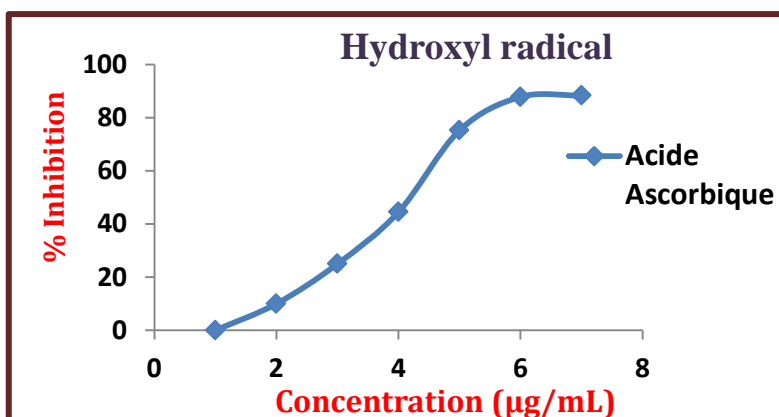


Figure III.27 : Variation du pourcentage d'inhibition du radical OH en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.

La valeur de CI_{50} , qui représente la concentration de l'antioxydant nécessaire pour réduire 50% du radical libre $\cdot OH$, a été déterminée graphiquement en utilisant la régression linéaire du graphe du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration. Les résultats sont résumés dans le **tableau III.9**.

Tableau III.9: Valeurs de CI_{50} des molécules synthétisées et du standard.

Composés	CI_{50} (μM)	Composés	CI_{50} (μM)
4a	355.70 \pm 1,15	5e	428.49 \pm 2..41
4b	222.43 \pm 2.18	5f	496.40 \pm 1.51

4c	248.01±1.53	5g	426.02±1.85
4d	169.66±0.53	5h	N.A
4e	957.08±0.89	5i	449.82±2.89
4f	244.61±1.51	5j	N.A
4g	N.A	5k	N.A
5a	363.92±1.56	5l	N.A
5b	1322.39±0.45	5m	N.A
5c	644.61±1.51	Acide ascorbique	32,33±1,17
5d	1818.49±1.44		

NA: Non Absorbance.

La **figure III.28** illustre la comparaison des concentrations des molécules étudiées et de standard utilisé (l'acide ascorbique).

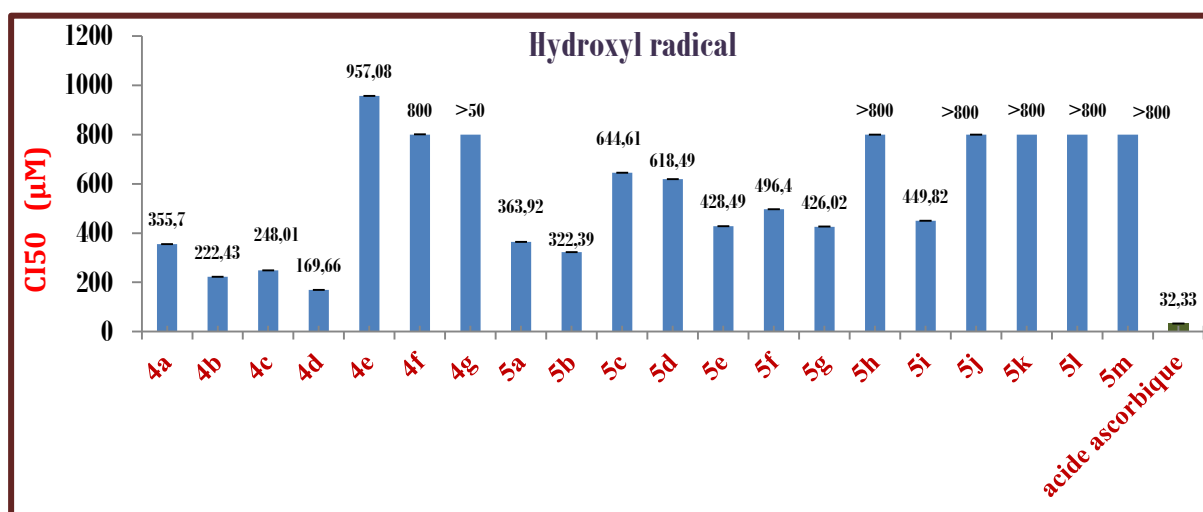


Figure III.28 : Histogramme des valeurs des CI₅₀ des molécules synthétisées et des standards.

D'après cette représentation graphique des résultats de CI₅₀, nous remarquons en premier lieu que tous nos échantillons ont des activités moins importantes que la substance de référence (l'**acide ascorbique**). En second lieu, les histogrammes (**Figure III.29**) montrent clairement que seulement le dérivé **4d** présente la valeur de CI₅₀ la plus faible (CI₅₀= **169.66 µM**), en comparant avec les autres molécules, et donc il possède une propriété anti-oxydante la plus élevée. Tous les autres dérivés étudiés ont montré une activité moyenne à faible par ce test par rapport aux autres méthodes utilisés précédemment. D'après ces résultats, on prouve que l'acide ascorbique reste l'antioxydant le plus efficace avec un CI₅₀ de **32.33 µM**. La méthode de piégeage du radical OH présente une coloration violette et l'ajout des

échantillons entraîne un changement de cette coloration vers le jaune comme le montre la **figure III.29**.



Figure III.29: Résultats du test piégeage du radical OH sur microplaque.

Discussion

En générale, Les résultats issus des différents tests utilisés pour évaluer l'activité anti-oxydante, ont révélé que les dérivés α -aminophosphonates présentent une activité anti-oxydante puissante, et il convient de noter que la présence de la quinoléine et la quinolone dans leurs structures augmente considérablement leur activité anti-oxydante.³¹⁸

Ces résultats suggèrent que les molécules α -aminophosphonates synthétisés sont des agents piégeurs de radicaux libres agissant comme antioxydants. L'action de ces antioxydants est supposée être due à leur capacité de donation d'atomes d'hydrogène ou d'électrons. Ceci probablement due à la présence du groupe phosphonate, plus riche en hétéroatomes et en cycles aromatiques et aussi à la présence du motif quinoléine.

Toutes les méthodes utilisées (DPPH, ABTS, OH, pouvoir réducteur, phenanthroline, GOR et CUPRAC) ont révélé que, tous les nouveaux composés ont montré une excellente activité anti-oxydante sauf les dérivés **4g**, **5k**, **5l** et **5m**.

On a observé que les composés les plus efficaces sont ceux contenant du phénol en raison de leur pouvoir de donner plus d'atomes d'hydrogène pour stabiliser les radicaux libres.³¹⁹ Cela explique la faible activité anti-oxydante des **4g**, **5k**, **5l** et **5m**, qui possèdent le motif pyridine remplaçant le phénol dans sa structure.

Cette importante activité anti-oxydante des différents nouveaux produits synthétisés est proportionnelle aussi à la fonction aminophosphonate ce qui pourrait être expliqué par le rôle direct de cette dernière dans le pouvoir antioxydant et l'activité inhibitrice des radicaux libres.

³¹⁸ M. Zhang, Z. C. Dai, S. S. Qian, J. Y. Liu, Y. Xiao, A. M. Lu, H. L. Zhu, J. X. Wang, Y. H. Ye, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2014**, 62, 40, 9637.

³¹⁹ D. Huang, B. Ou, R. L. Prior, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2005**, 53, 6, 1841.

Enfin, on peut conclure qu'il y a trois tendances se dégagent de ces résultats en relation avec les motifs antioxydants que l'on retrouve dans la série des α -aminophosphonates synthétisée (quinoléine ou quinolone, aminophénol et pyridine). Nous pouvons tout d'abord constater que les composés **4a-g** possédant le motif quinoléine ont une activité légèrement inférieure à celle de quinolone. Concernant le motif aminophénol, nous remarquons que les composés possédant ce dernier ont une activité anti-oxydante bien supérieure à la pyridine. Enfin, sans surprise, nous obtenons de très fortes valeurs d'activité anti-oxydante pour les composés **5a-g** possédant le motif quinolone et le 2-aminophénol.

III.3. Activité enzymatique

III.3.1. Activité anti-cholinestérase

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE) sont la stratégie la plus étudiée et la plus couramment utilisée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, nous avons évalué l'activité anti-cholinestérase de tous les produits synthétisés pouvant conduire à leurs possibles utilisations comme inhibiteurs enzymatiques. L'activité inhibitrice de la cholinestérase (ChE) a été mesurée en utilisant la méthode d'Ellman, comme indiqué précédemment avec une légère modification.

Nous avons testé l'inhibition de l'AChE et de la BuChE par les composés préparés en utilisant la méthode d'Ellman, et la galantamine comme standard. Les valeurs CI_{50} de tous les composés testés par rapport à BuChE et AChE ont été résumées dans le **tableau III.10** et présentées sous forme histogramme dans la **figure III.30**.

Tableau III.10: Résultats de l'anti-cholinestérase (AChE, BuChE) des molécules synthétisées et du standard.

Composés	CI_{50} (μ M)		Composés	CI_{50} (μ M)	
	AChE	BuChE		AChE	BuChE
4a	70.49 \pm 0.70	>500	5e	52.55 \pm 1.07	>500
4b	28.42 \pm 0.02	73.38 \pm 1.99	5f	>500	256.72 \pm 1.44
4c	38.39 \pm 0.89	186.79 \pm 1.99	5g	>500	97.61 \pm 0.58
4d	107.37 \pm 1.12	65.30 \pm 1.42	5h	>500	33.49 \pm 2.25
4e	105.32 \pm 1.25	169.40 \pm 1.99	5i	67.39 \pm 2.01	61.94 \pm 2.35
4f	67.20 \pm 1.12	79.22 \pm 1.86	5j	>500	180.82 \pm 1.15
4g	>500	429.55 \pm 2.01	5k	91.73 \pm 0.49	>500

5a	55.23±0.38	29.35±0.86	5l	>500	>500
5b	>500	55.27±1.25	5m	96.92±1.12	>500
5c	141.57±1.16	43.46±1.35	Galantamine	21.81±1.15	120.93±1.99
5d	191.15±0.69	24.56±1.20			

Les valeurs CI_{50} obtenues ont révélé que tous les composés testés à l'exception de **5b**, **5f**, **5g**, **5i**, **5h**, **5l**, **4g** ($CI_{50} > 500 \mu M$), présentaient un inhibiteur forte à modérée de l'AChE ($CI_{50} = 28,42 \pm 0,02 - 191,15 \pm 0,96 \mu M$). L'activité inhibitrice la plus élevée contre l'AChE a été observée avec les dérivés **4b** ($CI_{50} = 28,42 \pm 0,02 \mu M$), **4c** ($CI_{50} = 38,39 \pm 0,89 \mu M$), **5e** ($CI_{50} = 52,55 \pm 1,07 \mu M$) et **5a** ($CI_{50} = 55,23 \pm 0,38 \mu M$) respectivement par rapport à la référence **Galantamine** ($CI_{50} = 21,81 \pm 1,15 \mu M$). En termes d'activité anti-BuChE, Les résultats illustrés dans la figure III.31 montrent que les dérivés testés, sont des inhibiteurs de la BuChE relativement forts à l'exception de **4a**, **5e**, **5l**, **5k**, **5m** ($CI_{50} > 500 \mu M$), et que les composés **5d**, **5a**, **5h**, **5c**, **5b** et **5i** ($CI_{50} = 24,56 \pm 1,20; 29,35 \pm 0,86; 33,49 \pm 2,25; 43,46 \pm 1,35 - 55,27 \pm 1,25 ; 61.94 \pm 2.35 \mu M$) respectivement, sont les plus puissants inhibiteurs de BuChE par rapport à la galantamine qui a montré une inhibition enzymatique significative autour de 50% à $120,93 \pm 1,99 \mu M$. L'analyse des résultats de l'inhibition montre que les autres composés testés possèdent un profil d'inhibition comparable à celui de la galantamine.

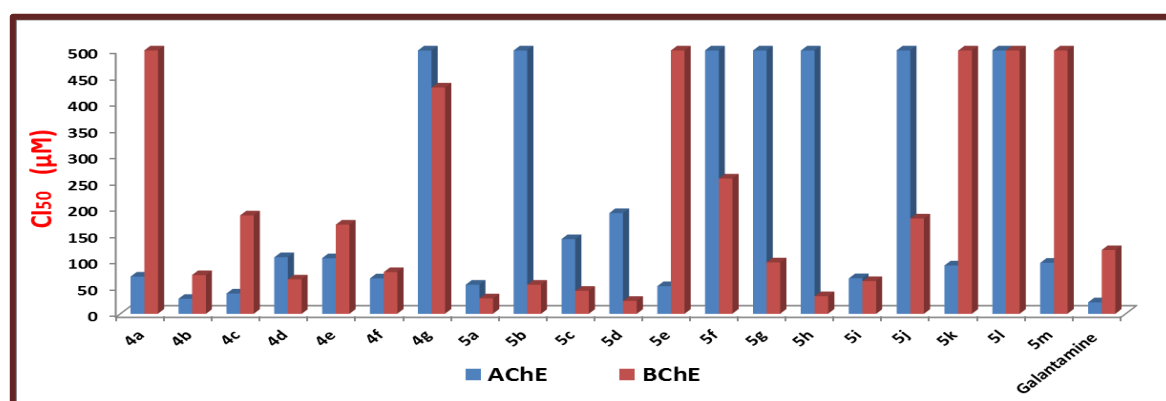


Figure III.30 : Représentation des résultats obtenus de l'activité anti-cholinestérase (AChE, BuChE) des différentes molécules synthétisées vis-à-vis du standard.

Discussion

Bien que la quinoléine appartenant à la famille des alcaloïdes alors que la plupart des inhibiteurs connus de l'enzyme AChE soient des alcaloïdes, et, récemment, plusieurs études ont été faites pour identifier des molécules pouvant avoir une activité anti-AChE importante. Ainsi, selon Houghton et *al.*, (2006) plusieurs composés présentent une grande capacité

d'inhiber l'enzyme AChE tels que les terpenoïdes, les composés phénoliques, les flavonoïdes ainsi que des molécules possédant le motif quinoléine ou quinolone.

Nous avons ainsi identifié le motif quinoléine et quinolone comme structure clé pouvant servir par la suite de point de départ pour la synthèse d'hybrides possédant des fragments notamment connus pour leur action d'inhibition des cholinestérases comme les motifs tacrin-8-hydroxyquinoléine et les 1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2,2,4-trione oximes (**Figure III.31**).

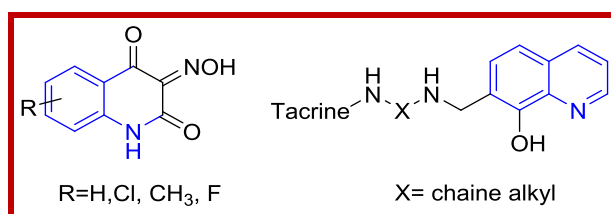


Figure III.31 : Dérives de tacrin-8-hydroxyquinoléine et de 1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2,2,4-trione oximes.

Dans notre étude, la majorité des produits testés exercent une activité anti- AChE et anti-BuChE très importante presque équivalente à celle du standard galantamine. Ce résultat confirme encore le rôle des aminophosphonates dans l'activité anti-cholinestérase.

Une comparaison des valeurs de CI_{50} des composés, montre que la nature du cycle aromatique (quinoléine, quinolone, pyridine et l'aminophénol) influe sur l'activité inhibitrice, les composés porteurs d'un motif quinolone sont de meilleurs inhibiteurs de la butyrylcholinestérase et de l'acétylcholinestérase que les composés porteurs d'un motif quinoléine, alors que les composés **5l** et **5k** et **5m** portent le motif pyridine qui remplace le 2-aminophénol, sont les moins performants et ils exhibent une valeur de CI_{50} supérieure. Ceci confirme aussi l'influence de phénol aromatique. De même, la nature, le nombre, et la position des substituants portés par le motif 2-oxo-quinolyne jouent un rôle subtil dans l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BuChE). En effet, on observe que la puissance des inhibiteurs (BuChE), selon les valeurs de CI_{50} (tableau 2), décroît dans l'ordre suivant: **5d** (R=7Me, 2-aminophénol) > **5a** (R=H, 2-aminophénol) \geq **5h** (R=6-OMe, 4-aminophénol) > **5c** (R= 6-OMe, 2-aminophénol) > **5i** (R=7-Me, 4-aminophénol). A partir de cette analyse, on peut affirmer que la position et la nature du substituant porté par le noyau quinolyne influe sur l'inhibition (la position 6 ou 7 du substituant (OMe, Me ou H), est préféré par rapport à la position 8), il est remarquable que dans tous les cas la position ortho pour l'aminophénol est favorisée à la position para.

Il est intéressant de noter que la présence d'un groupement phosphonate influence nécessairement l'activité anti-cholinestérasique d'après des études bibliographiques citées dans le premier chapitre.

Conclusion

Au travers de la série des α -aminophosphonates synthétisée lors du deuxième chapitre, nous avons pu, d'une part, présenter quelques notions sur le stress oxydant, les différents systèmes antioxydants et une présentation générale de quelques tests de la capacité anti-oxydante.

Et d'autre part, nous avons évalué *in vitro* l'activité anti-oxydante de tous les composés préparés en utilisant huit méthodes complémentaires : le piégeage des radicaux DPPH, ABTS, OH et le radical galvinoxyl, test phénanthroline, β -carotène ainsi que le pouvoir réducteur par les tests FRAP et CUPRAC.

Chaque test utilisé pour la détermination de pouvoir antioxydant, nous a donné une idée sur la capacité anti-oxydante pour cette série. Les résultats obtenus pour la première série ont montré que la majorité des molécules testées sont de puissants antioxydants, les meilleurs antioxydants étant ceux possédant un motif quinoléine ou quinolone avec le substituant aminophénol.

Par la suite, nous avons soumis les molécules préparées à l'étude de leur pouvoir anti-cholinestérasique, nous avons constaté que la plupart de ces composés ont montré une inhibition importante à modérée. Le meilleur compromis entre activité inhibitrice cholinestérasique et capacité anti-oxydante est le choix du motif quinolone. Toutefois, les inhibitions des cholinestérasases ainsi que l'activité anti-oxydante sont faibles, voire nulles des dérivés qui possèdent la pyridine.

PARTIE 02

SYNTHÈSE DES α -

SULFAMIDOPHOSPHONATES

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES SULFAMIDES, SULFONAMIDES ET LES CYCLOSULFAMIDES

Introduction

Les antibiotiques sont des substances élaborées par des micro-organismes ou des substances synthétiques. Elles sont les outils efficaces les plus fréquemment utilisées pour lutter contre ces microorganismes néfastes pour l'homme. Ces composés qui altèrent le fonctionnement normal des bactéries peuvent inhiber leur croissance (antibiotique bactériostatique) ou les détruire (antibiotique bactéricide). Elles ont donc une toxicité sélective pour les cellules procaryotes et une toxicité faible pour les cellules eucaryotes. Pour cela, les sulfamides constituent la famille d'antibiotiques³²⁰ la plus importante et sont l'un des points de départ préférés de la chimie médicinale pour élaborer de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes.

Les sulfamides antibactériens sont des molécules bactériostatiques qui agissent sur la synthèse bactérienne de l'acide folique,³²¹ un aliment essentiel pour la croissance bactérienne.

Ils manifestent des activités multiples comme inhibiteurs d'enzyme tels que; anhydrase carbonique,³²² la protéase du VIH,³²³ protéase de serine,³²⁴ cyclooxygénase,³²⁵ phosphorylase de glycogène³²⁶ et transférase cholestrolacyle.³²⁷

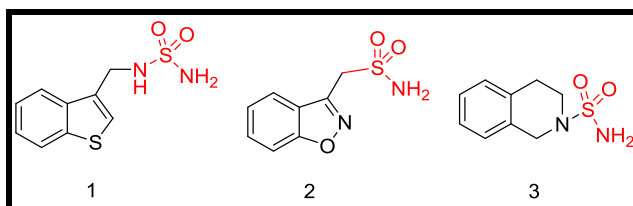


Figure I.1 : Structures chimiques de composés contenant le motif sulfonamide ou sulfamide.

La chimie des sulfamides et de leurs dérivés nourrit également la recherche pharmacologique et trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules bioactives. Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies nécessite l'utilisation de

³²⁰ R. Solnsky, *Med. Clin. North Am.* **2006**, 90, 233.

³²¹ P. A. Masters, T. A. O'Bryan, J. Zurlo, D. Q. Shnakel, N. Joshi, *Arch. Intern. Med.* **2003**, 163, 402.

³²² R. Gitto, S. Agnello, S. Ferro, L. De Luca, D. Vullo, J. Brynda, P. Mader, C. T. Supuran, A. Chimirri, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2401.

³²³ (a) P. O. Markgrem, W. Schaal, M. Hamalainen, A. Karlen, A. Hallberg, B. Samuelsson, U. H. Danielson, *J. Med. Chem.* **2002**, 2, 5430. (b) B.R. Stranix, G. Sauvé, A. Bouzide, A. Coté, J. Y. Sévigny, V. Perron, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3971.

³²⁴ (a) A. Casini, I. Antel, F. Abbate, A. Scozzafava, S. David, H. Waldeck, S. Schäfer, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 841. (b) A. Thiry, J. M. Dogne, C.T. Supuran, B. Masereel, *Curr. Pharm. Design.* **2008**, 14, 661.

³²⁵ C. T. Supuran, A. Casini, A. Scozzafava, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 558.

³²⁶ T. Tite, L. Tomas, T. Docsa, P. Gergely, J. Kovensky, D. Gueyrand, A. Wadouachi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 959.

³²⁷ K. Takahashi, M. Ohta, Y. Shoji, M. Kassi, K. Kunishiro, T. Miilke, M. Kanada, H. Shirahase, *Chem. Pharma. Bull.* **2010**, 58, 1057.

certaines dérivés de sulfamides en tant qu'agents diurétiques,³²⁸ antiépileptique,³²⁹ hypoglycémiques,³³⁰ agents antiviraux,³³¹ et comme anticonvulsant.^{332 333}

Les sulfamides jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules et pouvant présenter des propriétés pharmacologiques importantes. Néanmoins leurs effets secondaires et en quête d'une synergie d'une meilleure activité biologique, l'attention des chimistes organiciens s'est portée sur la synthèse de composés présentant une combinaison de deux différents pharmacophores.

Récemment, des phosphonates comportant le groupement sulfamide ont été décrits, et qui possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Les α -sulfamidophosphonates présentent dans leurs structures une combinaison de deux motifs de pharmacophore, un sulfamide et un motif phosphonate. Ils ont reçu une attention considérable en raison de leurs activités antibactériennes.

Le biphénylsulfonylamino-2-méthylpropyl phosphonate (**4**) a été décrit par Biasone et al.³³⁴ comme inhibiteur de métallo protéinases matrix (MMPs). Winum et al.³³⁵ ont décrit de nouveaux phosphonates (**5**) comme agents antitumoraux qui sont des analogues du Fotemustine.³³⁶ Le sulfonamidophosphonate (**6**) est trouvé dans les inhibiteurs de la phosphodiesterase.³³⁷

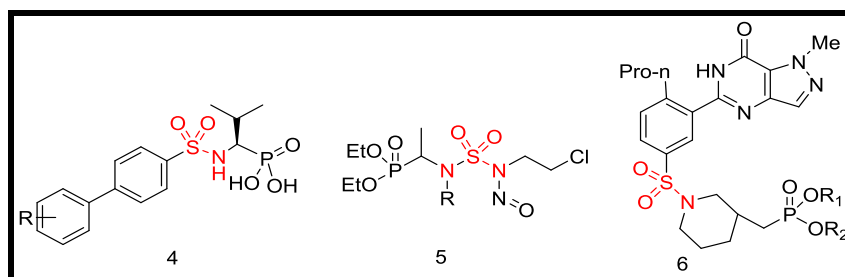


Figure I.2 : Structures chimiques des composés contenant le motif phosphonate et sulfamide.

³²⁸ T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.

³²⁹ M. Baulac, *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3.

³³⁰ J. Drew, *Science.* **2000**, 287, 1960.

³³¹ A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, C.T. Supuran. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 925-53.

³³² L. Gavernet, M. Dominguez-Cabrera, L. E. BrumoBlanch, G. L. Estitu, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 1556.

³³³ H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. Degraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P. C. Walker, Z. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

³³⁴ A. Biasone, P. Tortorella, C. Campestre, M. Agamennone, S. Preziuso, M. Chiappini, E. Nuti, P. Carelli, A. Rossello, F. Mazzad, C. Gallinaa, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 791.

³³⁵ J. Winum, Y. Bouissiere, J. L. Passagne, I. Evrard, A. Montero, V. Cuq, P. Montero, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 319.

³³⁶ (a) G. Lavielle, C. Cudennec, *Chem. Abstr.* **1982**, 96, 654. (b) Hayes, M.T. Bartley, J. Parsons, P. G. Eaglesham, G. F. Prakash, A. S. *Biochem.* **1997**, 36, 10646.

³³⁷ D. K. Kim, J. Y. Lee, H. J. Park, K. M. Thai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2099.

Notre présent travail se situe dans la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfamide et le motif phosphonate ainsi que l'hétérocycle quinoléine ou quinolone.

Il paraît évident que la présence de ces deux motifs (phosphonate et sulfamide) dans différentes molécules génère des activités biologiques diverses et très intéressantes.

De ce fait, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles familles d' α -sulfamidophosphonates en utilisant une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement.

La deuxième partie de ce travail est subdivisée en trois chapitres :

➤ Pour poser les bases bibliographiques de notre sujet, nous présenterons dans le premier chapitre un aperçu bibliographique sur les sulfamides/sulfonamides et les sulfamides cycliques, ainsi que leurs propriétés pharmacologiques ; et nous développerons aussi les différentes méthodes de leurs synthèses décrites dans la littérature.

➤ Les résultats de nos travaux portant sur la synthèse d'une série de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates contenant le motif quinoléine ou quinolone *via* la réaction «one-pot» de Kabachnik-Fields, ainsi que les protocoles expérimentaux des synthèses réalisées dans notre laboratoire, et la caractérisation structurale des molécules obtenues, seront discutés et interprétés dans le deuxième chapitre.

➤ Dans le troisième chapitre, nous décrivons l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique de tous les nouveaux composés préparés.

➤ Une conclusion sur les avancées réalisées terminera cette partie du manuscrit.

I. 1. Intérêt pharmacologique des sulfamides et sulfonamides

Dans le domaine chimique, l'introduction d'atomes de soufre dans une molécule biologiquement active a souvent tendance à modifier ses propriétés physico-chimiques (surtout en termes de lipophilicité et de solubilité) et son profil pharmacologique.³³⁸

Les études des relations structure-activité de composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie du soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés chimiques qui contiennent ce type d'atome, on trouve les sulfonamides³³⁹ ($\text{NH-SO}_2\text{-R}$) et les sulfamides ($\text{NH-SO}_2\text{-NH}$).

³³⁸ (a) S. Joshi, N. Khosla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 52, 197. (b) S. Joshi, N. Khosla, P. Tiwari, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 571.

³³⁹ I. Nishimori, T. Minakuchi, T. Kohsaki, S. Onishi, H. Takeuchi, D. Vullo, A. Scozzafara, C. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3585.

Les familles des sulfamides et sulfonamides occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique. En plus, les différentes modifications de structure de base des sulfamides, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques.³⁴⁰

Les sulfamides et les sulfonamides appartiennent à trois grandes classes thérapeutiques: les antibactériens (sulfadiazine),³⁴¹ les antidiabétiques (tolbutamide)³⁴² et les diurétiques (bumétanide)³⁴³ (**Figure I.3**).

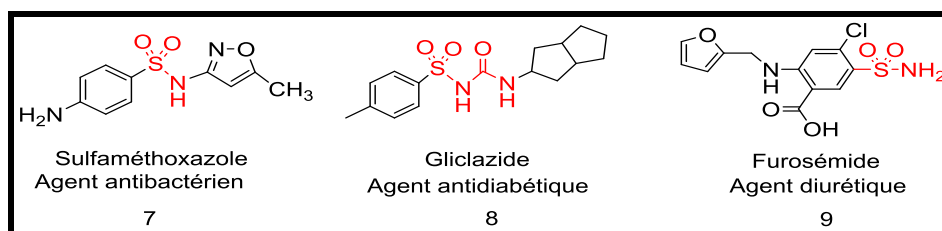


Figure I.3 : Structures des sulfamides et sulfonamides utilisés en clinique.

❖ Quelques exemples sur l'activité thérapeutique des sulfamides

Les sulfamides sont connus depuis longtemps dans le traitement des maladies infectieuses. Mais, au vu de l'émergence de risques toxiques et de résistance, ils ont été remplacés par d'autres agents antibactériens telle que la pénicilline.³⁴⁴ Par conséquent, dans la dernière décennie, il y a eu quelques sulfamides anti-infectieux commercialisés.³⁴⁵

Ce sont une importante classe de composés pharmacologiques³⁴⁶ utilisés dans le domaine thérapeutique.³⁴⁷ Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies a nécessité l'utilisation de certains dérivés de sulfamides (**10**) en tant qu'anti-convulsants et anxiolytiques.³⁴⁸ Le *N*-4-hydroxyquinolon-3-benzothiadiazine sulfamide (**11**) est utilisé comme inhibiteur de la polymérase de génotype 1 virus de l'hépatite (**VHC**)³⁴⁹ et comme

³⁴⁰ (a) A. Casini, J. L. Winum, J. L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 837. (b) B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, C. Hochman, V. Smith-Swintosky, R. P. Shank, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1941. (c) C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.

³⁴¹ R. Solensky, *Med. Clin. North. Am.* **2006**, 90, 233

³⁴² A. Melander, *Diabetic. Medicine.* **1996**, 13, 143.

³⁴³ K. Johnson, D. Creen, J. Rife, L. Limon, *Ann. Pharmacother.* **2005**, 39, 290.

³⁴⁴ S. Faure, *Actualités. Pharmaceutiques.* **2009**, 481, 45.

³⁴⁵ M. Moulin, A. Coquerel, *Pharmacologie. 2^{ème} édition. Paris, Masson.* **2002**, 845.

³⁴⁶ J. P. Gelmo, *Chem.* **1908**, 77, 369.

³⁴⁷ (a) P. R. Hanson, D. A. Probst, R. E. Robinson, M. Yau, *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 4761. (b) J. Y. Winum, A. Scozzafava, J. L. Montero, C. T. Supuran, *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.

³⁴⁸ C. Wasowska, L. Gavernet, I. A. Barriosb, M. L. Villalbab, V. Pastoreb, G. Samajab, A. Enriqueb, L. E. Bruno-Blanchb, M. Mardera, *Biochem. Pharm.* **2012**, 83, 253.

³⁴⁹ A. C. Krueger, D. L. Madigan, W. W. Jiang, W. M. Kati, D. Liu, Y. Liu, J. C. Maring, S. Masse, K. F. Mc. Daniel, T. H. Mo, A. Molla, D. Montgomery, J. K. Pratt, T. W. Rockway, R. Zhang, D. Kempf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3367.

inhibiteur du cancer associé à l'anhydrase carbonique isoforme³⁵⁰ et certains dérivés de sulfamides (**12**, **13**) sont utilisés en tant qu'agents antinéoplasique³⁵¹ et hypoglycémique³⁵² (**Figure I.4**).

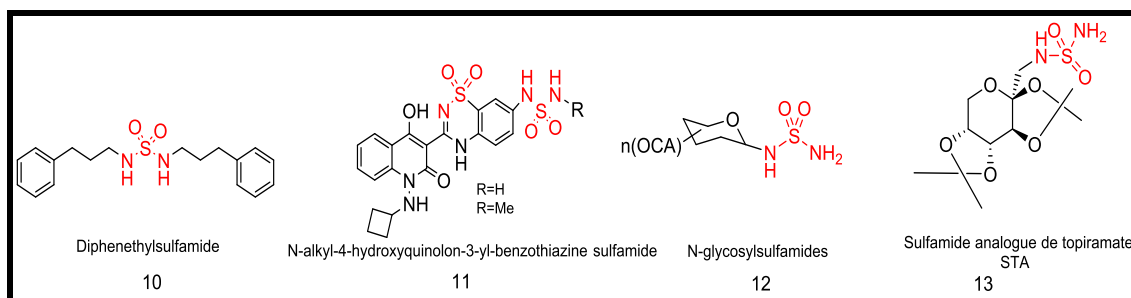


Figure I.4: Structures des sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique.

I.1.1. Sulfamides antibactériens

Les sulfamides sont connus depuis 1935 comme des agents antibactériens. Le premier sulfamide antibactérien a été la sulfamidochrysoïdine. L'observation de son effet secondaire hypoglycémiant a été à l'origine du développement des sulfamides antidiabétiques. La plupart des composés actuellement commercialisés sont des analogues du sulfaméthoxazole. Ils agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase, enzyme impliquée dans la synthèse des bases de l'ADN bactérien.³⁵³

Dans les bactéries, les sulfamides agissent comme des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dihydroptéroate synthétase **DHPS** (enzyme microbienne), qui catalyse l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque **PABA** à dihydroptéroate, une étape clé dans la synthèse du folate. L'acide folique est nécessaire à la cellule pour synthétiser des acides nucléiques (ADN et de l'ARN) et en son absence, les cellules seront incapables de se diviser.

Les sulfamides et les *N*-acylsulfamides constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, sont appelés anti-métabolites ou analogues structuraux car ils agissent par inhibition compétitive avec les métabolites normaux de la cellule.^{354 355}

Parmi les sulfamides antibactériens commercialisés on peut citer : sulfacétamide (Antébor®) utilisé comme antiacnéique, la sulfadiazine (Adiazine®) antibactérien et antiparasitaire, sulfaguanidine (Entéropathyl®), antibactérien intestinal, sulfaméthizole (Rufol®)

³⁵⁰ O. M. Rodrígueza, A. Marescab, C. A. Témperaa, R. D. Bravao, P. A. Colinasa, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.

³⁵¹ J. J. Howbert, C. S. Grossman, T. A. Crowell, B. J. Rieder, R. W. Harper, G. B. Grindey, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2393.

³⁵² H. Zhang, Y. Zhang, G. Wu, J. Zhou, W. Huang, X. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1740.

³⁵³ M. K. Yun, Y. Wu, Z. Li, Y. Zhao, *Science*, **2012**, 335.

³⁵⁴ E. J. H. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2243.

³⁵⁵ J. Buxeraud, A.C. Absil, C. Raby, *J. Pharm. Sci.* **1984**, 73, 1687-1690

antibactérien urinaire; sulfaméthoxazole commercialisé en association avec un autre inhibiteur de la dihydrofolate-réductase bactérienne, la triméthoprime (Bactrim®, Eusaprim®), sulfadoxine commercialisée en association avec un antipaludéen, la pyriméthamine, inhibiteur sélectif de la dihydrofolate réductase des protozoaires (Fandizar®).

Plusieurs modifications structurales des sulfamides ont été envisagées dans le but d'améliorer leurs activités antibactériennes.

Récemment, W. Boufas *et al.*³⁵⁶ ont décrit une nouvelle série de sulfamide qui ont montré une activité antibactérienne supérieure à celle de triméthoprime/sulfaméthoxazole (**Figure I.5**).

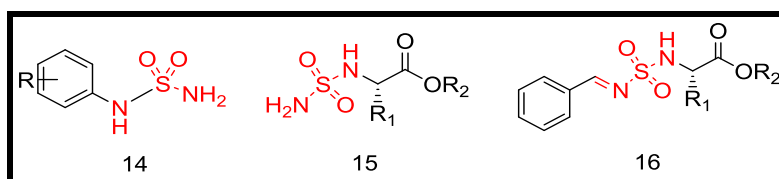


Figure I.5 : Structures des sulfamides ayant une activité antibactérienne.

I.1.2. Sulfamides antidiabétiques

Les sulfamides hypoglycémiant (également appelés sulfonylurées) représentent une des principales classes d'anti-diabétiques oraux. De nombreuses molécules sont actuellement disponibles, les principales étant le gliclazide, le glimepiride, le glipizide, et le glibenclamide. Elles agissent toutes en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques. Les sulfamides hypoglycémiant sont indiqués pour le diabète de type 2 en deuxième intention après échec des biguanides, sous forme de bithérapie (metformine + sulfamide hypoglycémiant) ou en monothérapie en cas de contre-indication/intolérance à la metformine. Tous les sulfamides hypoglycémiant sont métabolisés par le foie et peuvent être utilisés en cas d'insuffisance. Leur principal effet indésirable est l'hypoglycémie, en particulier chez les personnes âgées ou dans les situations de jeûne, d'exercice physique important, d'interaction médicamenteuse ou d'association à un autre hypoglycémiant.

Les sulfamides hypoglycémiant ont la particularité de posséder un enchaînement sulfonylurée, $R-SO_2-NH-CO-NH-R_1$, qui permet *via* une liaison hydrogène d'interagir avec un récepteur pancréatique, engendrant *in fine* la libération d'insuline.

I.1.3. Sulfamides diurétiques

Tous les composés à activité diurétique sur le marché, possèdent un groupement SO_2NH_2 (sulfonamide) sans substituant sur l'azote. Selon le noyau sur lequel est fixée la fonction sulfamide, les composés n'agissent pas au même niveau sur le néphron et engendrent une

³⁵⁶ W. Boufas, N. Dupont, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Becheker, H. Berredjem, N. E. Aouf, *J. Mol. Struct.* **2014**, 1074, 180.

diurèse plus ou moins importante. Beaucoup d'autres drogues contenant le motif sulfamide ont été classées parmi les composés pharmaceutiques tels que: le Célécoxib³⁵⁷ (anti-inflammatoire) (17), le Doripenem³⁵⁸ (antibiotique) (18), l'Amprenavir³⁵⁹ (anti-VIH) (19), Bendrofluméthiazide³⁶⁰ (pour traiter l'hypertension artérielle) (20) (Figure I.6).

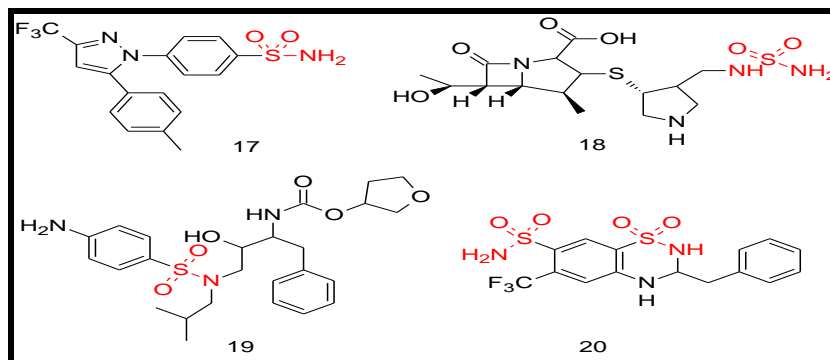


Figure I.6: Structures des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfamide ou sulfonamide.

I. 2. Aperçu bibliographique sur la synthèse des sulfamides / sulfonamides

Il existe plusieurs méthodes de préparation des sulfamides qui ont été décrites dans la littérature parmi lesquelles on peut citer les exemples suivants:

I. 2.1. A partir d' α -aminoester

Dannek et al.³⁶¹ ont mis au point une méthode de synthèse de sulfamides symétriques (21) à partir d' α -aminoesters en présence de chlorure de sulfuryle dans le pentane (Schéma I.1). Ces composés peuvent être des intermédiaires réactionnels, pouvant subir facilement des attaques nucléophiles (bisméthoxycarbonylazoalcane, sulfahydantoïnes).

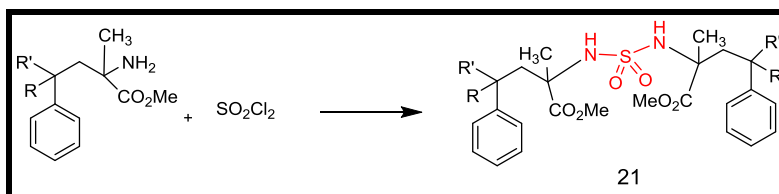


Schéma I.1: Synthèse de sulfamide à partir d' α -aminoester.

³⁵⁷ D. T. Penning, J. J. Talley, R. S. Bertenshaw, S. J. Carter, W. P. Collins, S. Docter, J. M. Graneto, F. L. Lee, W. J. Malecha, M. J. Miyashiro, S. R. Rogers, J. D. Rogier, S. S. Yu, D. G. Anderson, G. E. Burton, N. J. Cogburn, A. S. Gregory, M. C. Koboldt, E. W. Perkins, K. Seibert, W. A. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, C. P. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

³⁵⁸ S. D. Brown, M. M. J. Traczewski, *Antimicrob. Chemother.* **2005**, 55, 944.

³⁵⁹ C. T. Supuran, *Expert. Opin. Investig. Drugs.* **2003**, 12, 283.

I. 2.2. A partir d'un acide aminé

Edward J. Hennessy et *al.*³⁶² ont synthétisé une nouvelle classe d'hétérocycles dérivés de triazole contenant le motif sulfamide. La synthèse a été réalisée en six étapes successives, à partir d'acide aminé. Une réaction de *N*-sulfonylation a été effectuée par l'action de chlorure de 4-chlorobenzensulfonyle en présence de NaHCO₃ (carbonate de sodium ou hydrogénocarbonate de sodium) dans l'eau à température ambiante, suivie par une estérification de la fonction acide. Le composé résultant (**22**) est ensuite transformé en dérivé d'hydrazine (**23**), en utilisant l'hydrazine hydratée. Le traitement de ce dérivé par l'acide formique sous irradiation micro-ondes a permis la formation du composé (**24**). Ce dernier subit ensuite une réaction de déshydratation par l'action de trichlorure de phosphoryle (POCl₃) dans l'acétonitrile à reflux. La dernière étape de cette synthèse consiste en un réarrangement au niveau de l'hétérocycle d'oxadiazole qui a permis d'aboutir avec succès au composé souhaité (**26**) (Schéma I.2).

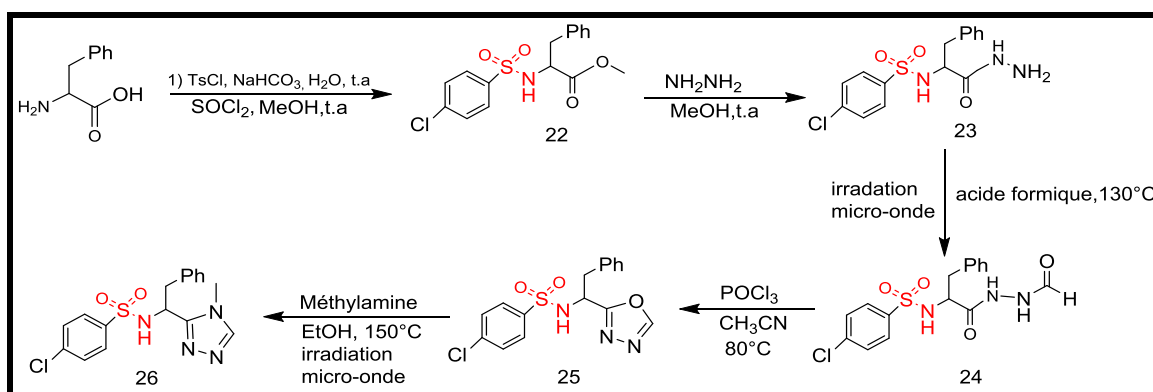


Schéma I.2 : Synthèse de sulfamide dérivé de triazole à partir d'un acide aminé.

I. 2.3. A partir de 3,5-trifluorométhyl aniline

❖ Dubois³⁶³ a rapporté la synthèse du *N,N'*-diphénylsulfamide (**28**) à partir de l'aniline en présence de sulfate de catéchol (**27**) (Schéma I.3). La réaction s'effectue pendant 68h à 42°C et donne un rendement de 28%.

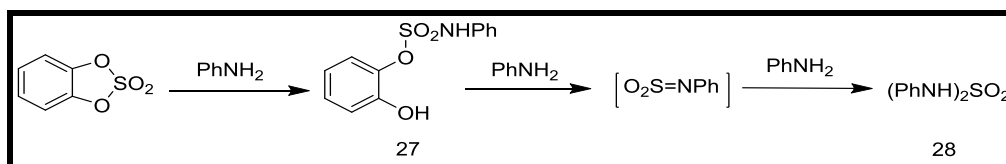


Schéma I.3 : Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'aniline

³⁶⁰ H. Y. Pang, L. L. Yang, M. S. Shuang, C. Dong, M. Thompson, *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

³⁶¹ S. K. Danek, D. P. Kelly, *J. org. Chem.* **1991**, 56, 2031.

³⁶² E. J. Hennessy, G. Grewal, K. Byth, V. M. Kamhi, D. Li, P. Lyne, V. Oza, L. Ronco, M. T. Rooney, J. C. Saeh, Q. Su, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2041.

³⁶³ G. E. Dubois, R. A. Stephenson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5371.

❖ Le traitement de 3,5-trifluorométhyl aniline (**29**) par l'acide chlorosulfonique régénère le sel de sulfamate qui se transforme en présence de PCl_5 au chlorure de sulfamoyle (**30**). Ce dernier va réagir avec le 1,2-diamino-cyclohexane afin d'accéder au *N*-(2-aminocyclohexyl)-*N'*-[3,5-trifluorométhyl phényl] sulfamide (**31**) (Schéma I.4).³⁶⁴

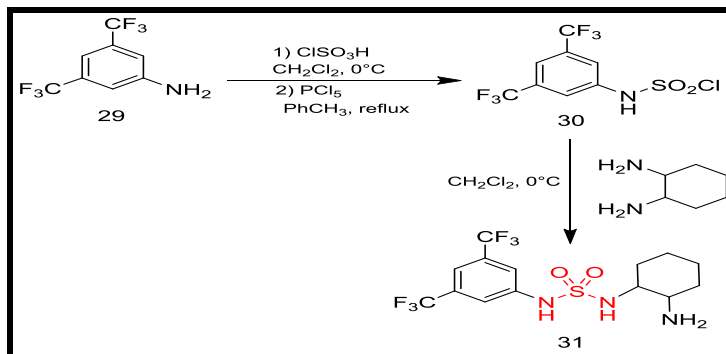


Schéma I.4: Synthèse de *N*-(2-aminocyclohexyl)-*N'*-[3,5-trifluorométhyl phényl] sulfamide.

I. 2.4. A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle

❖ Les sulfamides (**32**) ont été synthétisés selon une procédure standard par la condensation d'isocyanate de chlorosulfonyle, de tertio-butanol et d'amine primaire ou secondaire correspondante, dans le dichlorométhane à 0°C en présence la triéthylamine. La réaction est suivie par une déprotection³⁶⁵ du groupement Boc en milieu aqueux à 100°C. La réaction d'acylation des sulfamides avec le lactate d'éthyle en présence d'un catalyseur SnCl_4 , a été réalisée par Bouchareb et *al.*³⁶⁶ Les nouveaux analogues des *N*-acyl-sulfamides ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma I.5).

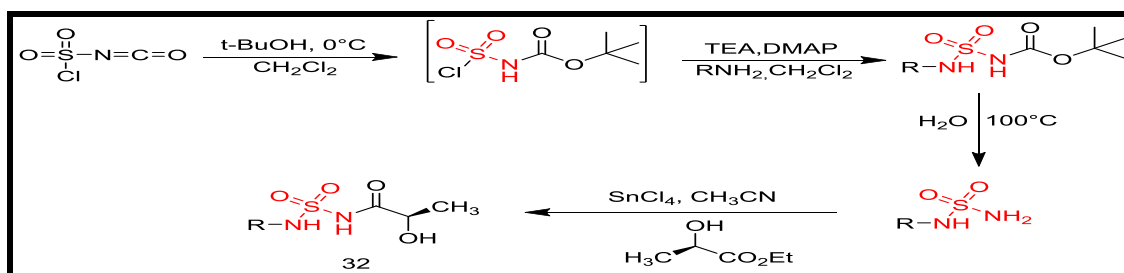


Schéma I.5: Synthèse de sulfamides et *N*-acylsulfamides à partir de l'ICS.

❖ Les carbamate-sulfamides (**34**) ont une activité biochimique contre la polymérase du VHC génotype 1 et ont été synthétisées à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle. Le traitement de l'ICS par une grande variété d'alcools primaires, conduit aux chlorures de

³⁶⁴ S. Tortoioli, S. Bacchi, C. Tortoreto, J. B. Strachan, A. Perboni, *Tetrahedron. Lett.* **2012**, 53, 1878.

³⁶⁵ Z. Cheraïet, S. Ouarna, J. Zoubir, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Inter. J. Chem.* **2012**, 4, 3, 73- 79.

³⁶⁶ F. Bouchareb, W. Boufas, H. Cheloufi, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, 189, 587.

sulfamoyle (**33**) qui réagit avec l'aniline thiadiazine³⁶⁷ afin de produire les carbamate-sulfamides (**34**) (Schéma I.6).

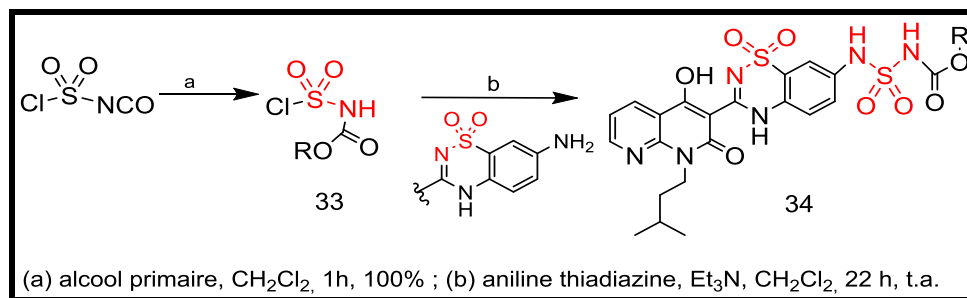


Schéma I.6: Synthèse des analogues des carbamate sulfamides.

I. 3. Aperçu bibliographique sur l'activité thérapeutique des cyclosulfamides (1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde)

Peu de cyclosulfamides (sulfamides cycliques) ont été décrits dans la littérature. En général, les dioxydes de thiadiazolidines (cyclosulfamides) sont des hétérocycles constitués de deux atomes d'azote séparés par deux méthylènes substitués par une fonction ou pas.

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde. L'introduction de ce motif dans les structures hétérocycliques peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et pharmacologiques.

Le 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde est utilisé comme inhibiteur de la protéase du VIH-1³⁶⁸ et de la sérine protéase.³⁶⁹ Ses dérivés sont montrés en tant qu'antidépresseurs^{370 371} réagissant comme diurétiques par inhibition de l'anhydrase carbonique.

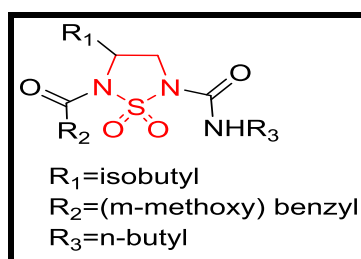


Figure I.7: Structure des inhibiteurs de la sérine protéase.

³⁶⁷ T. W. Rockway, R. Zhang, D. Liu, D. A. Betebner, K. F. McDaniel, Beno, D. Montgomery, D. Jiang, W. W. Masse, S. Kati, W. M. Middleton, T. Molla, A. Maring, C. J. Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3833.

³⁶⁸ Q. Yang, Y. Li, D. Dou, X. Gan, S. Mohan, C. S. Groutas, L. E. Stevenson, Z. Lai, K. R. Allistons, J. Zhong, T. D. William, W. C. Groutas, *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, 475, 115.

³⁶⁹ D. Dou, S. R. Mandadapu, K. R. Alliston, Y. Kim, K. O. Chang, W. C. Groutasa, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 59.

³⁷⁰ D. Giannotti, V. Giannotti, P. Sbraci, V. Pastellini, G. Volterra, F. Borsini, A. Lecci, A. Meli, P. Dapporto, P. Paoli, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

³⁷¹ A. Goldstein, L. Aronow, S. M. Kalman, *Principles of Drug Action Pharmacology.* **1968**, 786.

Le cyclosulfamide (**35**) qui montre une inhibition importante de norovirus a été préparé par Dou et *al.*,³⁷² tandis que les sulfamides cycliques substitués (**36**) sont utilisés comme inhibiteurs potentiels des enzymes protéolytiques d'élastase humaine de leucocyte³⁷³ (**Figure I.8**).

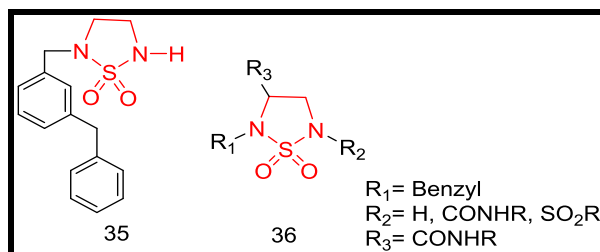


Figure I.8: Structures des cyclosulfamides inhibiteurs enzymatiques.

I. 4. Synthèse de dérivés de 1,2,5- thiadiazolidin-1,1-dioxyde

Plusieurs méthodes de synthèse des sulfamides cycliques (1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde) ont été décrites dans la littérature.

I. 4. 1. A partir d'éthyle diamine

❖ Les 1,1-dioxyde de thiadiazolidines (**38**) sont les premiers cyclosulfamides à cinq chaînons qui ont été décrits par Nara et *al.*³⁷⁴ en 1964 et utilisés comme plastifiants. Leur méthode de synthèse consiste à faire réagir le sulfamide sur l'éthyldiamine par chauffage dans le DMF.

❖ Un an après, Ciaperoni et *al.*³⁷⁵ entreprennent la synthèse des mêmes composés en modifiant légèrement les conditions opératoires dans lesquelles le sulfamide (**37**) et l'éthyldiamine sont chauffés dans le DMSO (**Schéma I.7**).

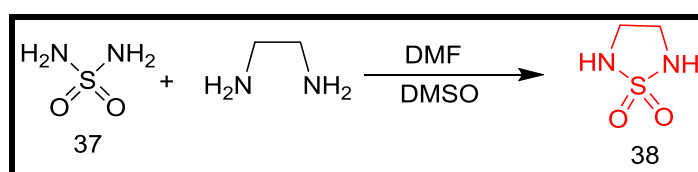


Schéma I.7: Synthèse des cyclosulfamides à partir d'éthyldiamine.

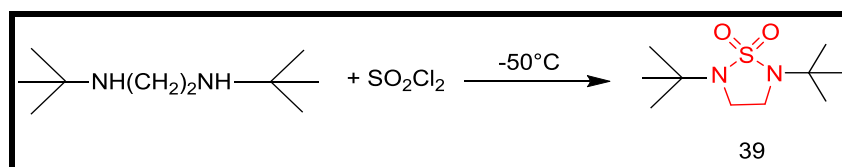
❖ Treize ans après, Preiss³⁷⁶ fait réagir le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) sur le *N*, *N*'-(ditert-butyl) éthylenediamine à -50°C pour obtenir les dioxydes de thiadiazolidines N_2 et N_5 substitués (**39**) (**Schéma I.8**), mais avec des rendements ne dépassant pas 16% dans les conditions optimales.

³⁷² D. Dou, S. R. Mandadapu, K. R. Alliston, Y. Kim, K. O. Chang, W. C. Groutasa, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 59.

³⁷³ J. Zhong, X. Gan, L. Wei, K. R. Alliston, W. C. Groutas, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 589.

³⁷⁴ K. Nara, H. Hiyama, O. Manabe, *Chem. Abstr.* **1964**, 67, 21919.

³⁷⁵ A. Ciaperoni, A. Vandi, G. B. Stea, B. Minasso, *Chim. Ind.* **1965**, 47, 1200.

Schéma I.8: Synthèse de dethiadiazolidines-*N, N'*-substitués.

I. 4. 2. A partir d'unhalogénoalcool

La nucléophilie de l'azote carbamique des carboxylsulfamides (**40**) a été mise à profit dans une alkylation régéospécifique par un halogénoalcool dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, puis en milieu basique dans le DMSO fournit le cyclosulfamide (**41**) (Schéma I.9).

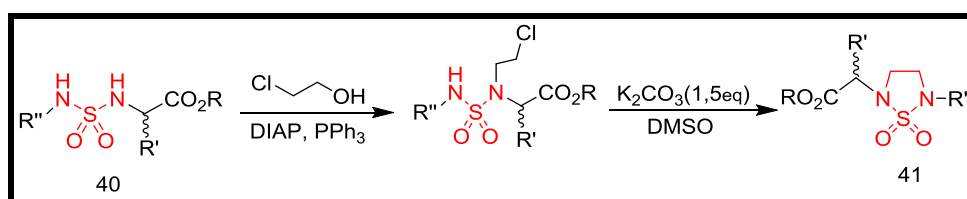


Schéma I.9: Synthèse de quelques dérivés dethiadiazolidines-1,1-dioxyde.

I. 4. 4. A partir d'une aziridine

Un simple chauffage d'un sulfamoyl-aziridine (**42**) dans le DMSO avec un excès de benzylamine donne directement le cyclosulfamide (**43**)³⁷⁷ (Schéma I.10).

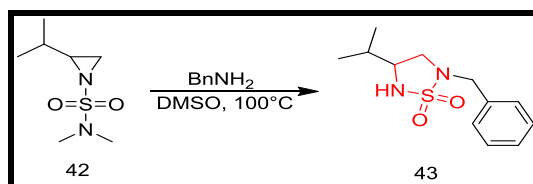


Schéma I.10: Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidines-1,1-dioxyde à partir d'aziridine.

Conclusion

Ce chapitre est consacré à une mise au point bibliographique sur les sulfamides/sulfonamides et les cyclosulfamides en exposant l'essentiel de leurs propriétés pharmacologiques où l'insertion du motif sulfamide ou sulfonamide dans des structures cycliques et linéaires lui confère une grande importance sur le plan chimique et biologique.

En outre, nous avons fait une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des sulfamides, sulfonamides et cyclosulfamides modifiées décrites dans la littérature ainsi que leurs réactivités.

³⁷⁶ M. Preiss, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1915.

³⁷⁷ F. Fabien, L. Gérald, V. D. L. Arie, M. Jean, D. Georges, *Tetrahedron. Asymmetry.* **2010**, 21, 2361.

CHAPITRE II

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Présentation de notre étude

Après une brève description des différents dérivés de sulfamide, de leurs propriétés biologiques et de leurs diverses voies de synthèse décrites dans la littérature, notre but sera le développement d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates/ sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates dans les conditions de la chimie verte.

Dans la continuité de notre recherche précédente portant sur la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates possédant le motif quinoléine ou quinolone, nous avons cherché à combiner les différents caractères de ces molécules basées sur la présence d'un motif phosphonate quinoléique et comportant le groupement sulfamide ou sulfonamide pour essayer de découvrir de nouveaux agents à intérêt biologique. Nous avons utilisé une méthode simple, efficace et peu coûteuse pour la synthèse de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates (**6a-n**) et cyclosulfamidophosphonates (**7a-d**), afin d'évaluer leurs propriétés antibactériennes et antifongiques.

Notre travail qui concerne la synthèse d' α -aminophosphonates à motif sulfamide *via* la réaction de Kabachnik- Fields, sera détaillé dans cette partie.

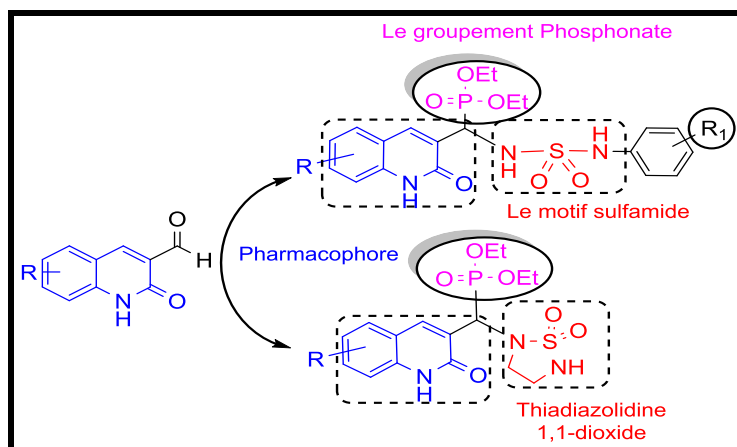


Schéma II.1: Synthèse des nouveaux composés sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates.

Pour arriver à effectuer la réaction de Kabachnik-Fields dans un milieu respectueux de l'environnement et dans les meilleures conditions possibles (rendements et temps réduits), nous avons choisi d'essayer le même protocole utilisé dans la première partie (Partie 01, Chapitre II) en utilisant les effets sonores et un liquide ionique comme catalyseur pour la synthèse de nouveaux dérivés de sulfamide/sulfonamide contenant le motif phosphonate.

La synthèse a été réalisée en deux étapes successives, dont la première est la synthèse des sulfamides et sulfonamides. Quant à la deuxième étape, le sulfamide/sulfonamide est synthétisé dans une réaction à trois composants pour former les α -sulfamidophosphonates attendus.

II.1. Préparation de sulfamides et sulfonamides

II.1.1. Synthèse des *N*-carboxysulfamides

La synthèse de ces précurseurs nécessite une séquence réactionnelle à trois étapes. Tout d'abord, on commence par la formation des carboxysulfamides en deux réactions successives (carbamoylation et sulfamoylation), *via* l'aménagement fonctionnel de l'ICS selon la méthode de Dhar et *al.*^{378 379} Ce réactif est à la base de l'insertion du groupement sulfonyle, suivie d'une réaction de déprotection du groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) pour aboutir aux sulfamides correspondants comme le montre le schéma réactionnel **II.2**.

➤ La première étape consiste à préparer le carbamate de chlorosulfonyle, en faisant réagir le tertio-butanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle à 0°C dans le dichlorométhane anhydre. Dans notre cas, nous avons choisi l'alcool *tert*io-butyle pour former l'intermédiaire (**48**) contenant un groupement Boc facile à déprotéger par la suite.

La deuxième étape de sulfamoylation est ensuite réalisée par l'addition d'une amine aromatique ou bien par addition du 2-chloroéthylamine chlorhydrate sur le carbamate de chlorosulfonyle préparé précédemment en présence de triéthylamine à 0 °C, pour former le carboxysulfamide *N*-Boc protégé (**49a**) et le carboxysulfamide dérivé du 2-chloroéthylamine (**49b**).

➤ Après traitement par l'acide et cristallisation dans l'éther di-éthylique, le carboxysulfamide est obtenu sous forme de poudre avec des rendements élevés.

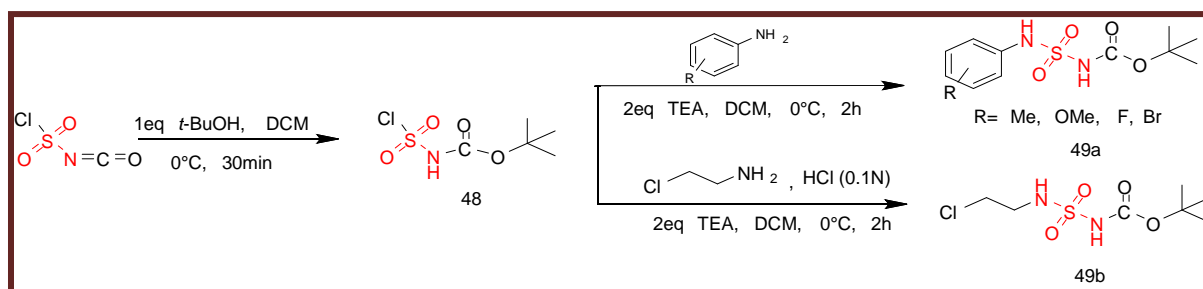


Schéma II.2 : Synthèse de *N*-carboxysulfamides.

³⁷⁸ D. N. Dhar, K. S. K. Murthy, *Synthesis*. **1986**, 437.

³⁷⁹ (a) G. Dewynter, J. L. Montero, *C-r. Acad. Sci. Paris. Ser II*. **1992**, 315, 1675. (b) M. Abdaoui, G. Dewynter, J. L. Montero, *Tetrahedron. Lett.* **1996**, 37, 5695.

La dernière étape consiste à déprotéger le groupement protecteur *tert*-butyloxycarbone (Boc), différentes voies de protection/déprotection dans l'eau ont fait l'objet de plusieurs travaux réalisés par *Cheraïet et al.*³⁸⁰ qui semblent aisées en comparaison avec les méthodes classiques. La déprotection de tous les carboxysulfamides préparés est effectuée facilement dans l'eau, la réaction étant portée à reflux pendant 2h.

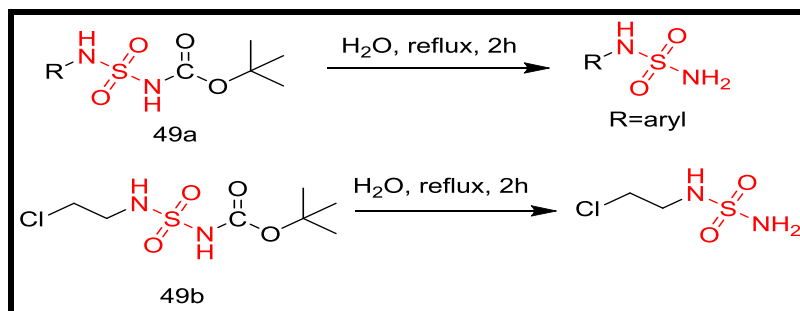


Schéma II.3: Déprotection de N-Boc dans l'eau.

II.2. Synthèse des sulfamidophosphonates 6a-n et cyclosulfamidophosphonates 7a-d

Vu les résultats satisfaisants obtenus et la grande efficacité de notre méthode de synthèse utilisée dans la première partie de cette thèse, nous avons alors pu mettre en évidence une méthode « one pot » simple pour préparer une autre série de dérivés sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates **6a-n** et cyclosulfamidophosphonates **7a-d**, avec de très bons rendements, en mettant en jeu divers sulfamides et sulfonamides différemment substitués par des groupements électro-donneurs (4-OMe, 4-Me) et électro-attracteurs (4-Br, 4-F) avec des quinoléines et des quinolones substitués.

Une série de dix-huit nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates **6a-n** et de cyclosulfamidophosphonates **7a-d** (1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde) possédant le motif quinoléine ou quinolone a été synthétisée sous irradiation à ultrasons.

Nous rapportons dans cette étude une synthèse « one-pot » d' α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates **6a-n** par condensation de quinoléine / quinolone carbaldéhyde, sulfonamide / sulfamide et triéthylphosphite (1 mmol) catalysée par le liquide ionique [TEAA] sans solvant et sous irradiation ultrasonique. Cette méthode est facile, rapide, one-pot, efficace et convient également à la synthèse de cyclosulfamidophosphonates **7a-d** en faisant réagir le *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide avec divers quinoléines et quinolones substitués (Schéma II.4). La cyclisation intramoléculaire «*in situ*»

³⁸⁰ Z. Cheraïet, S. Ouarna, J. Zoubir, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Int. J. Chem.* **2012**, 4, 3.

est réalisée dans les mêmes conditions pour former le cycle 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde dans un temps très court et dans des conditions respectueuses de l'environnement et les produits recherchés sont obtenus avec de bons rendements compris entre 75 et 95%. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau II.1**.

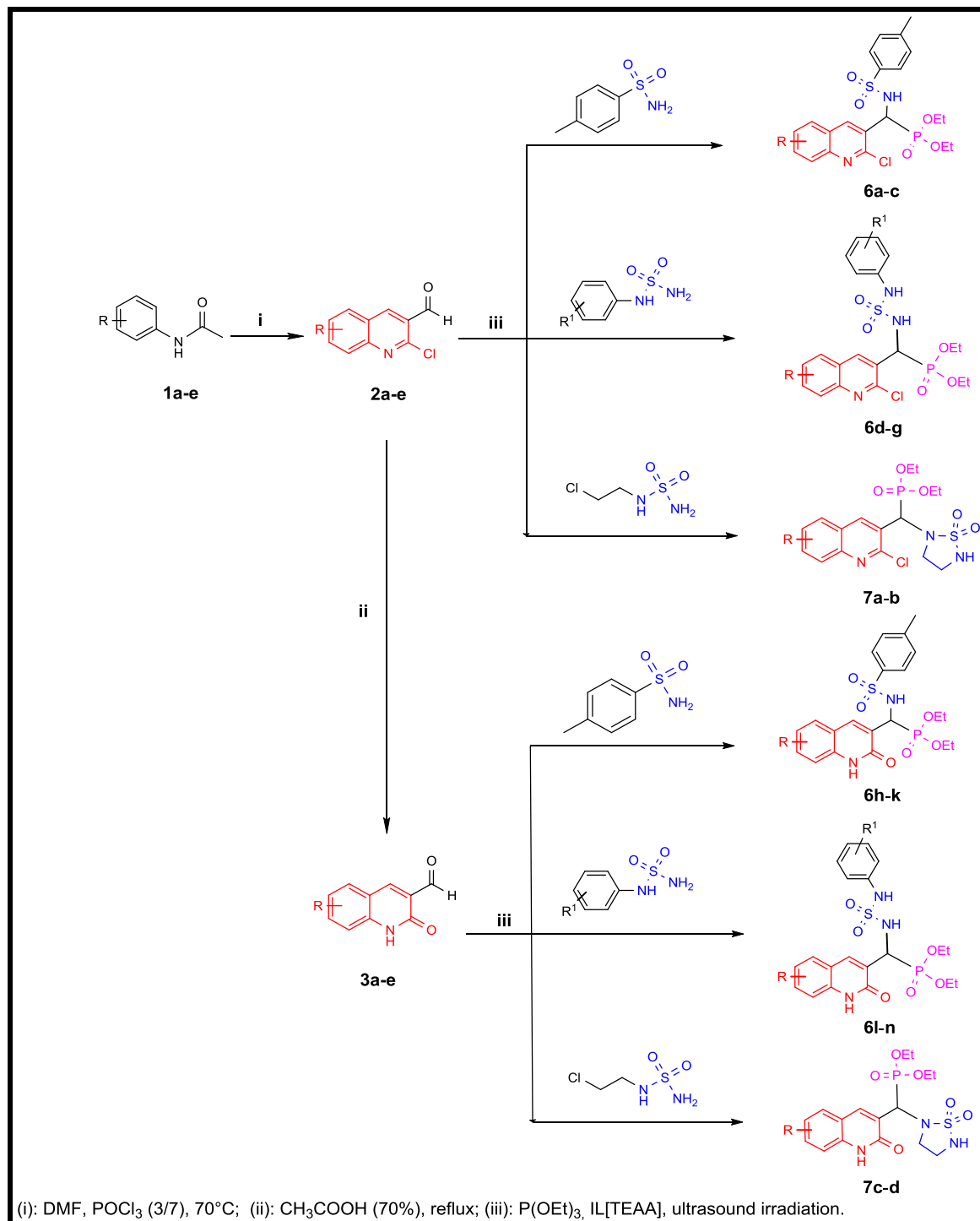
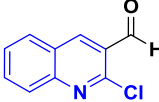
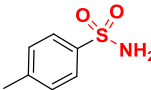
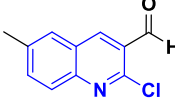
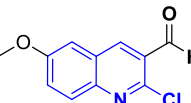
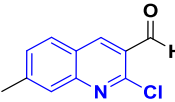
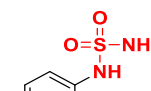
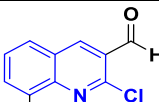
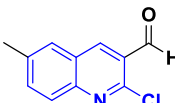
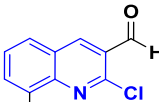
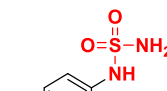
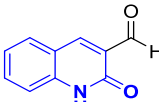
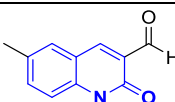
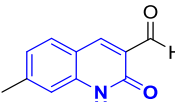
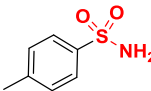
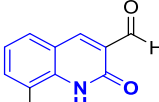
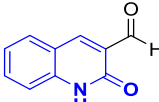
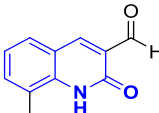
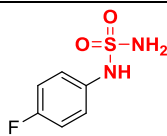
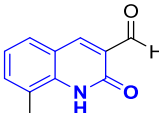

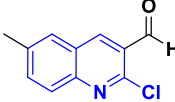
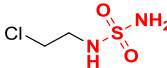
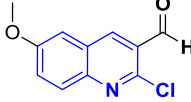
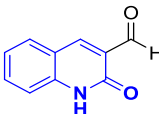
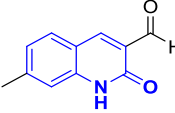


Schéma II.4: Synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate et cyclosulfamidophosphonate assistée par ultrason.

Tableau II.1: Synthèse des composés 6a-n et 7a-d assistée par ultrasons.^[a]

Entrée	Aldéhyde	Sulfonamide/Sulfamide	Temps (min)	Rendement(%) ^b
6a			10	82
6b			13	79
6c			9	85
6d			8	88
6e			15	76
6f			14	87
6g			9	84
6h			7	90
6i			13	92
6j			10	78
6k			12	84
6l			8	95

6m			11	90
6n			14	86
7a			15	79
7b			16	75
7c			12	81
7d			14	86

[a] Conditions: aldéhyde (1 mmol), amine (1 mmol), triéthylphosphite (1 mmol), *LI*, 40 kHz.

II.3. Mécanisme réactionnel général proposé

Pour la synthèse des molécules α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates et cyclosulfamidophosphonates visées par ce travail, nous avons appliqué la réaction à trois composants de Kabachnik-Fields. Le mécanisme probable pour cette réaction est proposé dans le **schéma II.5**. Les effets sonores de l'ultrason et l'implosion violente des bulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale, de très haute pression. Ce qui génère une vibration des molécules dans le milieu réactionnel et qui rend le groupement carbonyle de l'aldéhyde, des quinoléines et des quinolones plus sensible aux attaques nucléophiles par l'amine de sulfamide suivie d'une déshydratation pour former l'imine, qui va être attaquée par le doublet libre de l'atome du phosphore après l'ajout du phosphite pour fournir les α -sulfamidophosphonates et les α -sulfonamidophosphonates. Les dérivés de *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide ont subi une cyclisation intramoléculaire pour accéder aux cyclosulfamidophosphonates. Le liquide ionique (TEAA), qui joue le rôle aussi bien d'un solvant que d'un catalyseur dans cette synthèse, active le carbonyle et rend les quinoléines et les quinolones plus aptes à l'attaque nucléophile par l'amine des sulfamides, et

contribue aussi de manière significative à la cyclisation « *in situ* » pour former le cycle 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde.

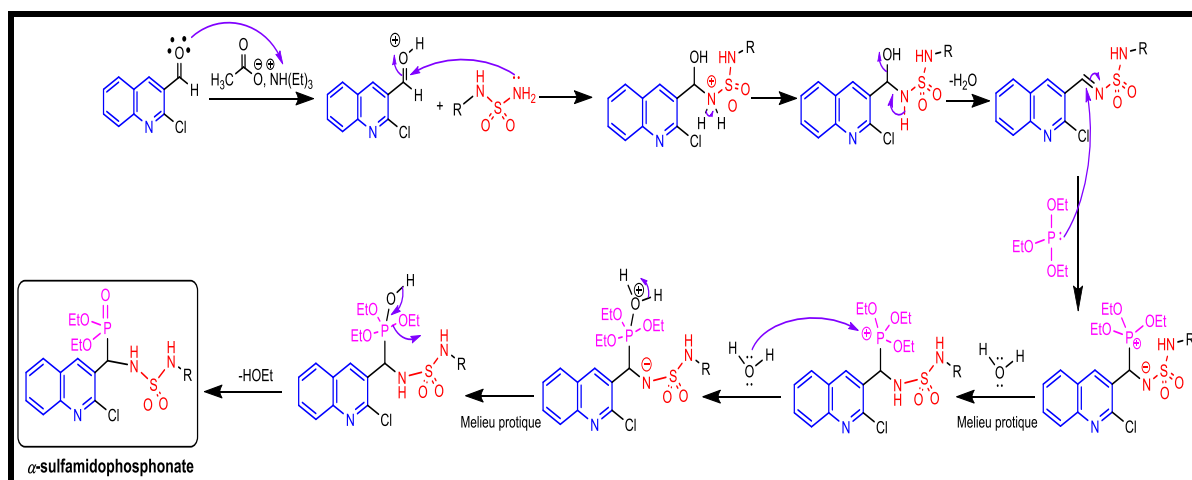


Schéma II.5: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des α -sulfamidophosphonates.

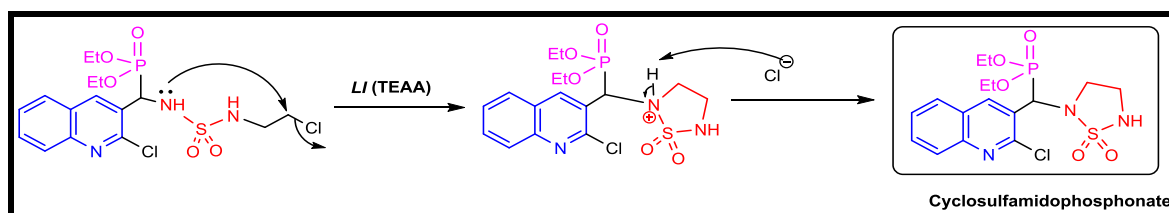


Schéma II.6: Mécanisme réactionnel proposé pour la cyclisation et la formation des cyclosulfamidophosphonates.

II.4. Étude spectrale

L'identification des structures des nouveaux composés α -sulfamidophosphonates /sulfonamidophosphonates **6a-n** et cyclosulfamidophosphonates **7a-d** a été réalisée par plusieurs techniques d'analyses spectroscopiques usuelles : RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , RMN 2D HSQC, HMBC et les analyses élémentaires.

Spectroscopie RMN ^1H : les spectres de RMN ^1H ont montré quatre principaux types de signaux pour chaque produit ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, P^*CHN , N-H et Ar-H). L'introduction du groupement phosphonate est confirmé par la présence de deux triplets entre 1,09-1,48 ppm et de deux multiplets entre 2,81 - 4,52 ppm représentant respectivement les protons de CH_3 et CH_2 , attribués aux deux groupes méthoxy du groupement phosphonate, et la présence d'un doublet caractéristique du proton lié au carbone asymétrique P^*CHN entre 4,9-5,6 ppm, confirme la condensation du sulfonamide/ sulfamide avec l'aldéhyde de la quinoléine / quinolone. D'autre part, le pic des protons N-H est apparu sous forme de deux bandes larges, entre 3-11 ppm uniquement pour les composés **6d-g** et **6l-n**, qui ont dans leurs structures deux fonctions NH du groupement sulfamide ($\text{NH-SO}_2\text{-NH}$), contrairement aux composés **6a-c** et

6h-k qui ont un seul proton NH de la fonction sulfonamide (NH-SO₂-R). Alors que la cyclisation intramoléculaire et la formation du cycle 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde pour donner les composés **5a-e** est également confirmée par l'absence du deuxième pic NH et la présence d'un seul singulet large à 3–5 ppm. Ces composés ont révélé un singulet à 2,80-3,2 ppm qui est attribué aux protons du méthylène 2NCH₂ de l'hétérocycle thiadiazolidine selon les travaux de la littérature.³⁸¹ Cependant, le dernier type de protons de cycles aromatiques est situé entre $\delta = 6,2-8$ ppm.

Spectroscopie RMN ¹³C : Le spectre RMN ¹³C de tous les composés a été caractérisé par la présence de nouveaux signaux caractéristiques aux atomes de carbone du groupement phosphonate (PO-CH₂-CH₃) sous forme d'un doublet liés au couplage du carbone avec le phosphore (couplages J_{C-P}) qui apparaissent entre 16 ppm et 55 ppm et le pic de carbone asymétrique P*CH sous forme de doublet avec une grande constante de couplage ($J_{C-P}=150$ Hz) entre 52-55 ppm. Tandis que, l'apparition de pics entre 41 et 45 ppm caractéristiques aux deux groupements méthylène, confirme la formation du cycle 1,2,5-thiadiazolidine. De plus, la présence des signaux caractéristiques des atomes de carbone du cycle aromatique qui varient dans l'intervalle $\delta = 113-130$ ppm, et la fonction carbonyle (CO) des composés contenant le motif quinolone est apparu à 162-168 ppm.

Spectroscopie RMN ³¹P : les structures ont été confirmées grâce à la présence d'un signal vers 20-24 ppm, suite à la présence d'atome de phosphore (P).

Spectroscopie RMN 2D HSQC et HMBC : l'attribution relative du proton-carbone a été déterminée par une série d'expériences de RMN 2D, HSQC et HMBC (400 MHz). Le spectre HSQC en mode 2D confirme les corrélations vicinales (corrélation C-H 1-2) et le mode HMBC indique les corrélations C-H 1-3.

En outre, les analyses élémentaires confirment les structures de tous les composés synthétisés. Toutes ces analyses spectroscopiques confirment l'obtention des dérivés α -sulfamidophosphonates **6a-n** et cyclosulfamidophosphonates **7a-d** visés dans cette étude.

II.5. Partie expérimentale

II.5.1. Préparation de carboxysulfamides

❖ Mode opératoire général

a) Carbamoylation

³⁸¹ S. Hessainia, F. Bouchareb, H. Cheloufi, M. Berredjem, N. Aouf, *Rasayan. J. Chem.* **2013**, 6,175, 48.

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans du CH_2Cl_2 anhydre placée dans un bicol immergé dans un bain de glace, une quantité équimolaire de *tertio*-butanol dissoute dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium sous argon. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demie- heure à la même température.

b) Sulfamoylation

La solution de carbamate de chlorosulfonyle, issue de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte sur une quantité équivalente d'une amine primaire ou secondaire dans du CH_2Cl_2 anhydre et placée dans un ballon bicol immergé dans un bain de glace. Deux équivalents de TEA dans le même solvant sont ajoutés en même temps que le carbamate dans le ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par ccm. Les produits sont révélés à la ninhydrine après chauffage. Le ballon est retiré du bain et abandonné sous agitation à température ambiante. La réaction est terminée au bout de 2 heures.

c) Traitement

La solution est diluée dans le dichlorométhane (50 mL), lavée avec une solution d'HCl (0,1N) jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le produit issu de cette réaction est recueilli directement par une simple recristallisation dans l'éther di-éthylique.

II.5.2. Déprotection des carboxylsulfamides

❖ Mode opératoire général

On introduit (0.5g, 1mmol) du sulfonamide/sulfamide *N*-protégé dans un ballon de 100 mL contenant 10 mL d'eau distillée. Le ballon est muni d'un réfrigérant, la température du milieu réactionnel est fixée à 100 °C. L'évolution de la réaction est suivie par ccm. La phase organique est extraite trois fois par l'acétate d'éthyle, et séchée sur Na_2SO_4 , après filtration le solvant est évaporé sous pression réduite. La majorité des produits sont obtenus avec une grande pureté.

II.5.3. Synthèse et caractérisations physico-chimiques des molécules α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates 6a-n et cyclosulfamidophosphonates 7a-d

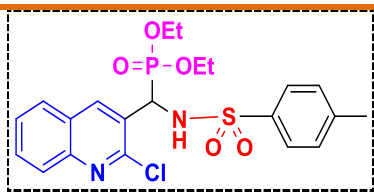
❖ Mode opératoire général

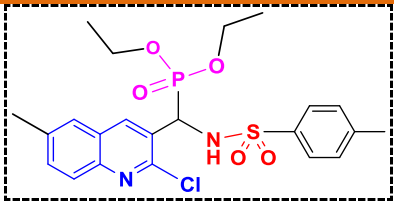
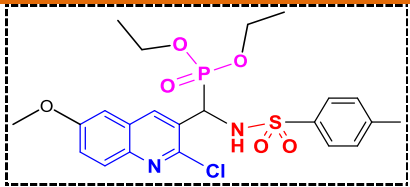
Dans un ballon de 10 ml, nous introduisons un mélange d'aldéhydes (0.1g, 1 mmol), d'amine (0.15g, 1 mmol) et de tri-éthyle phosphite (0.2ml, 1 mmol) en présence de 1ml de liquide ionique [TEAA] comme catalyseur et solvant sous irradiation à ultrason. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince en utilisant du DCM/MeOH (7:3) comme éluant. Après l'ajout de l'eau distillée, le produit est isolé par filtration sous vide et est purifié par recristallisation dans (DCM/éther diéthylique) pour obtenir les α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates **6a-n** et les cyclosulfamidophosphonates **7a-d** avec d'excellents rendements.

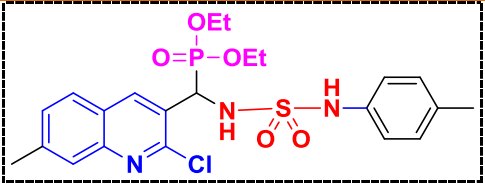
les produits synthétisés présentent des rapports frontaux R_f de polarités différentes, les points de diffusions sont en bonne concordance avec les structures des molécules déterminées par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P , HSQC, HMBC. Le rendement de la synthèse est très appréciable et il varie entre 75 et 95 %.

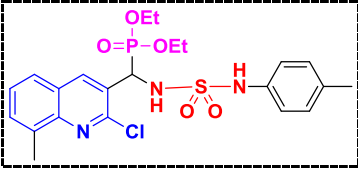
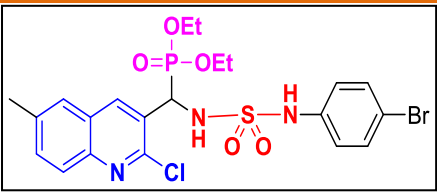
Les principaux paramètres physico-chimiques et les structures de toutes les molécules synthétisées sont regroupés dans le tableau **II.2**.

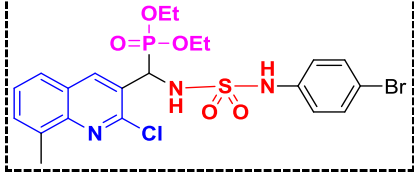
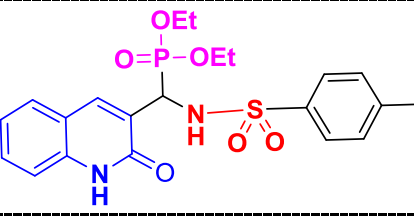
Tableau II.2: Les caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

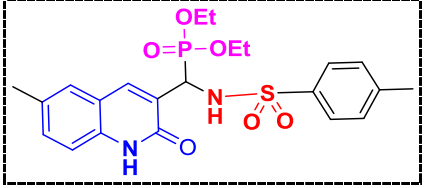
Entrée	Structure	Propriétés physiques
	 <p style="text-align: center;"><i>Diethyl((2-chloroquinolin-3-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₁H₂₄ClN₂O₅PS</p> <p>PM=482.92 g/mol</p> <p>T.fus = 162-163 °C</p> <p>Rdt = 82 %.</p> <p>R_f= 0.51 ;Éluant : DMC/MeOH (7/3)</p> <p>Aspect : solide blanc</p>
6a	<p>RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) : δ=11.82 (s, 1H, NH), 8.02 (d, J= 3.6 Hz, 1HAr), 7.83 (dd, J_{ortho}= 8.9, J_{metha}= 2.8 Hz, 2HAr), 7.66 – 7.53 (m, 1HAr), 7.60 (td, J_{ortho} = 8.8, J_{metha}= 2.3 Hz, 1HAr), 7.50 (td, J_{ortho} = 7.9, J_{metha}= 1.5 Hz, 1HAr), 7.38 (d, J = 8.3, 1HAr), 7.27 (s, 1HAr), 7.22 (td, J_{ortho} = 7.5, J_{metha}= 2.1 Hz, 1HAr), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1HAr), 4.79 (d $J_{\text{H-P}}$= 26.8 Hz, 1H, P*CH), 4.34-4.15 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.13 – 2.84 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.40 (s, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃-Ar), 1.32 (t, J = 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.22 (t, J = 7.2Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl₃) : δ=163.10, 143.32, 139.46, 139.28, 139.21, 137.52, 130.86, 129.61(2CH), 128.20, 127.28, 126.39(2CH), 123.13, 119.85 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.7 Hz), 67.51 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 161.6 Hz), 63.48 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.0 Hz), 63.31 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.2 Hz), 45.52, 21.47, 16.48 ppm.</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl₃) : δ = 21.10 ppm.</p>	

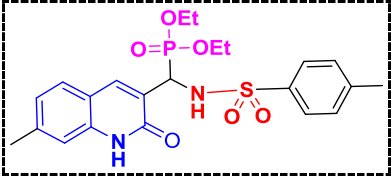
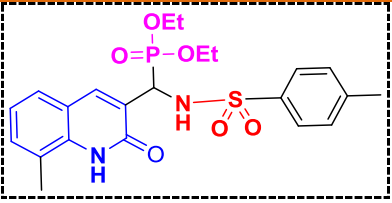
	Anal. Calcd. For C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₅ PS (482,92): C, 52.23; H, 5.01; Cl, 7.34; N, 5.80; O, 16.57; P, 6.41; S, 6.64 %; Found: C, 52.41; H, 5.10; Cl, 7.30; N, 5.81; O, 16.62; P, 6.25; S, 6.48 %.	
	 <p><i>Diethyl((2-chloro-6-methylquinolin-3-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₂H₂₆ClN₂O₅PS PM= 496,94g/mol T.fus = 175-176 °C Rdt = 79 %. R_f= 0.58 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc</p>
6b	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ=9.85(s, 1H, NH), 7.82 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1HAr), 7.35 – 7.29 (m, 1HAr), 7.70 – 7.62 (m, 1HAr), 7.60 (td, <i>J</i>_{ortho} = 8.8, <i>J</i>_{meta} = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (td, <i>J</i>_{ortho} = 7.9, <i>J</i>_{meta} = 1.5 Hz, 1HAr), 7.38 (d, <i>J</i>_{ortho} = 8.3, 1HAr), 6.81 – 6.69 (m, 2HAr), 6.53 – 6.43 (m, 1HAr), 6.24 – 6.14 (m, 2HAr), 4.95 (d <i>J</i>_{H-P} = 26.0 Hz, 1H, P*CH), 4.47 (dq, <i>J</i> = 7.8, 7.0, 1.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.97 – 2.72 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.17 (s, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H, CH₃-Ar), 1.66 (s, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H, CH₃-Ar), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ=146.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz), 145.01, 140.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 137.18 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz), 134.20, 134.38, 128.35, 127.52, 126.62, 125.75, 124.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz), 120.48, 119.27, 114.79 (dd, <i>J</i> = 5040.7, 1836.3 Hz), 111.95, 65.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 63.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz), 51.07 (d, <i>J</i> = 158.6 Hz), 21.42, 21.35, 16.54 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz), 16.05 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz)ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) : δ= 23.04 ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₄ClN₂O₅PS (496,94): C, 53.17; H, 5.27; Cl, 7.13; N, 5.64; O, 16.10; P, 6.23; S, 6.45%; Found: C, 53.20; H, 5.32; Cl, 7.08; N, 5.60; O, 16.05; P, 6.19; S, 6.39 %.</p>	
	 <p><i>Diethyl((2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₂H₂₆ClN₂O₆PS PM= 512.94 g/mol T.fus = 159-160 °C Rdt = 85 %. R_f= 0.61 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc.</p>
6c	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ = 10.15 (s, 1H, NH), 7.85 (d, <i>J</i>_{H-P} = 3.2 Hz, 1HAr), 7.52 (d, <i>J</i>_{ortho} = 9.1 Hz, 1HAr), 6.83 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 7.6, <i>J</i>_{meta} = 1.2 Hz, 1HAr), 6.79 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 9.1, <i>J</i>_{meta} = 1.2 Hz, 1HAr), 6.73 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.0, <i>J</i>_{meta} = 1.2Hz, 1HAr), 6.68 (td, <i>J</i>_{ortho} = 8.0,</p>	

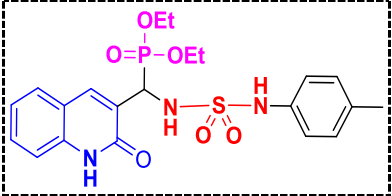
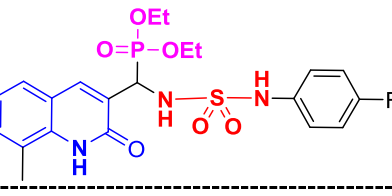
	<p>$J_{\text{metha}} = 1.2\text{Hz}$, 1HAr), 6.54 (td, $J_{\text{ortho}} = 7.6$, $J_{\text{metha}} = 1.2\text{Hz}$, 1HAr), 5.72 (d, $J_{\text{H-P}} = 26.5$ Hz, 1H, P*CHN), 4.55 – 4.43 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.01 – 3.69(m, 2H, OCH₂CH₃), 2.74 (s, 3H, OCH₃-Ar), 2.10(s, 3H, CH₃-Ar), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.09 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : $\delta = 157.43$, 147.36 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz), 144.93, 142.76 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz), 135.86 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.0$ Hz), 134.16 (d, $J = 17.7$ Hz), 128.83, 128.58, 128.19 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz), 124.05, 120.54, 119.14, 114.58, 111.41, 103.01, 65.15 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.8$ Hz), 64.01 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz), 55.22, 51.05 (d, $J_{\text{C-P}} = 158.8$ Hz), 22.36, 16.52 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 16.07 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.21$ ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₂H₂₆ClN₂O₆PS (512,94): C, 51.52; H, 5.11; Cl, 6.91; N, 5.46; O, 18.71; P, 6.04; S, 6.25 %; Found: C, 51.71; H, 5.25; Cl, 6.86; N, 5.41; O, 18.76; P, 6.02; S, 6.21%.</p>	
6d	<div style="text-align: center;">  <p><i>Diethyl ((2-chloro-7-methylquinolin-3-yl)((N-(p-tolyl)sulfamoyl) amino) methyl) phosphonate</i></p> </div> <p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 9.57$(s, 1H, NH), 8.86 (dd, $J_{\text{H-P}} = 11.3$, $J = 6.9$ Hz, 1H, NH), 8.26 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1HAr), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1HAr), 7.47 (dd, $J_{\text{ortho}} = 11.8$, $J_{\text{metha}} = 4.8$ Hz, 1HAr), 7.42 (dd, $J = 8.8$, 1.7 Hz, 1HAr), 6.66 (d, $J_{\text{ortho}} = 10.1$ Hz, 2HAr), 6.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 2HAr), 5.20 (dd, $J_{\text{H-P}} = 25.5$, $J = 11.5$ Hz, 1H, P*CH), 4.18 – 3.58 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.80 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : $\delta = 149.19$, 146.79, 141.48, 141.35, 138.84, 135.63, 135.66, 131.25 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.6$ Hz), 128.91, 128.90, 127.51 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 124.81, 124.84, 124.87, 117.88, 117.85, 63.89, 63.09, 21.84, 20.32, 16.64 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz), 16.36 (d, $J = 5.7$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) : $\delta = 18.72$ ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₂H₂₇ClN₃O₅PS (511.96): C, 51.61; H, 5.32; Cl, 6.92; N, 8.21; O, 15.63; P, 6.05; S, 6.26 %; Found: C, 51.74; H, 5.45; Cl, 6.90; N, 8.26; O, 15.68; P, 6.07; S, 6.22 %.</p>	<p>FB: C₂₂H₂₇ClN₃O₅PS PM= 511.96 g/mol T.fus = 170-171 °C Rdt = 88 %. R_f= 0.66/Eluant : DMC/MeOH (7/3). Aspect : solide blanc.</p>

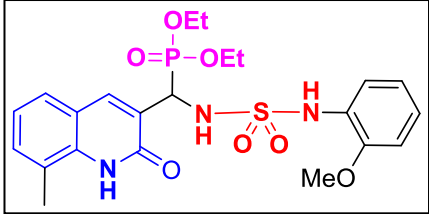
	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-8-methylquinolin-3-yl)((N-(p-tolyl)sulfamoyl)amino)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₂H₂₇ClN₃O₅PS PM= 511.96g/mol T.fus = 182-183 °C Rdt = 88%. R_f= 0.66 /Eluant :DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc.</p>
6e	<p>RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ=8.90(s, 1H, NH), 8.57 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1HAr), 7.94 (dd, <i>J</i>_{ortho}= 8.2, <i>J</i>_{metha}=1.5Hz, 1HAr), 7.68 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 7.1, <i>J</i>_{metha}= 1.1 Hz, 1HAr), 7.64 – 7.39 (m, 1HAr), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.4 Hz, 1HAr), 6.49 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.6, <i>J</i>_{metha}= 1.1 Hz, 2HAr), 5.41 (dd, <i>J</i>_{H-P} = 22.3, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H, P*CH), 5.23 (d, <i>J</i>= 12.1, 1H, NH), 4.03 – 3.77 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.78 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) : δ=149.19, 146.79, 141.48, 141.35, 138.84, 135.63, 135.66, 131.25 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.6 Hz), 128.91, 128.90, 127.51 (d, <i>J</i>_{C-P} = 3.3 Hz), 124.81, 124.84, 124.87, 117.88, 117.85, 63.89, 63.09, 21.84, 20.32, 16.64 (d, <i>J</i>_{C-P} = 8.8 Hz), 16.36 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆) : δ =20.00 ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₂H₂₇ClN₃O₅PS (511.96): C, 51.61; H, 5.32; Cl, 6.92; N, 8.21; O, 15.63; P, 6.05; S, 6.26 %; Found: C, 51.69; H, 5.40; Cl, 6.94; N, 8.24; O, 15.65; P, 6.04; S, 6.27 %.</p>	
6f	 <p><i>diethyl (((N-(4-bromophenyl)sulfamoyl)amino)(2-chloro-6-methylquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₁H₂₄BrClN₃O₅PS PM= 576.83 g/mol T.fus = 143-144 °C Rdt = 87 %. R_f= 0.62 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide marron</p>
<p>RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ= 8.33 (d, <i>J</i>_{H-P} = 3.1 Hz, 1HAr), 7.61 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.0, <i>J</i>_{metha}=1.2 Hz, 1HAr), 7.58 (m, 1HAr), 7.47 – 7.38 (m, 2HAr) 7.29 (s, 1H, NH), 7.20 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.2, <i>J</i>_{metha}=2.1 Hz, 2HAr), 6.55 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.2, <i>J</i>_{metha}=2.1 Hz, 2HAr), 5.45 (d, <i>J</i>_{H-P} = 24.6 Hz, 1H, P*CH), 5.28 (s, 1H, NH), 4.30 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.10 – 3.72 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.78 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.30 (t, <i>J</i> =7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : δ= 150.10 (d, <i>J</i>_{C-P} = 6.2 Hz), 148.22 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.6 Hz),</p>		

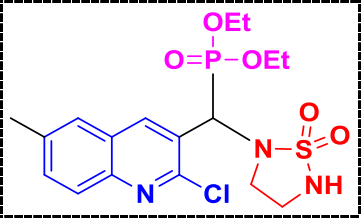
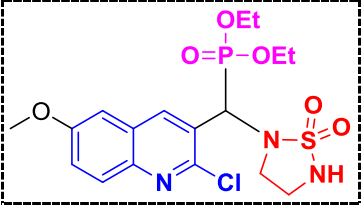
	<p>146.15, 145.56, 139.06, 138.15, 135.21, 134.09 (2CHAR), 132.25, 129.93 (d, $J_{C-P} = 1.1$ Hz), 127.19, 127.72 (d, $J_{C-P} = 3$ Hz), 126.03, 125.85, 117.22 (2CHAR), 110.98, 63.82 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 63.25 (d, $J_{C-P} = 7.5$ Hz), 52.34 (d, $J_{C-P} = 155$ Hz), 20.02, 16.58 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 16.09 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.02$ ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For $C_{21}H_{24}BrClN_3O_5PS$ (576.83): C, 43.73; H, 4.19; Br, 13.85; Cl, 6.15; N, 7.28; O, 13.87; P, 5.37; S, 5.56 %; Found: C, 43.88; H, 4.26; Br, 13.89; Cl, 6.19; N, 7.35; O, 13.94; P, 5.35; S, 5.58 %.</p>	
	 <p><i>Diethyl(((N-(4-bromophenyl)sulfamoyl)amino)(2-chloro-8-methylquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB = $C_{21}H_{24}BrClN_3O_5PS$ PM = 576.83 g/mol T.fus = 149-150 °C Rdt = 84 %. R_f = 0.58 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide marron.</p>
6g	<p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.30$ (d, $J_{H-P} = 3.2$ Hz, 1HAr), 7.58 (dd, $J_{ortho} = 8.8$, $J_{meta} = 1.1$ Hz, 1HAr), 7.54 (m, 1HAr), 7.44 – 7.34 (m, 2HAr) 7.26 (s, 1H, NH), 7.18 (dd, $J_{ortho} = 8.8$, $J_{meta} = 2.9$ Hz, 2HAr), 6.52 (dd, $J_{ortho} = 8.8$, $J_{meta} = 2.4$ Hz, 2HAr), 5.40 (d, $J_{H-P} = 24.5$ Hz, 1H, P*CH), 5.24 (s, 1H, NH), 4.26 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.06 – 3.66 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.76 (s, 3H, CH_3-Ar), 1.36 (td, $J = 7.0$, $J_{H-P} = 0.6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.08 (td, $J = 7.0$, $J_{H-P} = 0.6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.</p> <p>RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 149.03$ (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 146.48 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz), 144.58, 144.44, 137.86, 137.81, 136.52 (d, $J_{C-P} = 1.5$ Hz), 132.17 (2CHAR), 131.91, 130.90 (d, $J_{C-P} = 1.5$ Hz), 128.07 (d, $J_{C-P} = 2.2$ Hz), 127.32 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz), 127.13, 125.70, 115.31 (2CHAR), 110.76, 63.91 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 63.65 (d, $J_{C-P} = 7.7$ Hz), 52.01 (d, $J_{C-P} = 153.3$ Hz), 17.71, 16.47 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 16.15 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.12$ ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For $C_{21}H_{24}BrClN_3O_5PS$ (576.83): C, 43.73; H, 4.19; Br, 13.85; Cl, 6.15; N, 7.28; O, 13.87; P, 5.37; S, 5.56 %; Found: C, 43.62; H, 4.28; Br, 13.80; Cl, 6.20; N, 7.32; O, 13.92; P, 5.38; S, 5.55 %.</p>	
6h	 <p><i>Diethyl(((4-methylphenyl)sulfonamido)(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB: $C_{21}H_{25}N_2O_6PS$. PM = 464.47 g/mol T.fus = 190-191 °C Rdt = 90 %. R_f = 0.51 / Eluant : DMC/MeOH (7/3).</p>

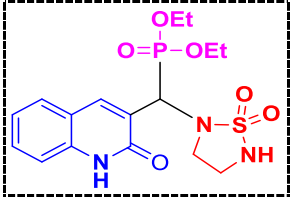
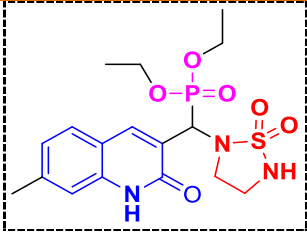
		<p>Aspect : solide blanc.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, Chloroform-d₆): δ=11.90 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J_{\text{H-P}} = 3.9$ Hz, 1HAr), 7.73 (td, $J_{\text{ortho}} = 7.5, 6.9, J_{\text{metha}} = 1.7$ Hz, 2HAr), 7.50 (td, $J_{\text{ortho}} = 8.3, 7.2, J_{\text{metha}} = 1.2$ Hz, 2HAr), 7.36 (td, $J = 10.0, J_{\text{metha}} = 2.1$ Hz, 2HAr), 7.28 (d, $J_{\text{metha}} = 2.3$ Hz, 1HAr), 7.19 (td, $J_{\text{ortho}} = 8.1, 7.4, J_{\text{metha}} = 1.2$ Hz, 1HAr), 6.20 (dd, $J_{\text{H-P}} = 14.0, J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 5.33 (dd, $J_{\text{H-P}} = 13.4, J = 6.2$ Hz, 1H), 4.40 – 3.99 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 161.15 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 142.28, 141.91, 138.47 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz), 138.02 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz), 131.17, 130.73, 129.72, 128.38, 126.09, 122.43, 119.47 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 115.39, 63.16 (d, $J_{\text{C-P}} = 165.4$ Hz), 62.79 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz), 62.61 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 21.34, 16.81 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 16.72 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 21.54 ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅N₂O₆PS (264.12): C, 54.30; H, 5.43; N, 6.03; O, 20.67; P, 6.67; S, 6.90 %; Found: C, 54.35; H, 5.46; N, 6.01; O, 20.70; P, 6.65; S, 6.92 %.</p>
6i	<div style="text-align: center;">  </div> <p><i>Diethyl((6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((4-methylphenyl) sulfonamido)methyl) phosphonate</i></p>	<p>FB: C₂₂H₂₇N₂O₆PS. PM=478.50 g/mol T.fus = 171-172 °C Rdt = 87%. R_f = 0.48 /Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide marron.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ=11.84 (s, 1H, NH), 7.99 (d, $J_{\text{H-P}} = 3.5$ Hz, 1HAr), 7.65 (dd, $J_{\text{ortho}} = 8.9$Hz, 2HAr), 7.32 – 7.15 (m, 3HAr), 6.88 (d, $J_{\text{ortho}} = 8.3$ Hz, 2HAr), 5.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, NH), 5.24 (dd, $J = 25.1, 12.2$ Hz, 1H, P*CH), 4.49 – 4.49 – 3.85 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.98 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ=162.23 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz), 143.41, 139.73, 137.36, 135.62, 132.45, 132.26, 129.13(2CHAr), 127.50, 127.28 (2CHAr), 124.51, 119.45 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz), 115.38, 76.69, 64.35 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 63.69 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 63.25 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 21.01, 20.79, 16.47 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 16.27 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ=21.30 ppm.</p> <p>Calcd. For C₂₂H₂₇N₂O₆PS (478.50): C, 55.22; H, 5.69; N, 5.85; O, 20.06; P, 6.47; S, 6.70 %; Found: C, 55.31; H, 5.75; N, 5.88; O, 20.15; P, 6.48; S, 6.72 %.</p>

	 <p><i>Diethyl((7-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₂H₂₇N₂O₆PS. PM=478.50 g/mol T.fus = 169-170 °C Rdt = 78%. R_f= 0.51 / Eluant : DMC/MeOH (7/3). Aspect : solide jaune.</p>
6j	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 11.92 (s, 1H, NH), 8.05 (d, <i>J</i>_{H-P} = 3.3 Hz, 1HAr), 7.67 (dd, <i>J</i>_{ortho} = 8.1 Hz, 2HAr), 7.59 (d, <i>J</i>_{ortho} = 10.8 Hz, 1HAr), 7.12 (s, 1HAr), 6.95 (d, <i>J</i>_{ortho} = 8.2 Hz, 1HAr), 6.89 (d, <i>J</i>_{ortho} = 8.1 Hz, 2H), 5.84 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, NH), 5.32 (dd, <i>J</i>_{H-P} = 24.7, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, P*CH), 4.40 – 4.49 – 4.22 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.49 – 3.78 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.97 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ= 162.56 (d, <i>J</i>_{C-P} = 3.7 Hz), 143.30, 141.72, 140.23 – 139.32 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.5 Hz), 137.82, 137.56, 129.16 (2CHAR), 127.80, 127.23 (2CHAR), 126.34, 124.41, 123.38, 115.42, 64.36 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz), 63.74 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.3 Hz), 50.37 (d, <i>J</i>_{C-P} = 158.8 Hz), 21.78, 20.99, 16.49 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.5 Hz), 16.27 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.5 Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 19.22 ppm. Anal. Calcd. For C₂₂H₂₇N₂O₆PS (478,50): C, 55.22; H, 5.69; N, 5.85; O, 20.06; P, 6.47; S, 6.70 %; Found: C, 55.28; H, 5.70; N, 5.86; O, 20.08; P, 6.46; S, 6.71 %.</p>	
6k	 <p><i>Diethyl((8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₂H₂₇N₂O₆PS. PM= 478.50 g/mol T.fus = 186-187 °C Rdt = 84 %. R_f= 0.42 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 10.34 (s, 1H, NH), 7.74 (d, <i>J</i>_{H-P} = 3.4 Hz, 1HAr), 7.68 (d, <i>J</i>_{ortho} = 7.1 Hz, 2HAr), 7.47 (d, <i>J</i>_{ortho} = 9.7 Hz, 1HAr), 7.47 (s, 1H, NH), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1HAr), 7.24 (d, <i>J</i>_{ortho} = 7.7 Hz, 1HAr), 7.05 (d, <i>J</i>_{ortho} = 7.7 Hz, 1HAr), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2HAr), 5.84 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz), 5.24 (dd, <i>J</i>_{H-P} = 25.7 Hz, 1H, P*CH), 4.28 (dq, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.18 – 3.97 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.99 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ= 161.93 (d, <i>J</i>_{C-P} = 3.7 Hz), 143.27, 140.40 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz), 137.53, 136.09 (d, <i>J</i>_{C-P} = 1.8 Hz), 131.97, 129.15 (2CHAR), 127.30 (2CHAR), 126.33,</p>

	<p>124.60, 123.10, 122.45, 119.41 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz), 64.22 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 63.59 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 50.45 (d, $J_{C-P} = 157.4$ Hz), 21.00, 16.90, 16.46 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 16.30 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.89$ ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For $C_{22}H_{27}N_2O_6PS$ (478,50): C, 55.22; H, 5.69; N, 5.85; O, 20.06; P, 6.47; S, 6.70 %; Found: C, 55.29; H, 5.72; N, 5.87; O, 20.09; P, 6.48; S, 6.73 %.</p>
6l	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;">  <p style="text-align: center;"><i>Diethyl ((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)((N-(p-tolyl)sulfamoyl)amino)methyl)phosphonate</i></p> </div> <div style="width: 35%; border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;"> <p>FB= $C_{21}H_{26}N_3O_6PS$</p> <p>PM= 479.49 g/mol</p> <p>T.fus = 194-195 °C</p> <p>Rdt = 95 %.</p> <p>R_f = 0.41 /</p> <p>Eluant : DMC/MeOH (7/3)</p> <p>Aspect : solide blanc</p> </div> </div> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.26$(s, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 3.9$ Hz, 1HAr), 7.76 (s, 1H, NH), 7.45 (t, $J_{ortho} = 7.1$ Hz, 1HAr), 7.37 (d, $J_{ortho} = 8.2$ Hz, 2HAr), 7.17 (t, $J_{ortho} = 8.4$ Hz, 1HAr), 7.08 (d, $J_{ortho} = 8.4$ Hz, 2HAr), 6.91 (d, $J_{ortho} = 8.4$ Hz, 1HAr), 6.60 (d, $J_{ortho} = 8.6$ Hz, 1HAr), 5.49 (d, $J_{H-P} = 27.8$ Hz, 1H, P*CH), 4.88 (s, 1H, NH), 4.36 – 3.75(m, 4H, OCH_2CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3-Ar), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.</p> <p>RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 168.62, 138.31, 137.64, 135.48, 133.85, 130.58, 129.82, 129.39$ (2CH), 128.18, 122.78, 120.17(2CH), 115.41, 113.79, 63.78 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 63.42 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 48.44 (d, $J = 154.4$ Hz), 20.84, 16.43 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 16.21 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ^{31}P (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.57$ ppm..</p> <p>Anal. Calcd. For $C_{22}H_{27}ClN_3O_5PS$ (479.49): C, 52.60; H, 5.47; N, 8.76; O, 20.02; P, 6.46; S, 6.69 %; Found: C, 52.66; H, 5.50; N, 8.77; O, 20.06; P, 6.42; S, 6.66 %.</p>
6m	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;">  <p style="text-align: center;"><i>Diethyl (((N-(4-fluorophenyl)sulfamoyl)amino)(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p> </div> <div style="width: 35%; border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;"> <p>FB: $C_{21}H_{25}FN_3O_6PS$.</p> <p>PM= 497.48 g/mol</p> <p>T.fus = 188-189 °C</p> <p>Rdt = 90 %.</p> <p>R_f = 0.41 / Eluant : DMC/MeOH (7/3)</p> <p>Aspect : solide blanc.</p> </div> </div> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.77$ (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 1HAr), 7.69(d, $J = 11.9$ Hz), 7.45 (d, $J_{ortho} = 7.5$ Hz, 1HAr), 7.35 (d, $J_{ortho} = 7.3$ Hz, 2HAr), 7.28 (s, 1H, NH), 7.14 (t, $J_{ortho} = 7.5$ Hz, 1HAr), 6.93 (ddd, $J_{ortho} = 9.3, 3.1, 1.6$ Hz, 1HAr), 6.01 (s, 1H,</p>

	<p>NH),), 5.40 (d, $J_{\text{H-P}} = 25.8$ Hz, 1H, P*CH), 4.27 – 4.04(m, 4H, OCH₂CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : $\delta = 175.49, 162.81$ (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz), 139.84 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 136.03 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz), 132.10, 127.22 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.5$ Hz), 126.41(2CH), 123.76, 122.84 (2CH), 121.54 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.7$ Hz), 119.89 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz), 115.38, 115.16, 66.65 (d, $J_{\text{C-P}} = 161.4$ Hz), 63.67 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 61.84 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz), 17.01, 16.28 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz), 16.09 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) : $\delta = 21.09$ ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₅FN₃O₆PS (497,48): C, 50.70; H, 5.07; F, 3.82; N, 8.45; O, 19.30; P, 6.23; S, 6.44 %; Found: C, 50.77; H, 5.12; F, 3.81; N, 8.44; O, 19.34; P, 6.22; S, 6.43 %.</p>
6n	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;">  <p style="text-align: center;"><i>Diethyl (((N-(2-methoxyphenyl)sulfamoyl)amino)(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate</i></p> </div> <div style="width: 35%;"> <p>FB: C₂₂H₂₈N₃O₇PS</p> <p>PM: 509.51 g/mol</p> <p>T.fus = 193-194 °C</p> <p>Rdt = 86 %.</p> <p>R_f = 0.44 /Eluant : DMC/MeOH (7/3)</p> <p>Aspect: solide marron.</p> </div> </div>
	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 10.05$ (s, 1H, NH), 8.00 (d, $J = 3.8$ Hz, 1HAr), 7.39(d, $J_{\text{ortho}} = 7.8$ Hz, 1HAr), 7.30 (d, $J_{\text{ortho}} = 7.3$ Hz, 1HAr), 7.26 (s, 1H, NH), 7.08 (t, $J_{\text{ortho}} = 7.6$ Hz, 1HAr), 6.81 – 6.69 (m, 2HAr), 6.65 (td, $J_{\text{ortho}} = 7.6, J_{\text{metha}} = 1.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J_{\text{ortho}} = 7.6, J_{\text{metha}} = 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H, NH), 7.14 (t, $J_{\text{ortho}} = 7.5$ Hz, 1HAr), 6.93 (ddd, $J_{\text{ortho}} = 9.3, 3.1, 1.6$ Hz, 1HAr), 5.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH),), 5.44 (d, $J_{\text{H-P}} = 19.0, J = 7.6$ Hz, 1H, P*CH), 4.31–3.96 (m, 4H, OCH₂CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃-Ar), 2.52 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) : $\delta = 162.38$ (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz), 147.31, 138.66 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz), 136.23 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.8$ Hz), 135.76 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz), 131.69, 128.62 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz), 126.48, 122.84, 122.32, 121.22, 119.79 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 117.77, 110.96, 109.62, 63.60 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 63.24 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 55.50, 47.60 (d, $J_{\text{C-P}} = 154.1$ Hz), 16.78, 16.43 (d, $J = 5.9$ Hz), 16.30 (d, $J = 5.9$ Hz) ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) : $\delta = 22.51$ ppm..</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₂H₂₈N₃O₇PS (509.51): C, 51.86; H, 5.54; N, 8.25; O, 21.98; P, 6.08; S, 6.29 %; Found: C, 51.87; H, 5.56; N, 8.24; O, 21.99; P, 6.07; S, 6.28 %.</p>

7a	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-6-methylquinolin-3-yl)(1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₇H₂₃ClN₃O₅PS PM= 447.08 g/mol T.fus = 142-143 °C Rdt = 89%. R_f= 0.54 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc.</p>
<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1HAr), 7.87 (s, 1HAr), 7.54 (d, <i>J</i>_{ortho} = 7.6 Hz, 2HAr), 5.67 (d, <i>J</i>_{H-P} = 12.7 Hz, 1H, P*CH), 4.30 – 3.79 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.83 (s, 1H, NH), 2.49 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.40 (s, 4H, NCH₂-CH₂), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ= 148.23 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz), 145.64 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.2 Hz), 137.75 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.5 Hz), 137.18, 132.93, 129.84, 127.79, 127.24 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.9 Hz), 126.69, 67.01 (d, <i>J</i>_{C-P} = 162.5 Hz), 63.83 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.3 Hz), 63.61 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.3 Hz), 45.44, 43.42, 21.53, 16.40, 16.35 ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 20.41 ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₂₁H₂₄ClN₂O₅PS (496,94): C, 45.59; H, 5.18; Cl, 7.92; N, 9.38; O, 17.86; P, 6.92; S, 7.16 %; Found: C, 45.59; H, 5.18; Cl, 7.92; N, 9.38; O, 17.86; P, 6.92; S, 7.16 %.</p>		
7b	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)(1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)methyl)phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₇H₂₃ClN₃O₆PS PM= 463.87 g/mol T.fus = 134-135 °C Rdt = 79 %. R_f= 0.44 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect: solide marron.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ= 8.85 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1HAr), 7.82 (s, 1HAr), 7.62 (d, <i>J</i>_{ortho} = 7.6 Hz, 2HAr), 5.65 (d, <i>J</i>_{H-P} = 12.6 Hz, 1H, P*CH), 4.42 – 3.84 (m, 4H, OCH₂CH₃), 3.06 (s, 1H, NH), 2.41 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.38 (s, 4H, NCH₂-CH₂), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ= 149.14 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.1 Hz), 146.32 (d, <i>J</i>_{C-P} = 2.4 Hz), 138.02 (d, <i>J</i>_{C-P} = 5.1 Hz), 136.58, 133.45, 129.34, 126.89, 126.01, 125.15, 66.22 (d, <i>J</i>_{C-P} = 161.2 Hz), 63.77 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.1 Hz), 63.65 (d, <i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz), 44.69, 42.11, 22.03, 16.75, 16.66 ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ= 20.41 ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₁₇H₂₃ClN₃O₆PS (463,87): C, 44.02; H, 5.00; Cl, 7.64; N, 9.06; O, 20.69;</p>

	P, 6.68; S, 6.91 %; Found: C, 44.02; H, 5.00; Cl, 7.64; N, 9.06; O, 20.69; P, 6.68; S, 6.91%.
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>Diethyl((1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl) phosphonate</i></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>FB= C₁₆H₂₂N₃O₆PS PM= 415.40 g/mol T.fus = 126-127 °C Rdt = 81 %. R_f= 0.42 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc.</p> </div> </div>
7c	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 12.22 (s, 1H, NH), 8.07 (d, J= 3.7 Hz, 1HAr), 7.57 (dd, J_{ortho}= 7.9, J_{meta}= 2.2 Hz, 1HAr), 7.48 (ddd, J_{ortho} = 9.5, 7.7, J_{meta}= 2.4Hz., 1HAr), 7.39 (d, J_{ortho} = 7.7 Hz, 1HAr), 7.26 – 7.16 (m, 1HAr), 5.82 (s, 1H, NH), 5.67 (d, J_{H-P} = 12.6 Hz, 1H, P*CH), 4.34 – 4.04 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.04 (s, 4H, NCH₂-CH₂N), 1.30 (t, J = 7.5Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ= 163.18 (d, J_{C-P} = 4.4 Hz), 139.25 (d, J_{C-P} = 7.0 Hz), 137.56, 130.75, 128.20 (d, J_{C-P} = 11.7 Hz), 127.68 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz) 123.02, 119.88 (d, J_{C-P} = 2.9 Hz), 115.86, 66.20 (d, J_{C-P} = 163.2 Hz), 63.54 (d, J_{C-P} = 7.0 Hz), 63.42 (d, J_{C-P} = 7.3 Hz), 45.17, 21.91, 16.43, 16.37ppm.</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ= 21.35 ppm.</p> <p>Anal. Calcd. For C₁₆H₂₂N₃O₆PS (415,40): C, 46.26; H, 5.34; N, 10.12; O, 23.11; P, 7.46; S, 7.72 %; Found: C, 46.28; H, 5.35; N, 10.12; O, 23.13; P, 7.45; S, 7.71 %.</p>
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>Diethyl((1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)(7-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl) phosphonate</i></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>FB: C₁₇H₂₄N₃O₆PS PM= 429.43 g/mol T.fus = 149-150 °C Rdt = 86 %. R_f = 0.40 / Eluant : DMC/MeOH (7/3) Aspect : solide blanc</p> </div> </div>
7d	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11.39 (s, 1H, NH), 7.96 (d, J= 3.7 Hz, 1HAr), 7.48 (d, J_{ortho}= 8.1Hz, 1HAr), 7.13 (s, 1HAr), 7.06 (dd, J_{ortho} = 8.1, J_{meta}= 1.7 Hz, 1HAr), 5.31 (d, J_{H-P} = 12.8 Hz, 1H, P*CH), 4.38 – 3.84 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.62 (s, 1H, NH), 2.46 (s, 4H, NCH₂-CH₂N), 2.07 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.29 (t, J = 7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃)ppm.</p> <p>RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ= 163.32, 141.90, 139.21, 139.14, 137.54, 128.04, 125.74, 124.84, 115.50, 67.87 (d, J = 161.0 Hz), 63.44 (d, J = 7.0 Hz), 63.25 (d, J = 7.0</p>

Hz), 45.37, 21.75, 16.47 (d, $J = 1.8$ Hz), 16.41 (d, $J = 1.8$ Hz)ppm.

RMN ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 21.14$ ppm.

Anal. Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$ (415,40): C, 47.55; H, 5.63; N, 9.79; O, 22.35; P, 7.21; S, 7.47%; Found: C, 47.58; H, 5.66; N, 9.78; O, 22.37; P, 7.20; S, 7.46%.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu développer la synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates **6a-n** et cyclosulfamidophosphonates **7a-d** possédant le motif quinoléine ou quinolone à partir des sulfamides et sulfonamides différemment substitués, qui ont tendance à avoir une grande importance dans plusieurs domaines (médical, agricole, etc...). La préparation des sulfonamides et des sulfamides utilisés comme précurseurs de synthèse a été réalisée en trois étapes successives : carbamoylation, sulfamoylation et déprotection.

Nous avons utilisé une méthode aisée et performante pour la préparation des sulfamidophosphonates **6a-n**, dans des conditions de la chimie verte et très respectueuse de l'environnement, en appliquant la réaction de Kabachnik-Fields, sous l'action de liquide ionique avec les irradiations ultrasonores. Ainsi, nous avons pu synthétiser des cyclosulfamidophosphonates **7a-d** avec une réaction « one-pot » dans les mêmes conditions que précédemment par cyclisation intramoléculaire « *in situ* » pour aboutir à l'hétérocycle 1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxyde. Ces hétérocycles sont préparés en une seule étape à partir de *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide sous irradiation ultrasonore.

Les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , RMN 2D HSQC, HMBC et les analyses élémentaires ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces composés.

CHAPITRE III

EVALUATION BIOLOGIQUE

Introduction

Un antibiotique est une substance antibactérienne produite par des micro-organismes (champignons et bactéries) ou de synthèse chimique capable d'inhiber la multiplication ou détruire les micro-organismes.³⁸² Les antibiotiques ont permis de sauver des millions de vie humaine, néanmoins l'apparition des premières résistances à la pénicilline a alerté la communauté scientifique.³⁸³ La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, c'est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal.³⁸⁴

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause des maladies les plus fatales et des épidémies les plus répandues. De nombreux antibiotiques sont développés pour les traiter, cependant leur utilisation abusive est à l'origine de l'apparition de la multi-résistance bactérienne. Ainsi, de nombreuses infections, comme la pneumonie, la tuberculose et d'autres, sont devenues plus difficiles à traiter face à la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés pour les combattre. La résistance aux antibiotiques est à l'origine d'hospitalisations prolongées et entraîne une augmentation des dépenses médicales et de la mortalité.³⁸⁵ Pour cela, la synthèse chimique de nouvelles molécules continue à ce jour à produire de nouveaux agents antibactériens qui peuvent contribuer à la lutte contre la crise des antibiotiques. C'est une véritable révolution en thérapeutique puisque, tour à tour, les maladies infectieuses les plus dangereuses sont maîtrisées, vaincues par les antibiotiques.³⁸⁶

Ces dernières années, plusieurs bactéries ont développé des résistances envers des antibiotiques utilisés pour le traitement des différentes affections chez l'homme.

Chaque année, un à trois antibiotiques sont retirés des pharmacies à cause de leurs effets secondaires et de l'apparition des maladies qui, avant, étaient rares. Ces situations ont motivé les scientifiques à chercher de nouvelles substances antibactériennes à partir de sources multiples telles que la synthèse de nouvelles molécules et l'étude de leur activité antibactérienne.³⁸⁷

³⁸² F. Z. Akçam, D. Karaslan, M. Doğan, G. Yaylı, *Med. Sci. Monit.* **2006**, 12, 2, 81-85.

³⁸³ (a) Roy, P. H. *Méd.Scie.* **1997**, 8, 15. (b) S. Schwarz, E. Chaslus-Dancla. *Veteri. Resea.* **2001**, 32, 201.

³⁸⁴ S. J. Projan, P. A. Bradford, *Curr. Opin.Microbiol.* **2007**, 10, 441-446.

³⁸⁵ N. S. El-Gohary, M. I. Shaaban, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 131, 255-262.

³⁸⁶ P. A. Masters, T. A. O'Bryan, J. Zurlo, D. Q. Miller, N. Joshi, *Arch. Intern. Med.* **2003**, 163, 402, 410.

³⁸⁷ S. Alven, B. Aderibigbe, *Molecules.* **2019**, 24, 3601.

Les sulfamides sont connus depuis longtemps comme des molécules bactériostatiques³⁸⁸ qui agissent sur la synthèse bactérienne de l'acide folique. Récemment, plusieurs modifications structurales de sulfamides ont été envisagées dans le but d'améliorer leurs activités antibactériennes.³⁸⁹ L'évolution rapide des bactéries pathogènes vers la multi résistance aux antibiotiques a réduit l'efficacité de ces derniers et touche en grande partie les sulfamides. Ainsi, la mise en évidence de nouvelles molécules est indispensable afin de limiter cette progression et lutter de façon efficace contre les agents infectieux qui ne cessent pas d'évoluer.³⁹⁰ C'est pour cela que l'objectif de notre travail est l'évaluation *in vitro*, de l'activité antibactérienne et antifongique de tous les nouveaux α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates **6a-n** et cyclosulafamidophosphonates **7a-d** synthétisés au cours de la deuxième partie de ce manuscrit.

III.1. Définition de quelques souches bactériennes

Les bactéries peuvent être divisées en deux groupes (Gram positif et Gram négatif) basées sur la différence de la structure de la composition chimique de la paroi cellulaire. Parmi les Grams positifs, une espèce *Staphylococcus aureus* tient une place très importante dans les infections communautaires et nosocomiales, leurs parois possèdent une couche unique homogène d'un peptidoglycane (appelée aussi muréine) qui repose sur la membrane plasmique, les deux constituent la paroi cellulaire. Alors que pour les Grams négatifs, leurs parois sont beaucoup plus complexes et constituées d'une couche fine de peptidoglycane qui repose sur la membrane plasmique entourée par une membrane externe, par exemple: les espèces *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*.

➤ *Escherichia coli*

Cette espèce appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. C'est un coccobacille, Gram-négatif et mobile (ciliature peritriche). C'est une bactérie aérobie ou anaérobie facultative, catalase positif et oxydase négatif. Elle fermente le glucose et le lactose avec production de gaz. C'est une bactérie indicatrice de contamination fécale des eaux potables et des aliments. Nous avons choisi de tester nos produits sur *E. coli* parce qu'elle est l'agent pathogène le plus fréquemment impliqué dans les infections humaines, d'origines bactériennes. Elle est plus

³⁸⁸ M. P. Anthony, J. N. Burrows, S. Duparc, J. J. Moehrle, T. N. C. Wells, *J. Malaria*. **2012**, 11, 316.

³⁸⁹ M. Krátký, J. Vinšová, M. Volková, V. Buchta, F. Trejtnar, J. Stolaříková, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 433-440. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.060.

³⁹⁰ P. Forgacs, N. L. Wengenack, L. Hall, S. K. Zimmerman, M. L. Silverman, G. D. Roberts, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2009**, 53, 4789, 4793.

fréquemment impliquée dans les infections urinaires, elle peut aussi provoquer des diarrhées par des mécanismes très divers.

➤ *Staphylococcus aureus*

Cette espèce appartient à la famille des *Staphylococcaceae*. L'espèce *S. aureus* est l'une des espèces redoutées du genre *Staphylococcus*. Ces cellules sont des coques regroupées en amas (grappes de raisin). Ce sont des Gram positif, immobiles, anaérobies facultatives, non exigeantes. C'est une bactérie productrice de l'enzyme coagulase, et d'un ensemble de toxines responsables des symptômes cliniques observés lors des infections invasives, des toxicoses et des formes mixtes causées par cette espèce.

➤ *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram-négatif, mobile, aérobie et non capsulé. Cette bactérie est un agent pathogène et opportuniste actif qui se caractérise par la pigmentation bleue verte de ses colonies et possède une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques tels que l'ampicilline, céphalothine, triméthoprime et l'acide nalidixique. Elle provoque des infections nosocomiales, sous forme d'infections urinaires, des plaies et de l'appareil respiratoire.

➤ *Micrococcus luteus*

Le *Micrococcus luteus* est une bactérie à Gram positif qu'on retrouve sur la peau, dans la bouche et les voies respiratoires supérieures des mammifères, y compris de l'homme. C'est l'espèce de micrococcus la plus courante et elle peut persister jusqu'à deux ans et demi sur la peau humaine. Il ne s'agit pas d'une bactérie systématiquement pathogène mais elle peut le devenir chez les personnes immunodéprimées. Le *Micrococcus luteus* peut alors se rendre responsable d'abcès intracrâniens, de pneumonie, d'endocardite, d'arthrite septique ou encore de méningite.

III.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des sulfamidophosphonates synthétisés (6a-n et 7a-d)

Les dérivés de 3-formyl-2-quinoléine et 3-formyl-2-quinolone substitué, utilisés dans notre étude comme matières premières, ont été rapportés pour leurs activités antibactériennes et antifongiques.³⁹¹ Les études de la littérature révèlent que les dérivés de la quinoléine ont montré une bonne activité antibactérienne contre les souches bactériennes à Gram négatives et

³⁹¹ P. Kumar, *BMC. Chemistry*. 2020, 14, 1. Doi: 10.1186/s13065-020-00669-3.

positives.³⁹² D'autre part, les diverses activités biologiques des groupements α -aminophosphonates et sulfamides nous ont incités à tester les activités antibactériennes des nouveaux produits synthétisés. Ces évaluations ont été réalisées au sein du laboratoire LOMOP (Laboratoire de Synthèse Organique Modélisation et Optimisation de Procédés Chimiques), département de chimie, Université Badji-Mokhtar, Annaba et le laboratoire de bactériologie, hôpital Benbadis, de Constantine.

Le test d'évaluation de l'activité antibactérienne des différents composés a été réalisé selon deux méthodes:

- Par la méthode de diffusion sur milieu solide, dans une première étape pour sélectionner les produits ayant une activité importante.
- Dans la deuxième étape, par la méthode de dilution en milieu liquide, afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ainsi que les concentrations minimales bactéricides (CMB).

III.2.1. Principe

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été réalisée par la méthode de diffusion du disque sur milieu gélosé "méthode de l'antibiogramme", puisque celle-ci est facile à mettre en œuvre, reproductible et ne nécessite pas d'équipements coûteux. Pour cela nous avons adopté la technique de diffusion. La réalisation d'un antibiogramme consiste à la recherche de la sensibilité d'une bactérie envers un nombre donné d'antibiotiques. La méthode de diffusion en milieu gélosé consiste à placer un disque de papier imprégné d'antibiotique sur la gélose inoculée au préalable (Carson et *al.*, 2002).

À partir des disques imprégnés de nos produits, on peut déterminer l'activité inhibitrice de croissance bactérienne par la mesure du diamètre d'inhibition autour d'un disque. Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est sensible (S), ou résistante (R) à l'antibiotique.

Un disque de sulfaméthoxazole a été utilisé en tant que témoin positif et le solvant DMSO est utilisé comme témoin négatif.

III.2.2. Matériel biologique

³⁹² (a) B. A. Arthington-Skaggs, M. Motley, D. W. Warnock, C. J. Morrison, *J. Clin. Microbiol.* **2000**, 38, 2254-2260. (b) N. T. Cong, H. T. Nhan, L. Van Hung, T. D. Thang, P.C. Kuo, *Molecules.* **2014**, 19, 13577-13586. (c) K. Mickevičien, R. Baranauskait, K. Kantminien, M. Stasevych, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov, *Molecules.* **2015**, 20, 3170-3189.

Les souches bactériennes de référence (3 souches) ayant fait l'objet de cette étude ont été gracieusement fournies par l'institut de Pasteur (Alger). Ces bactéries ont été sélectionnées en fonction de leur pouvoir pathogène pour l'homme, et trois autres souches hospitalières (SH) ont été cliniquement isolées de malades du laboratoire de bactériologie, hôpital Benbadis, de Constantine, au sein duquel nous avons réalisé cette partie de notre travail, à savoir le test antibactérien.

Les souches bactériennes testées sont :

- *Escherichia coli* (ATCC 25922)
- *Escherichia coli* (SH)
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)
- *Pseudomonas aeruginosa* (SH)
- *Staphylococcus aureus* (ATCC 27923)
- *Staphylococcus aureus* (SH)

Nous avons employées les milieux de culture gélose Muller Hinton et gélose nutritive pour l'isolement et la conservation des bactéries. Les souches bactériennes ont été conservées dans des tubes stériles contenant 10 ml de la gélose nutritif à 5 °C.

III.2.3. Détermination de la zone d'inhibition des produits vis-à-vis des souches bactériennes

❖ Protocole

Le protocole suivi dans la présente étude, pour réaliser cet antibiogramme, est rapporté par plusieurs auteurs (Arias et *al.*, 2004), (Chevalier et *al.*, 2003), (Kablan et *al.*, 2008), (Ksouri et *al.*, 2009) et (Meyer et *al.*, 1999) où les disques d'antibiotique (principe actif) sont remplacés par des disques imprégnés avec les différents composés.

Une suspension de chaque bactérie est préparée dans de l'eau physiologique stérile et ajustée à 0.5 Mc-Farland (108 CFU/mL) à partir d'une culture jeune bactérienne de 18 à 24 heures sur gélose nutritive.

Des boîtes de Pétri, de 90 mm de diamètre, coulées avec le milieu gélosé Mueller Hinton de 4 mm d'épaisseur, sontensemencées à l'aide d'un écouvillon stérile bien imbibé avec un volume de 1 mL d'une suspension bactérienne de 106 UFC/mL (l'excès d'inoculum est éliminé à l'aide d'une pipette). Des disques de papier Wattman N° 03 stériles (6mm de diamètre) sont déposés dans des boîtes de pétri stériles (vides) puis imprégnés avec un volume de 20 µL des différents composés (préparés dans du méthanol) à une concentration de (100

mg/mL). Les disques du contrôle négatif sont imprégnés de 10 µL de solvant. Des disques standards contenant le sulfaméthoxazole (antibiotique de référence) servent de témoin positif. Les disques séchés sont déposés à équidistance de la surface de la gélose. Une légère pression est exercée sur les disques pour assurer une meilleure adhérence. Les boîtes sont mises à 4°C pendant 2 heures afin que les substances actives puissent diffuser avant de permettre aux germes de se multiplier, puis elles sont incubées à 37° C pendant 24 heures. A la fin de l'incubation, Les diamètres des zones d'inhibition autour des disques ont été mesurés à l'aide d'une règle.

Après avoir réalisé le screening antibactérien par la méthode de diffusion, nous avons procédé à la détermination des CMI et des CMB des composés étudiés par la méthode de la dilution en liquide.^{393 394 395}

III.2.4. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La CMI, de façon générale, est la plus faible concentration antimicrobienne capable d'inhiber toute croissance visible après un temps d'incubation de 18 à 24 heures. Une solution contenant des concentrations connues des composés à tester, est diluée dans un volume connu de gélose de MH en surfusion; après solidification, une suspension bactérienne est déposée à la surface du milieu gélifié.³⁹⁶

Cette technique permet principalement de définir le spectre d'activité d'un nouvel antibiotique et d'étudier la sensibilité d'une espèce bactérienne vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotique(s).

❖ Protocole

Nous avons préparé différentes dilutions décroissantes des sulfamides et des cyclosulfamides à tester à partir de la poudre diluée dans de l'acétone (256, 128, 64, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 µg / mL).

Un volume de 0,1 mL de tous les tubes qui ne montrent pas de turbidité est subcultivé sur un milieu de gélose nutritif et incubé à 37° C pendant 18 à 24 h.

³⁹³ A. K. Jordão, J. Novais, B. Leal, A. C. Escobar, H. M. dos Santos, H. C. Castro, V. F. Ferreira, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 196-201.

³⁹⁴ (a) X. Lei, J. Li, B. Liu, N. Zhang, H. Liu, *Molecules.* **2015**, 20, 16375–16387. (b) Z. Z. Geng, J. J. Zhang, J. Lin, M. Y. Huang, L. K. An, H. B. Zhang, P. H. Sun, W. C. Ye, W.M. Chen, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 235–245.

³⁹⁵ N. Suresh, H. N. Nagesh, J. Renuka, V. Rajput, R. Sharma, I. A. Khan, C. S. Kondapalli Venkata Gowri, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 71, 324-332.

³⁹⁶ CLSI, **2006**. Quality Control Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Limits for Broth Dilution and MIC Interpretative Breakpoints (M27S2). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Des volumes constants de milieu de bouillon nutritif Mueller-Hinton (1.98 mL) ont été répartis dans des tubes à essai. On prépare également pour chaque souche bactérienne, un inoculum dont la turbidité est ajustée à 0,5 Mc-Farland (soit 108 CFU/mL) et ramenée à 106 CFU/mL dans les tubes ainsi préparés. Un tube témoin de croissance contenant 1 mL d'une solution stérile de DMSO à 1% et 1 mL d'inoculum a été préparé, de même qu'un tube témoin de stérilité contenant 2 mL de bouillon nutritif stérile.

La série des tubesensemencés, ainsi que les deux tubes témoin sont incubés à 37° C pendant 24 heures. Après l'incubation, on examine la croissance bactérienne, dans chaque tube, qui se traduit par une turbidité. La CMI de chaque produit vis-à-vis d'une souche donnée sera la plus petite concentration ne montrant aucune croissance visible de germe.

III.2.5. Détermination de la CMB (Concentration Minimale Bactéricide)

La concentration minimale bactéricide correspond à la plus petite concentration d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. C'est la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister que 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 à 24 h de culture à 37° C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique.

III.3. Evaluation de l'activité antifongique

III.3.1. Les champignons phytopathogènes

Notre étude a porté sur deux champignons phytopathogènes : *Fusarium oxysporum*. f. sp. *Lycopersici* (FOL) et *Alternaria*.sp. Ces champignons phytopathogènes sont procurés par le laboratoire de bactériologie et virologie du CRBT.

Avant chaque série d'expérimentation, les microorganismes subissent un rajeunissement sur le milieu PDA. L'incubation est faite à 25° C \pm 1 et à l'obscurité pendant cinq jours. L'activité antifongique des produits a été recherchée *in vitro* sur milieu PDA. Le milieu de culture seul est utilisé en guise de témoin. Chaque test est répété trois fois.

III.3.2. Préparation des produits

Une série de concentration (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 μ g/mL) a été préparée dans le DMSO dans des tubes à essai bien stérilisés et homogénéisés à l'aide du vortex.

III.3.3. Préparation du milieu de culture

Le milieu utilisé est le PDA (Potato Dextrose Agar), 340g de pomme de terre épluché et bien découpé sont mélangés avec 1700 mL d'eau distillée, à 100° C pendant 20 à 25 minutes, l'eau

de la pomme de terre est recueillie. 34g de glucose sont ajoutés à l'eau récupérée avec une agitation de 10min, puis 34g d'agar sont ajoutés au mélange en petites quantités pour éviter la solidification tout en gardant l'agitation. Le mélange est placé dans des erlenmeyer de 100mL et mis dans l'autoclave pour la stérilisation du milieu PDA pendant 15min, pour ensuite le placer dans l'étuve et prêt à être utilisé.



Figure III.1: Préparation de la PDA.

III.3.4. Protocole

L'activité antifongique de tous les nouveaux produits synthétisés est évaluée par la méthode de contact direct. Un disque de 5mm de diamètre pris d'une culture jeune de champignon, est déposé aseptiquement au centre de la boîte de pétri contenant le PDA et le composé à tester et aussi pour le contrôle positif amphotéricine. L'expérience est répétée 3 fois pour chaque concentration. La lecture des résultats a été effectuée après 7 jours d'incubation à 25°C par la mesure du diamètre de la zone de croissance des thalles. La croissance mycélienne du champignon est mesurée à l'échelle millimétrique à l'aide d'une règle. Parallèlement, nous avons déterminé le diamètre des souches fongiques en absence du produit (témoin négatif).

L'évaluation de la croissance mycélienne est déterminée par la technique de Rappilly (Rappilly, 1968) qui consiste à mesurer le diamètre du mycélium durant sept jours, en utilisant la formule suivante : $L = D-d / 2$

L: croissance mycélienne ; **D:** diamètre de la colonie ; **d:** diamètre de l'explant.

Les moyennes de croissance mycélienne sont calculées par la formule suivante:

$$V \text{ (mm/jour)} = (L_n - L_{n-1}) / n$$

V: Moyenne de croissance mycélienne

L_n, L_{n-1},...: sont les croissances mycéliennes le jour n, n-1, n-2...

n: Nombre de jours (Benzohra et *al.*, 2011).

III.3.5. Evaluation du taux d'inhibition de la croissance mycélienne

Les résultats obtenus à partir de l'estimation de la croissance mycélienne sont aussi exprimés en pourcentage (%) par rapport à la croissance mycélienne du témoin selon la formule décrite par Leroux et Credet (Leroux et Credet, 1978).

L'effet antifongique est exprimé en pourcentage d'inhibition de la croissance mycélienne et calculé selon la formule : $I = (C - T / C) \times 100$ (Dennis et *al.*, 1971).

I : Taux d'inhibition en %

C : Croissance mycélienne du champignon en mm sur le PDA avec DMSO (témoin négative).

T : Croissance mycélienne du champignon en mm sur le PDA contenant le produit.

Le témoin négatif est préparé en remplaçant le produit par le DMSO.

III.4. Résultats et discussion

III.4.1. Evaluation de l'activité antibactérienne des nouveaux composés 6a-n et 7a-d

III.4.1.1. Détermination de la zone d'inhibition

Les dérivés sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **6a-n** et cyclosulfamidophosphonate **7a-d** ont été évalués *in vitro* pour leur activité antibactérienne vis-à-vis des six souches bactériennes de référence et clinique, quatre souches sont à Gram-négatives: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Escherichia coli* 1, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) et *Pseudomonas aeruginosa* 1, et deux souches à Gram-positives, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et *Staphylococcus aureus* 1. Le DMSO a été utilisé comme témoin négatif et l'antibiotique commercial sulfaméthoxazole comme témoin positif.



Figure III.2: L'effet des composés **4f**, **4n** et **4m** sur *Staphylococcus aureus* 1.

Dans un premier temps, l'activité antibactérienne des dérivés sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **6a-n** et cyclosulfamidophosphonate **7a-d** a

été évaluée *in vitro* par un test de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton)³⁹⁷ à une concentration de 512 µg / mL pour chaque produit. Par la suite, la zone d'inhibition a été mesurée en mm. Les résultats sont présentés dans le **tableau III.1**.

Tableau III.1: Diamètres des zones d'inhibition des produits **6a-n** et **7a-d** vis-à-vis des six souches bactériennes.

Molécules	Diamètres des zones d'inhibition (mm)					
	Gram-négative				Gram-positive	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> I	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> 1	<i>S. aureus</i> ATCC 27923	<i>S. aureus</i> 1
6a	10	9	20	22	14	10
6b	6	8	12	10	R	11
6c	11	7	16	9	11	19
6d	32	29	30	29	28	29
6e	34	30	32	30	29	30
6f	42	33	37	39	40	36
6g	38	35	34	32	35	33
6h	26	25	25	22	20	24
6i	30	28	27	31	29	27
6j	28	30	29	30	27	26
6k	27	29	26	27	25	27
6l	35	33	34	32	30	33
6m	36	32	37	34	33	35
6n	49	38	36	43	49	42
7a	11	18	6	9	7	R
7b	16	12	10	R	R	R
7c	25	27	23	19	9	7
7d	32	22	25	27	13	10
Sulfamethoxazole ^b	12	11	9	6	R	R

^a R : Résistante; ^b Témoin positif.

³⁹⁷ (a) X. Lei, J. Li, B. Liu, N. Zhang, H. Liu, *Molecules*. **2015**, 20, 16375–16387. (b) Z. Z. Geng, J. J. Zhang, J. Lin, M. Y. Huang, L. K. An, H. B. Zhang, P. H. Sun, W. C. Ye, W. M. Chen, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 235–245.

Les résultats révèlent que la plupart des molécules synthétisées montrent un effet antibactérien potentiel sur toutes les souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif.

Le diamètre de la zone d'inhibition diffère d'une bactérie à une autre et d'un composé à un autre. La variation de l'activité antibactérienne des composés explique les variations de leurs structures chimiques.

Toutes les molécules ont réagi positivement sur la plupart des souches bactériennes testées ce qui confirme que les molécules synthétisées sont douées de propriétés antibactériennes. Les résultats des zones d'inhibition obtenus ont montré que toutes les souches testées ont présentées des zones d'inhibition vis-à-vis des sulfamidophosphonates **6a-n**, et les cyclosulfamidophosphonates **7a-d** variant entre 7 et 49mm.

III.4.1.2. Détermination de la CMI et CMB

Afin de bien déterminer l'effet antibactérien des composés testés, les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB) vis-à-vis des souches de bactéries mentionnées ci-dessus ont été déterminées par une méthode de la dilution en liquide.^{398 399} La CMI est la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la croissance bactérienne et la CMB est la concentration minimale d'antibiotique qui tue la bactérie. Les valeurs de CMI et CMB ainsi que le rapport $R = \text{CMB/CMI}$ sont présentés dans le **tableau III.2**.

³⁹⁸ D. Gatsing, V. Tchakoute, D. Ngamga, J. R. Kuate, J. D. D. Tamokou. *Iran. J. Med. Sci.* **2009**, 34, 126-136.

³⁹⁹ P. Berche, J. L. Gaillard, M. Simonet, Ed. *Flammarion. Medicine. Sciences.* **1988**, 64-71.

Tableau III.2: Les valeurs de CMI et CMB des produits **6a-n** et **7a-d** vis-à-vis des six souches bactériennes.

Produits	Gram-negative												Gram-positive					
	<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>E. coli</i> 1			<i>S. aureus</i> ATCC 27923			<i>S. aureus</i> 1			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853			<i>P. aeruginosa</i> 1		
	CMI ^a (µg/mL)	CMB ^b (µg/mL)	R ^c	CMI ^a (µg/mL)	CMB ^b (µg/mL)	R ^c	CMI ^a (µg/mL)	CMB ^b (µg/mL)	R ^c	CMI(µg/mL)	CMB ^b (µg/mL)	R ^c	CMI ^a (µg/mL)	CMB ^b (µg/mL)	R ^c	CMI ^a (µg/mL)	CMB ^b (µg/mL)	R ^c
6a	128	256	2	64	128	2	256	512	2	64	128	2	256	512	2	256	512	2
6b	128	256	2	32	64	2	128	512	4	256	512	2	-	-	-	128	256	2
6c	64	128	2	128	256	2	64	256	4	128	512	4	128	512	4	64	256	4
6d	1	4	4	0.5	2	4	1	4	4	2	8	4	2	8	4	8	32	4
6e	0.5	2	4	2	16	8	1	2	2	1	4	4	2	4	2	4	8	2
6f	0.125	1	8	0.125	1	8	0.25	1	4	0.25	2	8	0.5	2	4	1	2	2
6g	0.5	4	8	0.25	1	4	0.5	1	2	0.25	1	4	0.5	1	2	1	4	4
6h	8	32	4	4	32	8	16	128	8	8	32	2	64	128	2	32	64	2
6i	2	4	2	1	4	4	2	4	2	4	32	8	8	16	2	16	32	2
6j	2	8	4	4	16	4	2	8	4	4	8	2	16	64	4	32	64	2
6k	4	8	2	2	4	2	4	8	2	8	64	8	32	64	2	32	64	2
6l	0.5	1	2	1	8	8	0.5	2	4	1	2	2	1	4	4	2	8	4
6m	0.5	4	8	0.5	2	4	1	8	8	0.5	2	4	1	2	2	2	8	4
6n	0.125	1	8	0.125	0.5	2	0.5	2	4	0.125	1	8	0.25	1	4	1	2	2
7a	128	256	2	128	256	2	64	128	2	128	512	4	256	512	2	-	-	-
7b	256	512	2	256	512	2	128	256	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7c	32	128	4	64	512	8	128	256	2	64	256	4	128	512	4	256	512	2
7d	16	64	4	8	16	2	32	64	2	64	256	4	128	256	2	64	128	2

^a CMI: Concentration Minimale Inhibitrice; ^b CMB: Concentration Minimale Bactéricide; ^c R= CMB/CMI; – Pas d'inhibition (ou concentration >512 µg/ml).

Discussion

On observe selon les résultats obtenus, que tous les dérivés synthétisés ont montré une activité antibactérienne puissante par rapport à la référence sulfaméthoxazole (témoin positif). Les diamètres, des zones d'inhibition obtenus du contrôle positif sulfaméthoxazole, sont compris entre 6 et 12 mm vis-à-vis des souches à Gram-positives et à Gram-négatives avec des CMI égale à 64 $\mu\text{g} / \text{mL}$ contre *E. coli* ATCC 25922 et 128 $\mu\text{g} / \text{mL}$ contre *E. coli* 1, *S. aureus* ATCC 27923 et *S. aureus* 1. Alors que les souches *P. aeruginosa* ATCC 27853 et *P. aeruginosa* 1 étaient résistantes au témoin sulfaméthoxazole. Le contrôle négatif (DMSO) n'a montré aucune activité antibactérienne.

Les résultats révèlent que les composés **6n**, **6f**, **6g**, **6m**, **6l**, **6d** et **6e** respectivement ont montré une meilleure activité antibactérienne et une inhibition importante vis-à-vis de toutes les souches bactériennes étudiées avec des diamètres d'inhibition comprises entre 28 et 49 mm, et les valeurs de CMI allant de 0,125 jusqu'à 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pour les souches cliniques et de référence. On remarque que ces dérivés possédant une fonction sulfamide (**NH-SO₂-NH**) et substitués respectivement par les substituants ortho-méthoxyle, para-bromo, para-fluoro et para-méthyle attachés au cycle de sulfamide, avec un effet donneur d'électron et / ou des propriétés électro-attracteurs,⁴⁰⁰ peuvent contribuer de manière plausible à la puissante activité antibactérienne de ces composés.

Les composés **6h-k**, possédant le motif sulfonamide (**NH-SO₂-R**) et l'hétérocycle quinolone ont également montré une excellente activité antibactérienne contre les souches à Gram-négatives, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* 1, *S. aureus* ATCC 27923 et *S. aureus* 1 avec des valeurs de CMI variant entre 1 et 16 $\mu\text{g} / \text{mL}$ et des diamètres d'inhibition comprises entre 20 et 31 mm. Alors que l'activité antibactérienne de ces composés est bonne à modérée contre les souches *P. aeruginosa* et *P. aeruginosa* 1 (8 $\mu\text{g} / \text{mL} \leq \text{MIC} \leq 64 \mu\text{g} / \text{mL}$). Tous ces composés présentaient une zone d'inhibition plus élevée que le standard sulfaméthoxazole vis-à-vis de toutes les souches bactériennes testées. Le composé **6i** était le plus actif de cette série, probablement en raison de la présence d'un substituant para-méthyle rattaché à l'hétérocycle quinolone. Ces dérivés ont montré de meilleurs résultats que **6c**, **6b** et **6a** (32 $\mu\text{g} / \text{mL} \leq \text{MIC} \leq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$) qui possèdent le motif quinoléine. A partir de ce point, il est évident que l'activité antibactérienne dépendait fortement de la nature chimique du substituant du cycle ainsi que de leurs positions. En général, les composés contenant un groupement sulfamide présentaient une activité beaucoup plus élevée que ceux contenant un groupement

sulfonamide. Cependant, les dérivés sulfamidophosphonates synthétisés portant l'hétérocycle quinolone étaient les plus actifs et ont démontré une activité antibactérienne élevée par rapport à ceux portant l'hétérocycle quinoléine en particulier contre les souches bactériennes à Gram négatif.

Les dérivés de cyclosulfamidophosphonate **7a-d**, ont montré une activité bonne à modérée, les composés **7c** et **7d** qui possèdent le motif quinolone ont montré l'activité la plus élevée contre les bactéries à Gram négatif (*E. coli* et *S. aureus*) avec des zones d'inhibitions (DIZ) variant entre 19 mm et 32 mm, et leurs valeurs de CMI variaient entre 8 et 128 µg/mL. Les composés **7a** et **7b** portant le motif quinoléine ont présenté une activité modérée contre les bactéries Gram-négatives et Gram-positives ($64 \mu\text{g/mL} \leq \text{MIC} \leq 256 \mu\text{g/mL}$), cette remarque confirme nos résultats précédents sur l'efficacité de quinolone par rapport à la quinoléine. Il est important de noter que tous les produits sulfamidophosphonates **6a-n** présentent une plus grande activité antibactérienne que les dérivés cyclosulfamidophosphonates **7a-d** contre les souches à Gram-positives et à Gram-négatives.

Il faut constater qu'une valeur de CMI élevée peut être attribuée à la nature des souches bactériennes testées, car elles étaient multi-résistantes, en particulier pour le sulfaméthoxazole.

La comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) de tous les nouveaux composés avec le standard sulfaméthoxazole est présentée dans la **figure III.3**.

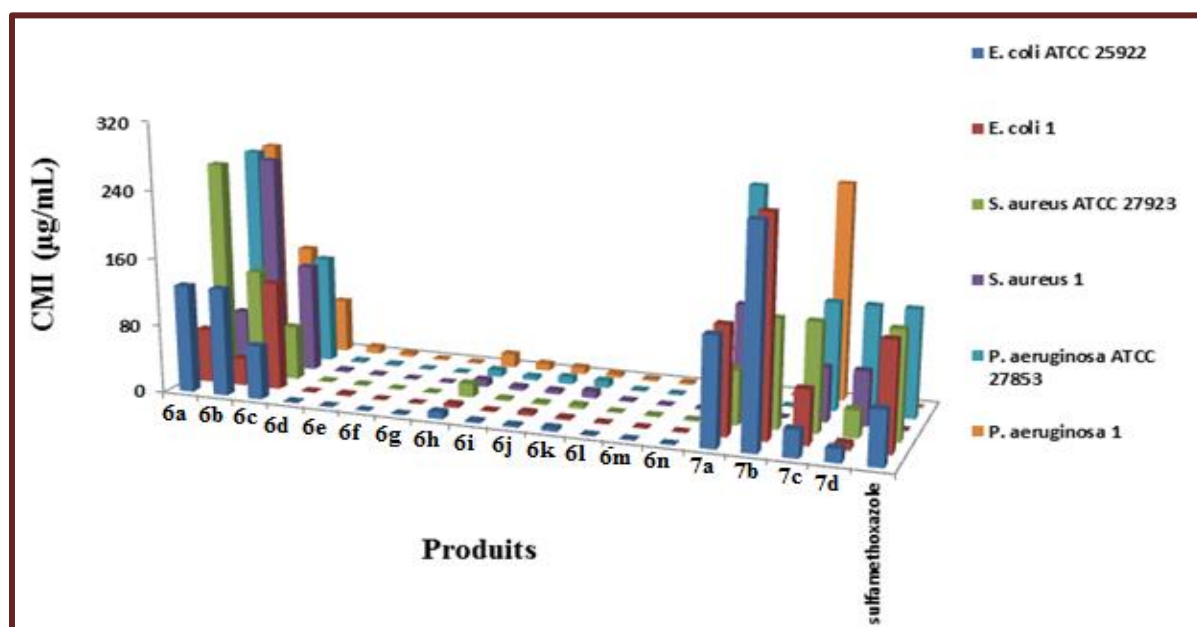


Figure III.3 : Comparaison de l'activité antibactérienne (CMI) des produits synthétisés avec le standard sulfaméthoxazole vis-à-vis des six souches bactériennes.

⁴⁰⁰ F. Naaz, R. Srivastava, A. Singh, N. Singh, R. Verma, V. K. Singh, R. K. Singh, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**,

D'autre part, la concentration minimale bactéricide (CMB) des molécules testées a été déterminée pour définir l'action d'un antibactérien sur les souches bactériennes à l'aide du rapport CMB / CMI. Si le rapport CMB / CMI ≤ 4 , l'effet était considéré comme bactéricide mais si le rapport CMB / CMI > 4 , l'effet était défini comme bactériostatique.

En générale, les valeurs de MBC de tous les composés testés comprises entre 0,5 et 512 $\mu\text{g/mL}$. La plupart des molécules synthétisées ont montré le rapport CMB / CMI ≤ 4 , qui peuvent être classées comme agents bactéricides notamment pour les composés **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6j** et **7d** qui ont présenté le rapport CMB / CMI ≤ 4 sur toutes les souches bactériennes testées, suggérant que ces molécules agissent comme des agents bactéricides pour les souches à Gram-positives et à Gram-négatives. Aussi, nous avons observé que tous les composés synthétisés présentent un effet bactéricide ($R \leq 4$) vis-à-vis des souches à Gram-positives, et une minorité de produits ont montré un effet bactériostatique comme les dérivés **6f**, **6g**, **6m**, **6n** contre *E. coli* ATCC 25922 et **6e**, **6f**, **6h**, **6l**, **7c** contre *E. coli* 1, en plus de **6h**, **6f** pour *S.aureus* ATCC 27923 et **6f**, **6i**, **6k** et **6n** vis-à-vis du *S. aureus* 1, ces dérivés ont atteint un rapport CMB/CMI = 8 > 4 .

On peut conclure que la présence de quinoléine-aminophosphonate dans la même structure avec le groupement sulfamide/sulfonamide augmente de manière significative l'activité antibactérienne contre toutes les souches bactériennes testées. Par la suite, tous les nouveaux composés synthétisés **6a-n** et **7a-d** ont présenté une activité antibactérienne puissante et peuvent être considérés comme des agents antibactériens.

III.4.2. Evaluation de l'activité antifongique des nouveaux composés α -sulfamidophosphonates **6a-n** et cyclosulfamidophosphonates **7a-d**

Les pourcentages d'inhibitions de croissance mycélienne des champignons *Fusarium oxysporum* f. sp. *Lycopersici* et *Alternaria* sp vis-à-vis de tous les composés testés à une concentration de 64 $\mu\text{g} / \text{mL}$ et les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'activité antifongique ont été déterminés et illustrés dans le **tableau III.3**.

Tableau III.3: Les résultats de l'activité antifongique des sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **6a-n** et cyclosulfamidophosphonate **7a-d**.

Molécules	<i>Fusariumoxyporumf. sp. lycopersici</i>		<i>Alternaria. sp</i>	
	Pourcentage d'inhibition (%) ^a	CMI (µg/mL)	Pourcentage d'inhibition (%) ^a	CMI (µg/mL)
6a	78.14 ± 0.01	8	60.74 ± 0.09	16
6b	71.06 ± 0.25	4	59.62 ± 0.09	16
6c	77.61 ± 0.08	8	64.44 ± 0.04	8
6d	79.22 ± 0.10	1	62.59 ± 0.26	0.5
6e	73.25 ± 0.32	0.5	56.29 ± 0.02	2
6f	89.62 ± 0.61	0.125	70.47 ± 0.12	0.25
6g	90.12 ± 0.20	0.125	72.66 ± 0.38	0.25
6h	73.25 ± 0.50	4	69.96 ± 0.88	4
6i	85.38 ± 0.09	0.125	71.78 ± 0.10	1
6j	76.66 ± 0.37	1	65.36 ± 0.39	2
6k	71.11 ± 0.07	2	69.46 ± 0.22	2
6l	78.88 ± 0.72	0.5	70.59 ± 0.02	4
6m	86.32 ± 0.24	0.125	76.84 ± 0.09	0.25
6n	84.29 ± 0.49	0.5	81.46 ± 0.17	0.25
7a	62.22 ± 0.15	2	68.32 ± 0.31	8
7b	68.58 ± 0.34	4	73.58 ± 0.22	4
7c	70.04 ± 0.06	1	71.25 ± 0.78	4
7d	69.87 ± 0.20	1	69.45 ± 0.88	8
Amphotéricine^b	15 ± 0.10 %	256	38 ± 0.07	64

^a Valeurs ± SD ; ^b Témoin positif.

Selon les résultats (**Tableau III.3**), on observe que le contrôle négatif n'a montré aucune activité antifongique et le contrôle positif amphotéricine a montré une activité faible à modérée contre *Fusarium oxyporum. f.sp. lycopersici* et *Alternaria. sp*. Les pourcentages d'inhibition et les valeurs minimales de concentration inhibitrice des deux souches fongiques testées vis-à-vis du standard amphotéricine se situaient entre 15 ± 0,10% - 38 ± 0,07% et 64–256 µg / mL. D'après cette étude qui a été faite dans le but de rechercher des moyens de lutte biologique contre les champignons responsables de la pourriture des pommes en conservation, tous les composés testés ont présenté une excellente activité antifongique vis-à-vis des

champignons (*Fusarium oxysporum* f. sp. *Lycopersici* (FOL) et *Alternaria*. sp) par rapport au standard amphotéricine avec des valeurs de CMI comprises entre 0,125 et 16 $\mu\text{g} / \text{mL}$ et avec des pourcentages d'inhibition variant de $59,62 \pm 0,09\%$ à $90,12 \pm 0,20\%$ à une concentration de 64 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Les composés **6f**, **6g**, **6m** et **6i** se sont avérés être les dérivés les plus puissants avec une valeur de CMI de 0,125 $\mu\text{g} / \text{mL}$ contre *Fusarium oxysporum*. f. sp. *lycopersici* et avec des valeurs de CMI allant de 0,25 à 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ contre *Alternaria*. sp, alors que les composés **6e**, **6l**, **6n**, **6g** et **6d** ont également montré une excellente inhibition et ont présenté une valeur de CMI entre 0,5 et 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour les deux souches fongiques testées dans cette étude.

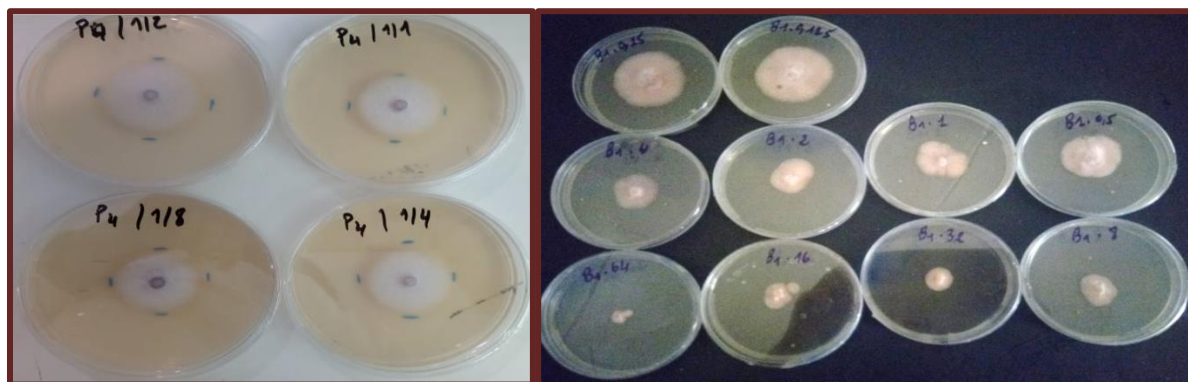


Figure III.4: Photos de *Fusarium oxysporum*. *F. sp. lycopersici* sur boîte de pétri au septième jour d'incubation en fonction de la concentration du composé **6i**.

Enfin, on peut conclure que les nouveaux dérivés synthétisés de sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **6a-n** et cyclosulfamidophosphonate **7a-d** possédant le motif quinoléine ou quinolone, ont montré une puissante activité antibactérienne contre les souches multi-résistantes de bactéries à Gram-positives et à Gram-négatives, et ils sont également efficaces contre les champignons *Fusarium oxysporum*. f.sp. *Lycopersici* et *Alternaria*. sp. Ces composés pourraient susciter l'intérêt des chercheurs pour le traitement de maladies infectieuses graves causées par des souches microbiennes multi-résistantes.

Conclusion

Ce chapitre est consacré à l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique des nouveaux composés sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **6a-n** et cyclosulfamidophosphonate **7a-d** qui portent l'hétérocycle quinoléine ou quinolone. Par conséquent, ces molécules présentaient une activité antibactérienne puissante sur les souches à Gram-positives et à Gram-négatives par rapport au contrôle sulfaméthoxazole. Les composés **6n**, **6f**, **6g**, **6m**, **6l**, **6d** et **6e** contenant respectivement un groupement sulfamide ont montré la meilleure inhibition contre les souches de référence et cliniques avec une CMI

allant de 0,125 jusqu'à 8 µg/mL. En plus de cela, tous les produits de sulfamidophosphonates et sulfonamidophosphonates **6a-n** ont présenté une activité plus forte que les dérivés cyclosulfamidophosphonate **7a-d** vis-à-vis de toutes les souches bactériennes testées et la plupart de ces nouveaux composés ont présenté un effet bactéricide. En revanche, L'évaluation *in vitro* de l'activité antifongique des nouveaux produits synthétisés **6a-n** et **7a-d** sur deux souches fongiques (*Fusarium oxysporum*. f.sp. *lycopersici* (FOL) et *Alternaria*.sp) montre que tous les composés testés révèlent une activité antifongique importante sur les deux souches fongiques qui se manifestent par une excellente inhibition variant de $59,62 \pm 0,09\%$ à $90,12 \pm 0,20\%$ avec des valeurs de CMI comprises entre 0,125 et 16 µg / mL par rapport au standard amphotéricine.

On peut conclure que tous les composés synthétisés ont montré de puissantes activités antimicrobiennes contre toutes les bactéries pathogènes et les souches de champignons testées. Par la suite, ces résultats peuvent aider les chercheurs à rechercher de nouveaux agents antimicrobiens puissants à usage thérapeutique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GENERALE

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la recherche et la synthèse des nouveaux composés à intérêt biologique à base de quinoléines et de quinolones. L'objectif principal a été atteint, en effet deux séries de molécules ont été synthétisées, et soumises à l'évaluation de différentes activités biologiques.

➤ La première série est composée de 20 nouveaux produits d' α -aminophosphonates quinoléiques (**4a-g** et **5a-m**), ces molécules ont été synthétisées en appliquant la réaction à trois composants de Kabachnik-Fields sous ultrasons en utilisant le liquide ionique (triéthyl acétate d'ammonium) comme solvant mais également comme catalyseur. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation et avec des rendements très élevés.

➤ La bio-activité des molécules synthétisées a été démontrée *via* l'étude *in vitro* des activités antioxydantes, et anti-Alzheimer par différents tests. Huit méthodes ont été appliquées pour la mise en évidence de l'activité anti-oxydante: la capacité de piégeage de radicaux libres : **DPPH**, **ABTS**, **OH** et le radical **galvinoxyl**, l'étude du pouvoir réducteur par deux méthodes, **FRAP** et **CUPRAC** ainsi que le test de **phenanthroline** et **β -carotène**. Toutes ces méthodes ont montré que les molécules synthétisées sont des antioxydants puissants et les **CI₅₀** des différentes molécules testées sont très faibles.

➤ Nous avons également décrit la synthèse d'une autre nouvelle série de sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates (**6a-n**) et cyclosulfamidophosphonates (**7a-d**) à base de quinoléine et quinolone, en appliquant la réaction de Kabachnik-Fields et sous les mêmes conditions qui ont été utilisées précédemment. Le *N*-(2-chloroéthyl) sulfamide réagit avec diverses quinoléines et quinolones carbaldéhyde et triéthylphosphite suivi par une cyclisation intramoléculaire « *in situ* » pour former les cyclosulfamidophosphonates correspondants. Ces composés ont été obtenus sous irradiations ultrasoniques en présence de liquide ionique comme solvant et catalyseur. Cette cyclisation « *in situ* » et dans les conditions de la chimie verte, montre bien l'influence et l'importance des irradiations ultrasonores et de liquide ionique.

➤ Les structures des molécules synthétisées ont été confirmées par la RMN du ¹H, ¹³C et ³¹P et la RMN 2D COSY, HMBC et HSQC. Les résultats d'analyse élémentaire sont en très bon accord avec ceux de la spectroscopie.

➤ L'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique de tous les nouveaux produits synthétisés est effectuée *in vitro* vis-à-vis des six souches bactériennes de références et cliniques (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli*1, *Pseudomonas aeruginosa*

ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* 1, *Staphylococcus aureus* ATCC 27923 et *Staphylococcus aureus*1), et deux souches fongiques (*Fusarium oxysporum*. f. sp. *lycopersici* and *Alternaria* sp). Les résultats obtenus révèlent que les produits synthétisés exercent un effet antibactérien considérable sur tous genres de bactéries de Gram positif et Gram négatif, et montrent que la plupart des molécules synthétisées possèdent des propriétés inhibitrices intéressantes contre la majorité des souches bactériennes et fongiques testées et que l'inhibition de la croissance dépend de l'espèce bactérienne, de la nature et de la concentration des molécules testées.

➤ Tous les résultats des différentes activités biologiques des α -aminophosphonates, α -sulfamidophosphontes/sulfonamidophosphontes et cyclosulfamidophosphontes, signifient que ce sont des produits biologiquement actifs et qu'ils peuvent être une source très importante dans les domaines thérapeutiques et pharmacologiques pour soulager les différentes maladies.

PERSPECTIVES

✚ Les orientations des futurs travaux de recherches pour approfondir les aspects entrevus dans ce travail et l'exploration d'autres facettes des propriétés bioactives et pharmaceutiques de ces molécules sont larges et très prometteuses. Parmi les perspectives envisagées:

➤ Evaluation de l'activité antioxydante et anti-Alzheimer *in vivo* sur un modèle biologique, après leur métabolisation par la cellule pour confirmer les résultats *in vitro* de ces activités réalisés dans cette thèse.

➤ Etude de l'activité anticytotoxique sur des cellules cancéreuses de tous les nouveaux composés synthétisés.

➤ Etude de la toxicité aigüe et chronique, *in vivo*, sur un modèle animal, afin de pouvoir cerner tout effet indésirable et de mieux identifier les sites d'action des substances actives.

➤ Elargissement des applications biologiques et pharmaceutiques notamment l'étude de l'activité anti-tyrosinase et uréase des molécules synthétisées.

➤ Synthèse des complexes des molécules synthétisées avec les différents métaux, en particulier les métaux lourds, et l'étude de leurs applications dans les domaines de traitement des eaux et de la protection de l'environnement *via* leurs pouvoirs chélateurs et leur efficacité inhibitrice de corrosion.

➤ La présence des hétéroatomes N, O, P et des noyaux aromatiques dans les structures moléculaires des composés synthétisés augmente leur affinité à former des complexes métalliques et des couches protectrices sur les surfaces métalliques et en conséquence par inhiber les réactions d'oxydation effectuées en surfaces métalliques, et cela nous encouragera à évaluer leur activité inhibitrice contre la corrosion des métaux.

Publications

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur, a fait l'objet de deux publications internationales:

1. Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives”.

I. Bazine, Z. Cheraiet, R. Bensegueni, C. Bensouici, A. Boukhari. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **2020**, 1–11.

2. “ Potential antibacterial and antifungal activities of novel sulfamidophosphonate derivatives bearing the quinoline or quinolone moiety”

I. Bazine, S. Bendjedid, A. Boukhari. *Archiv Der Pharmazie.* **2020**, e2000291.

Conférences

1. « Synthesis of bis-oxadiazoline from the oxime and bis-imine via 1,3-dipolaire cycloaddition».

I. Bazine, Z. Cheraiet, A. Benzaim, A. Boukhari.

Premier Colloque Maghrébin sur la Chimie Hétérocyclique CMCH 1-2017, Tunisie.

2. « Nouvelle method de preparation des dérivés d'aminophosphonates en utilisant un catalyseur ».

I. Bazine, Z. Cheraiet, A. Boukhari.

Deuxième Colloque Maghrébin sur la Chimie Hétérocyclique CMCH 2-2018, 26-27 octobre 2018, Tunisie.

3. « Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés d'aminophosphonate préalablement synthétisés par une nouvelle méthode».

I. Bazine, Z. Cheraiet, A. Boukhari.

Quatrième Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba-JICOA'18, 1-3 décembre 2018. Algérie.

ANNEXE

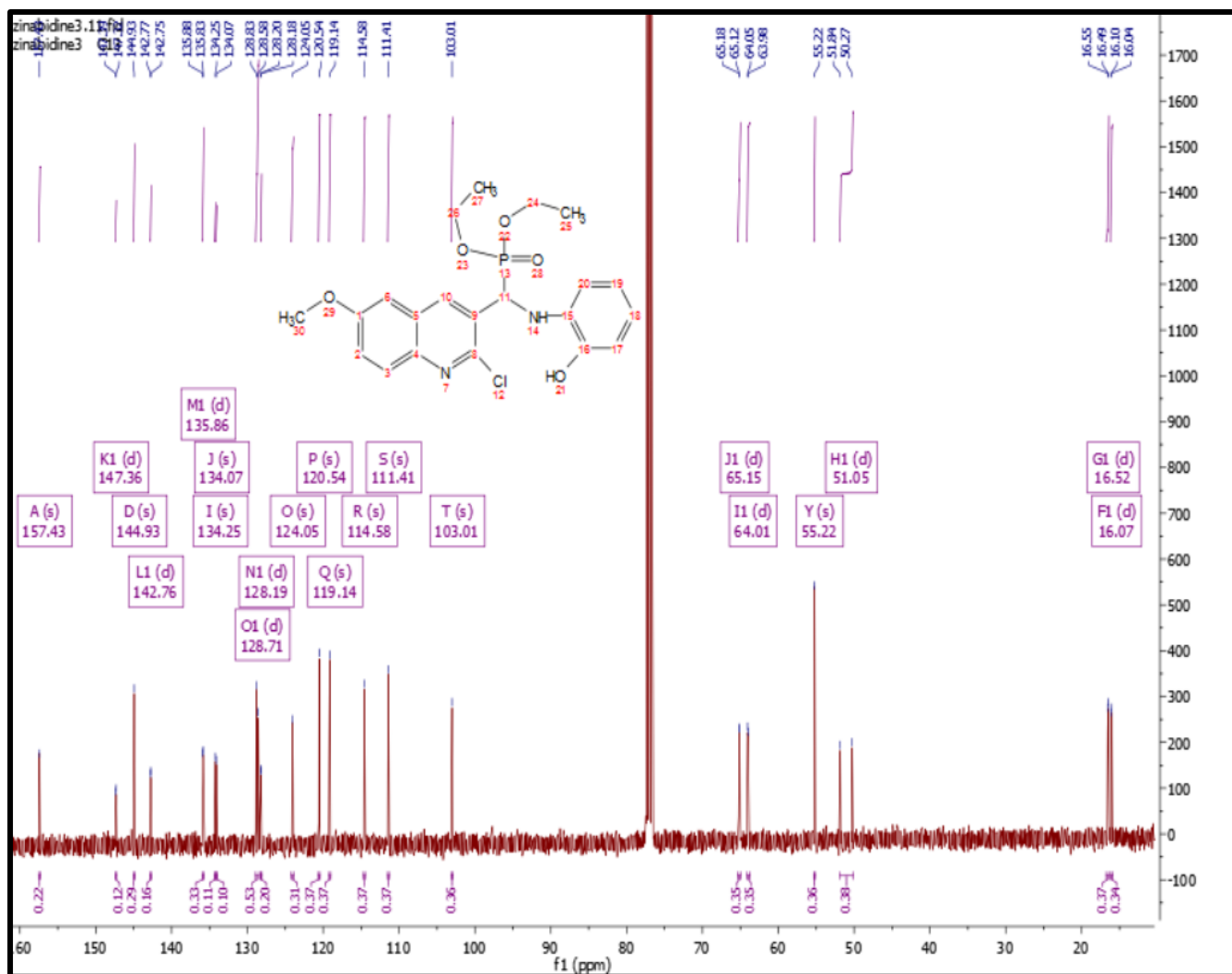


Figure 1: Spectre RMN ^{13}C du produit 4c.

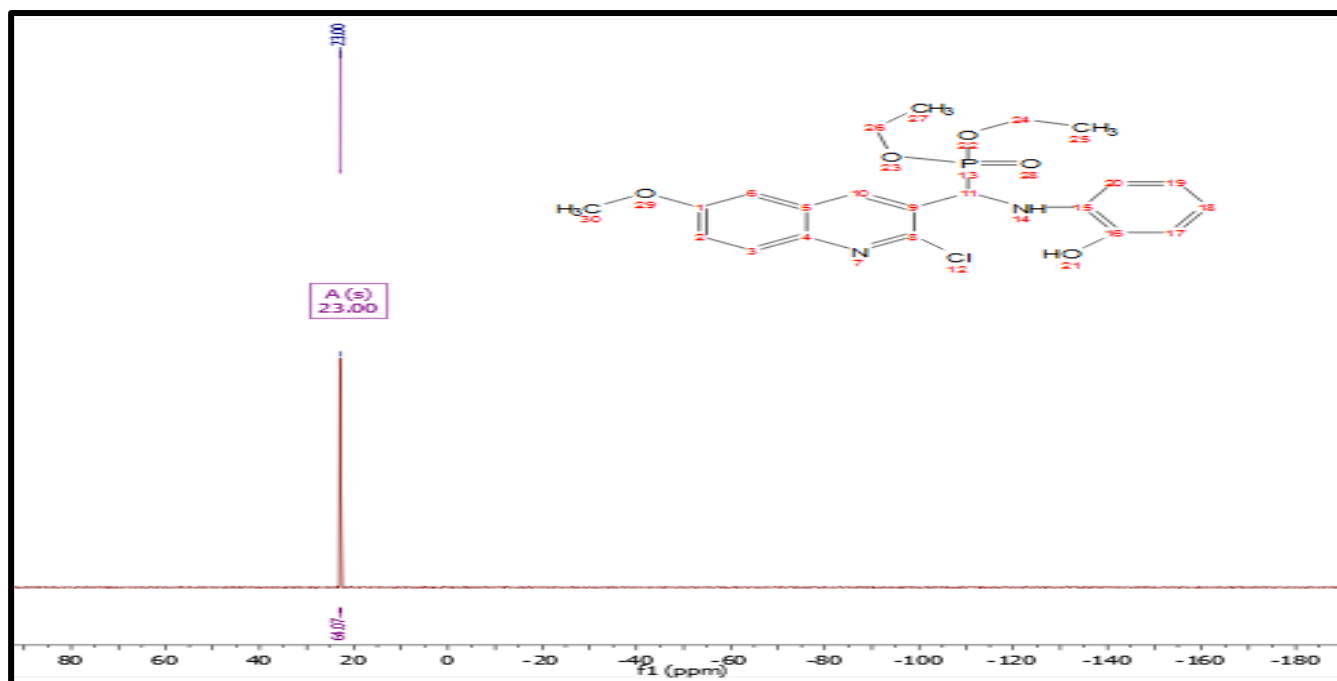


Figure 2: Spectre RMN ^{31}P du produit 4c.

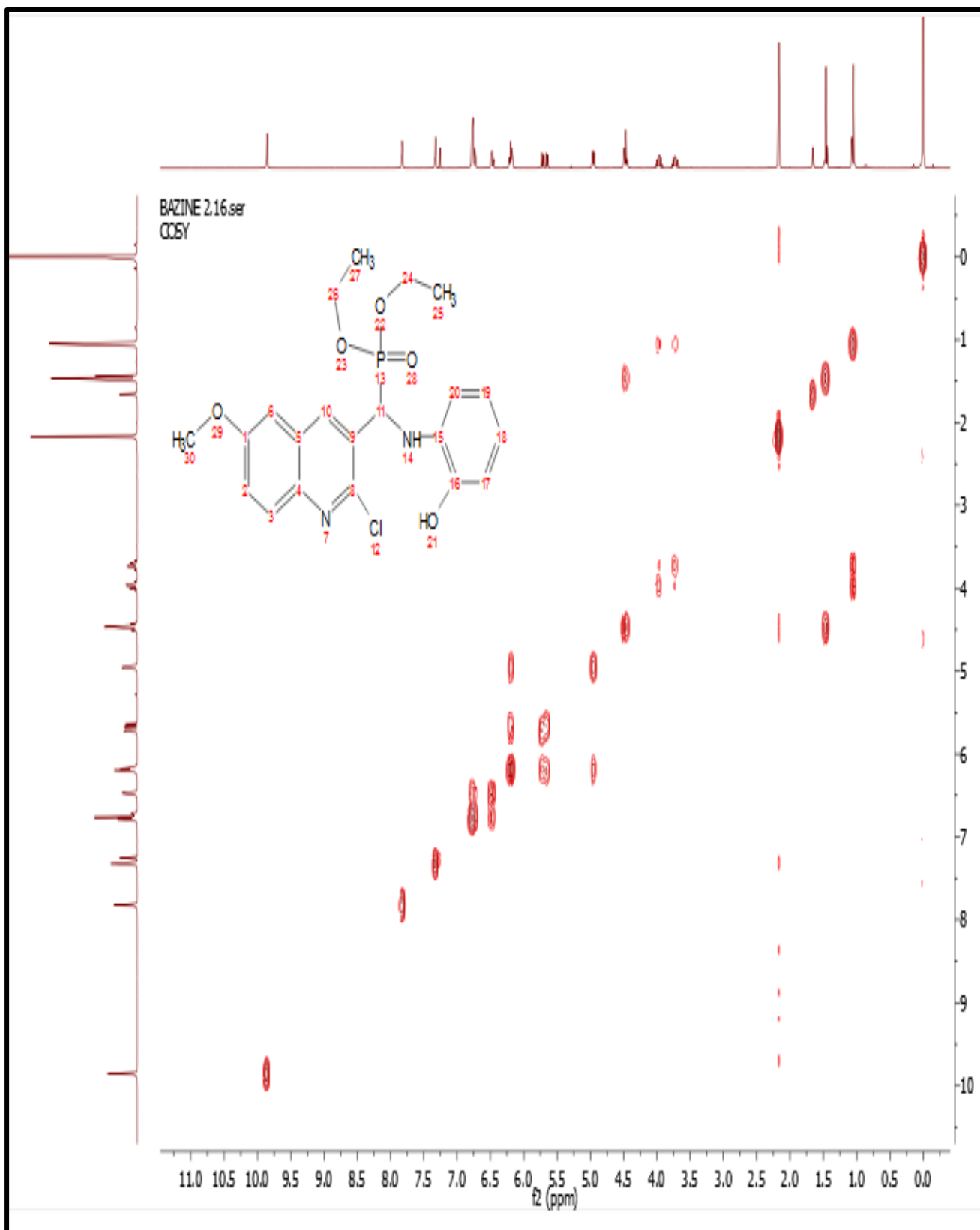


Figure 4 : Spectre RMN 2D COSY du produit 4c.

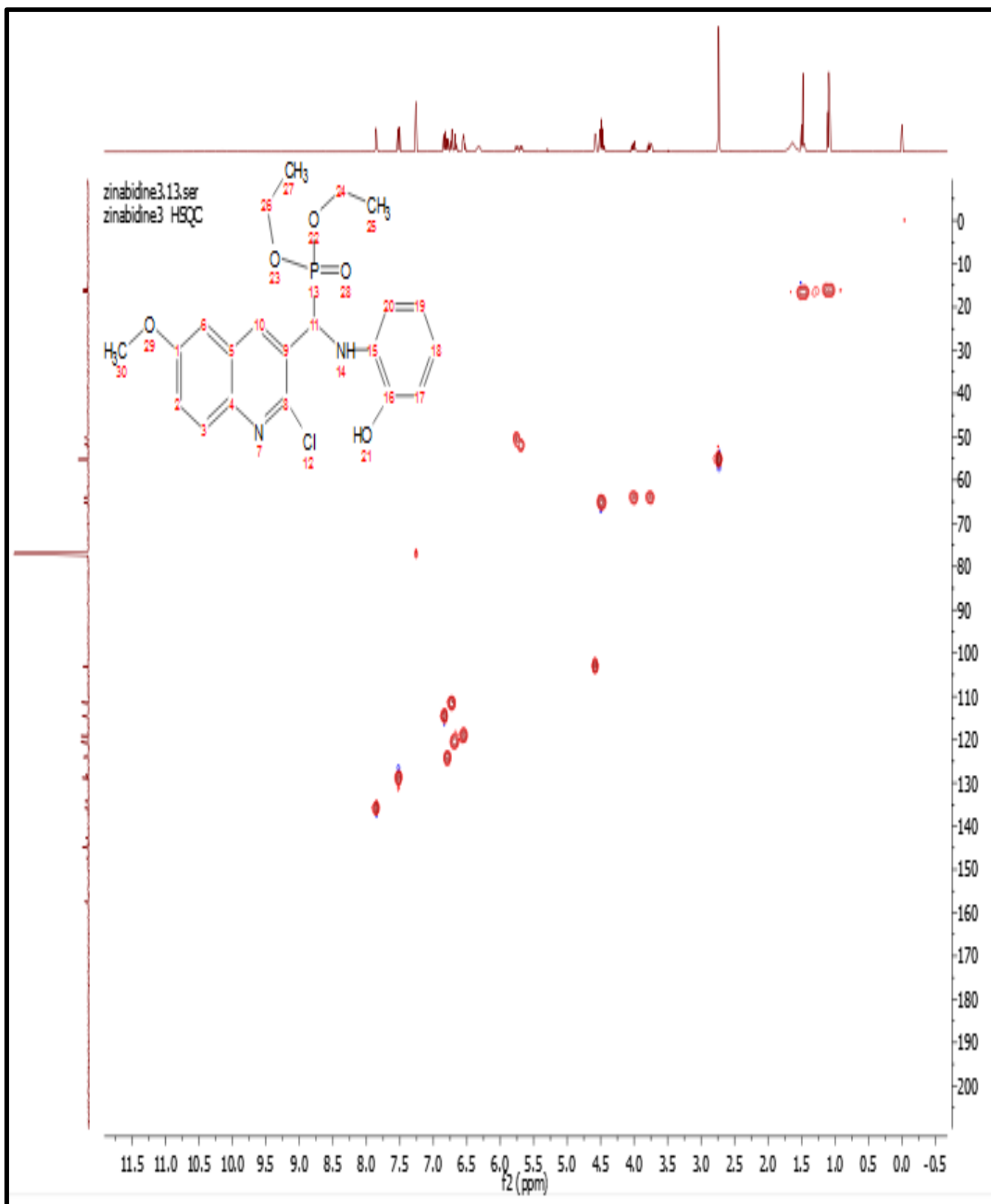


Figure 5 : Spectre RMN 2D HSQC du produit 4c.

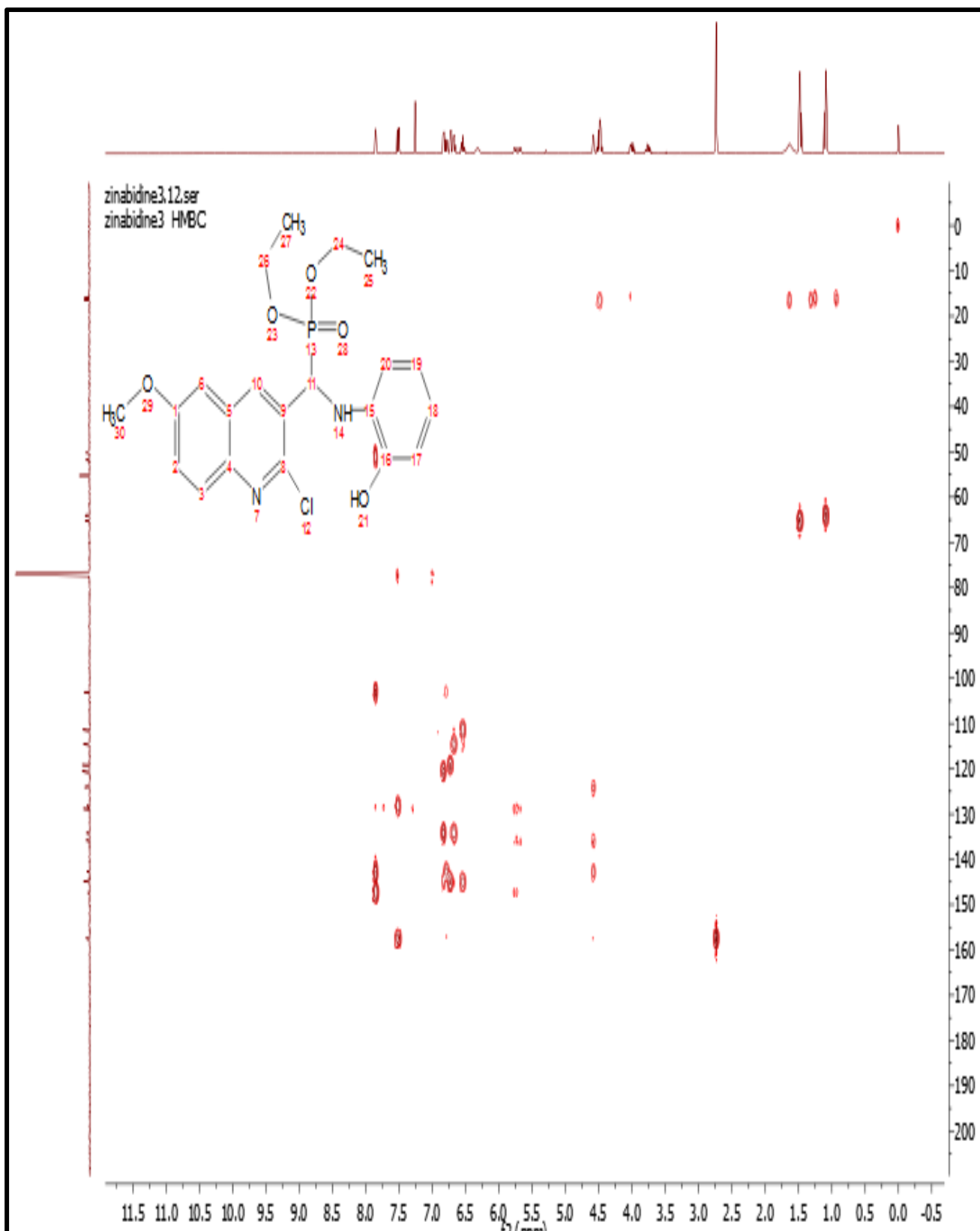


Figure 6 : Spectre RMN 2D HMBC du produit 4c.

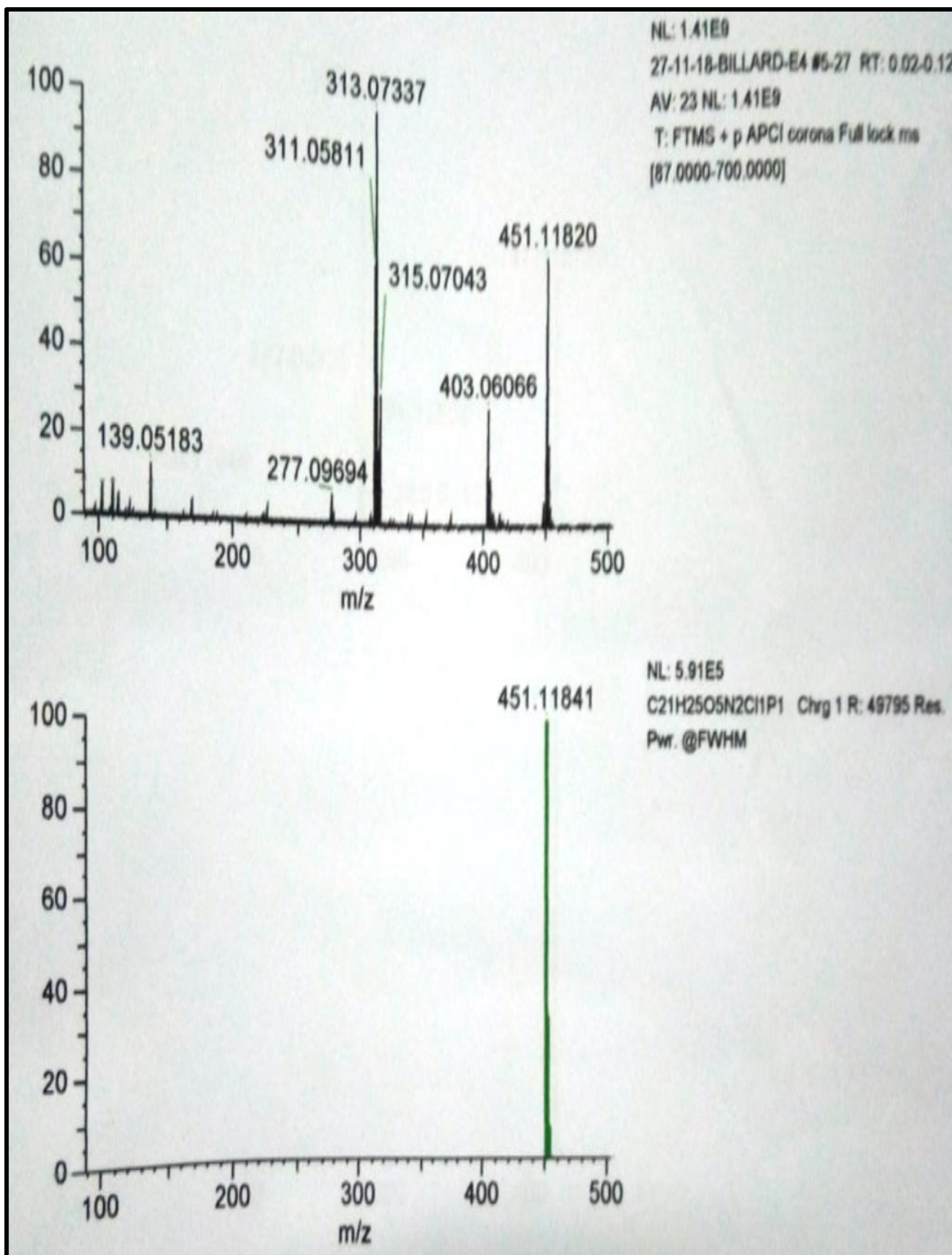


Figure 7: Spectre ESI du produit 4c.

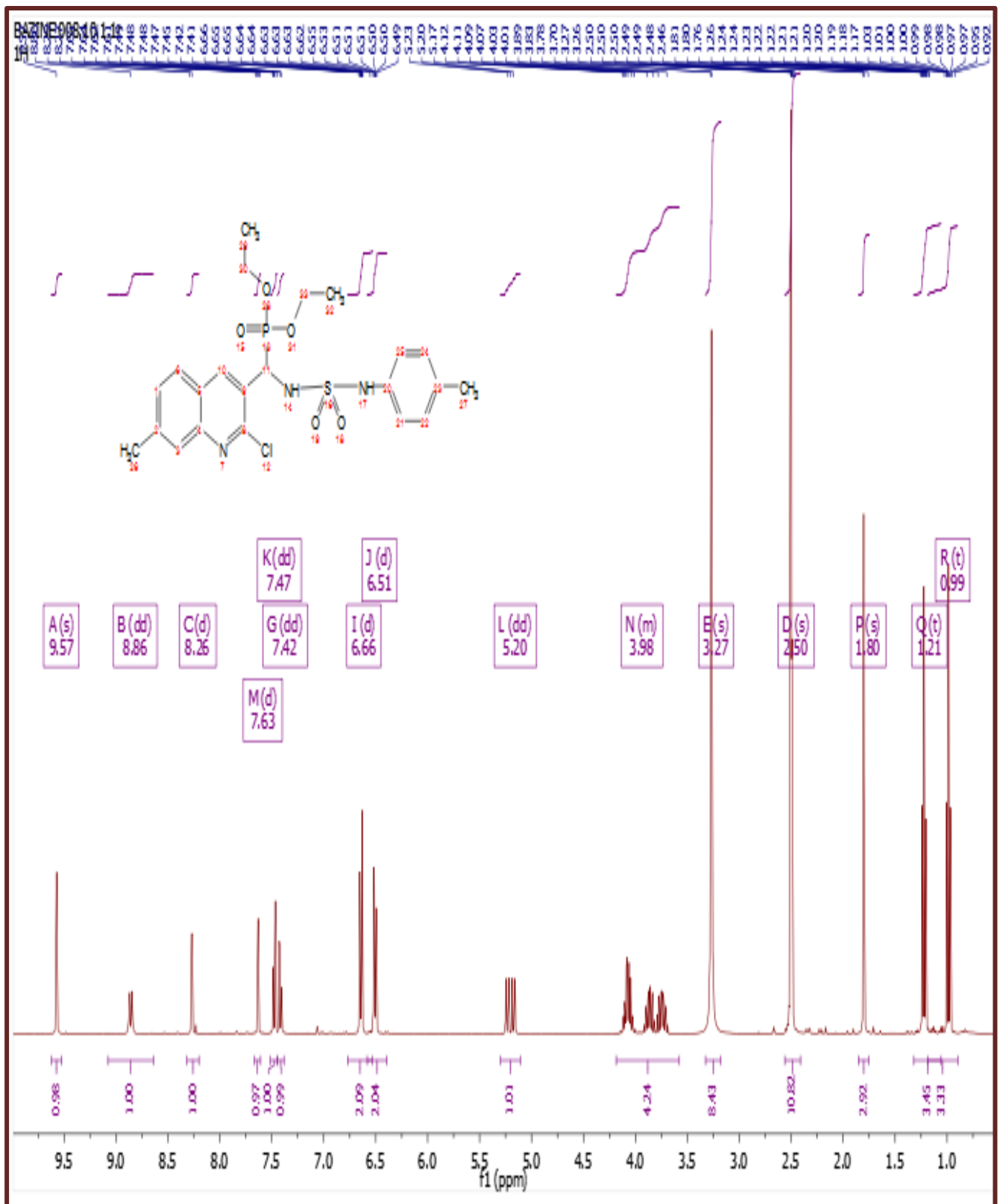


Figure 8: Spectre RMN ^1H du composé **6d**.

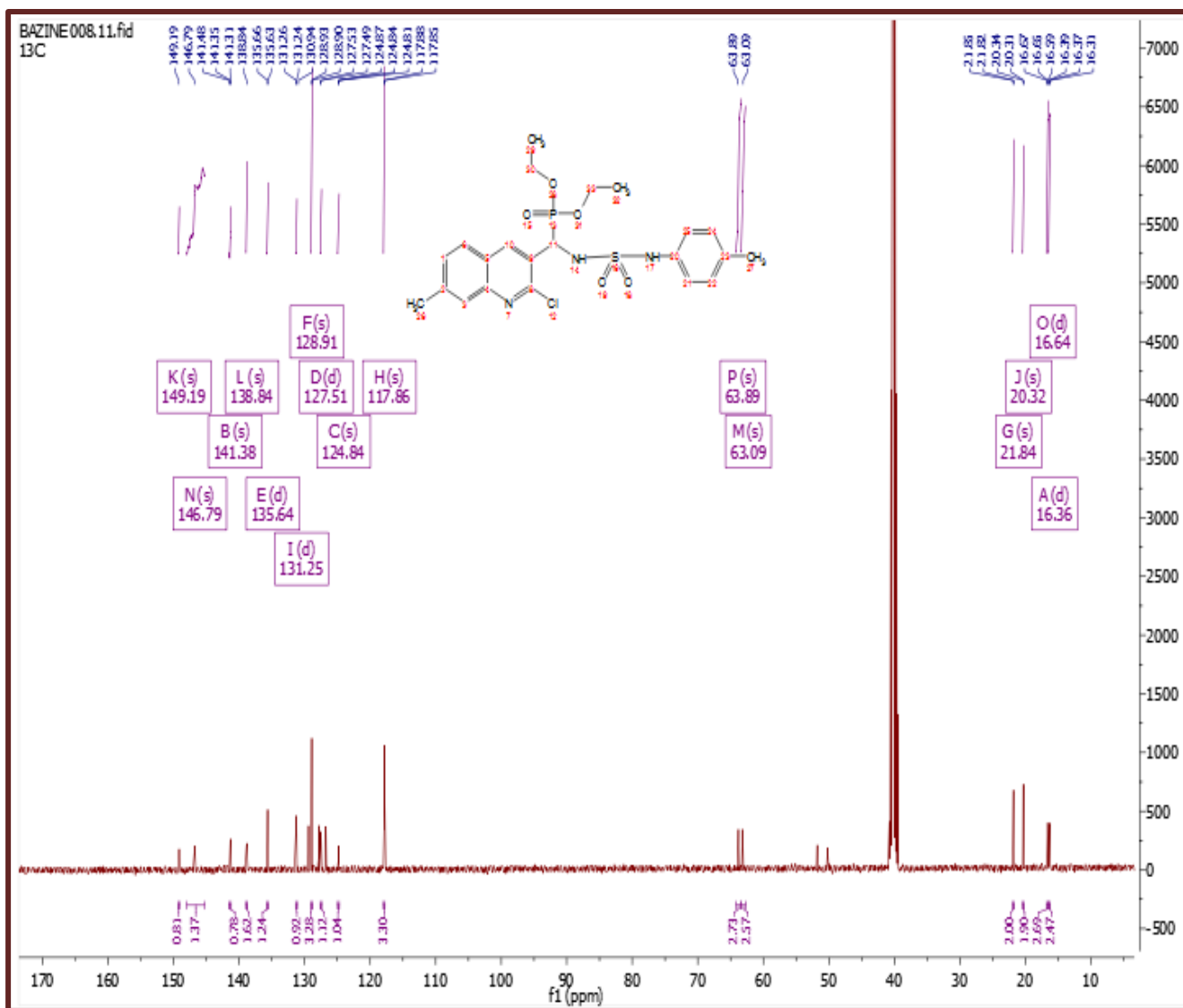


Figure 9: Spectre RMN ^{13}C du composé 6d.

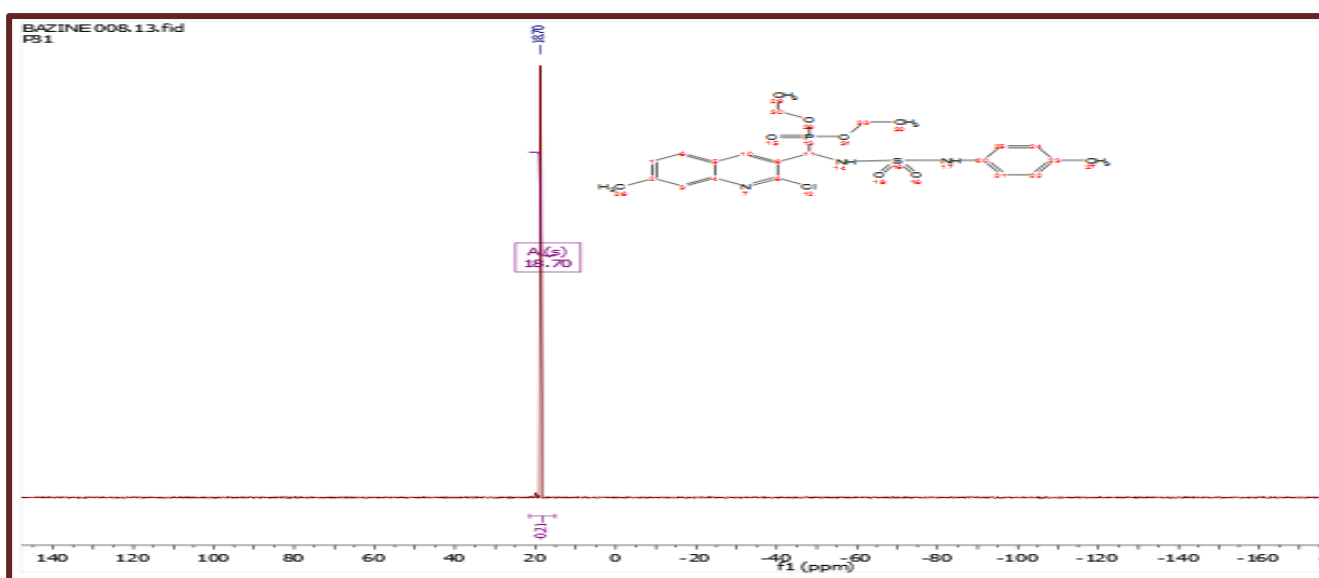


Figure 10: Spectre RMN ^{31}P du composé 6d.

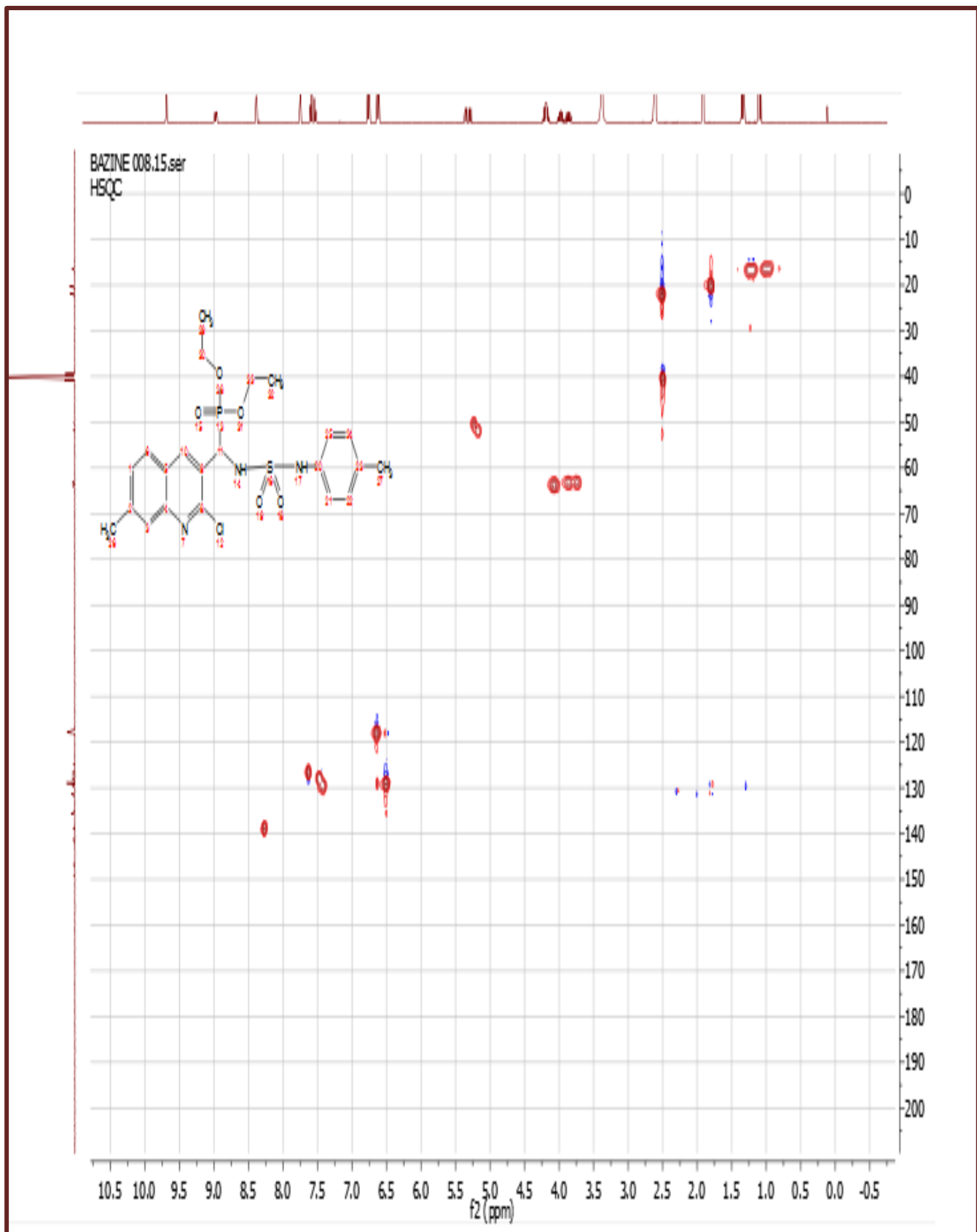


Figure 11: Spectre RMN 2D HSQC du composé **6d**.

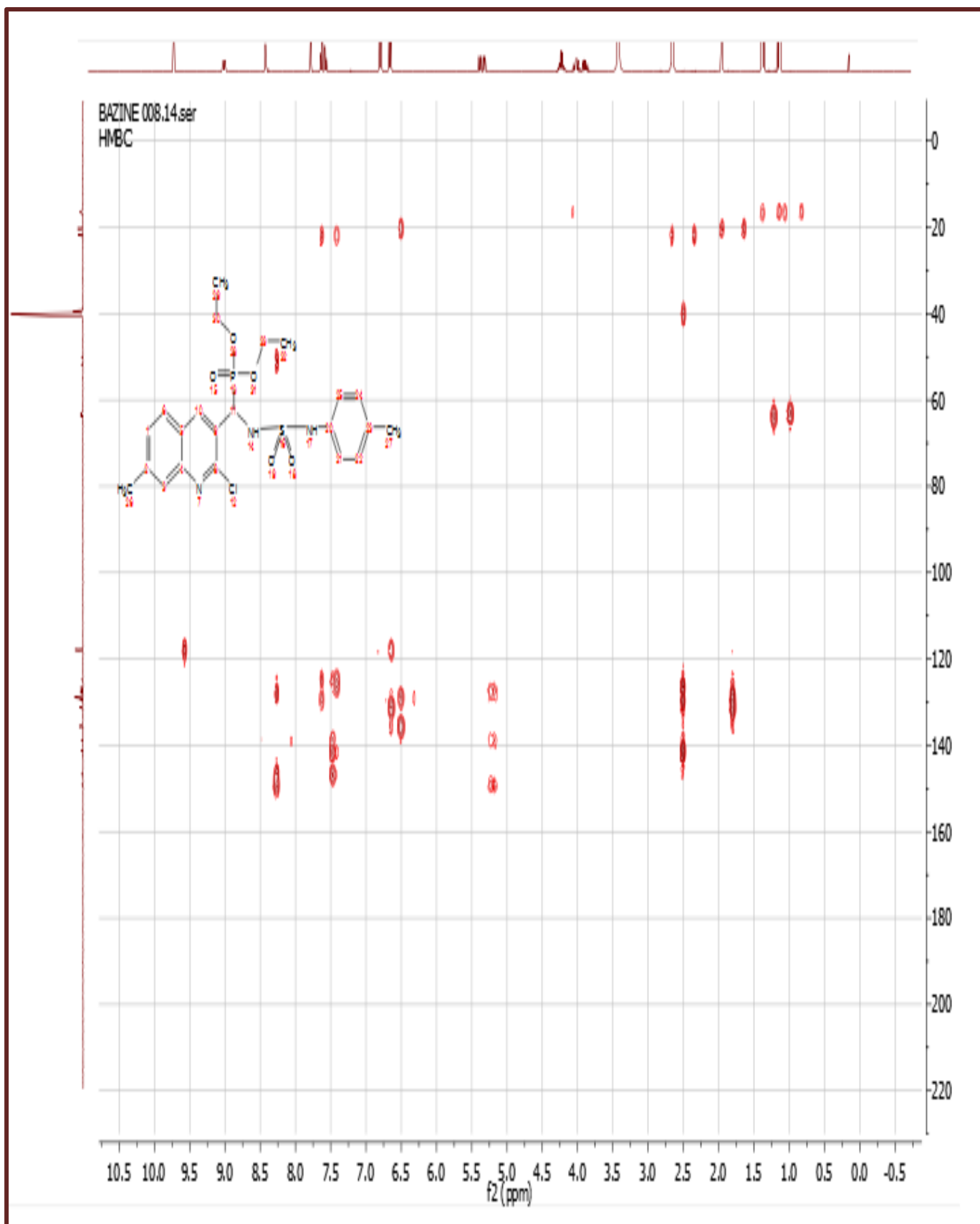


Figure 12: Spectre RMN 2D HMBC du composé **6d**.

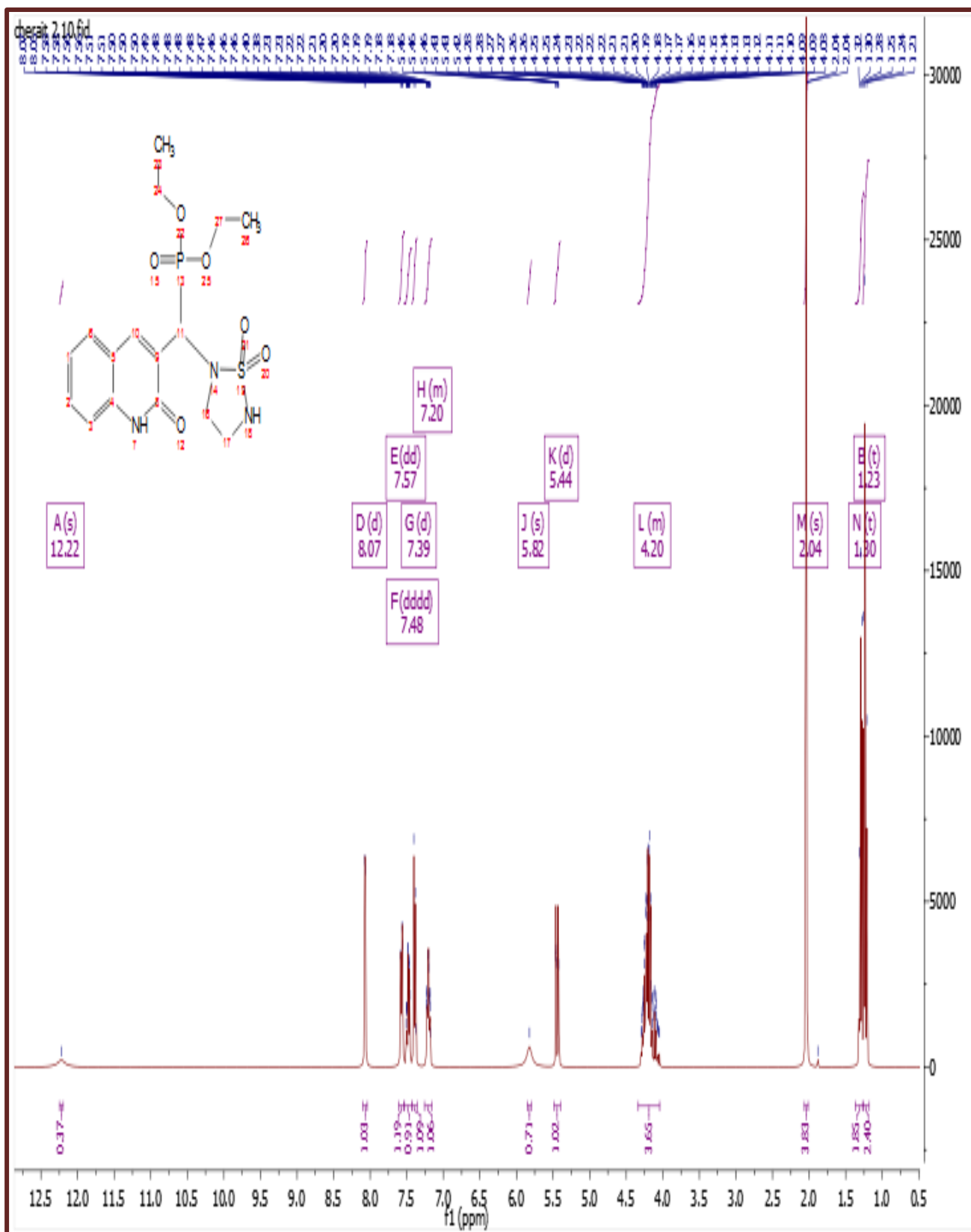


Figure 13: Spectre RMN ^1H du composé 7c.

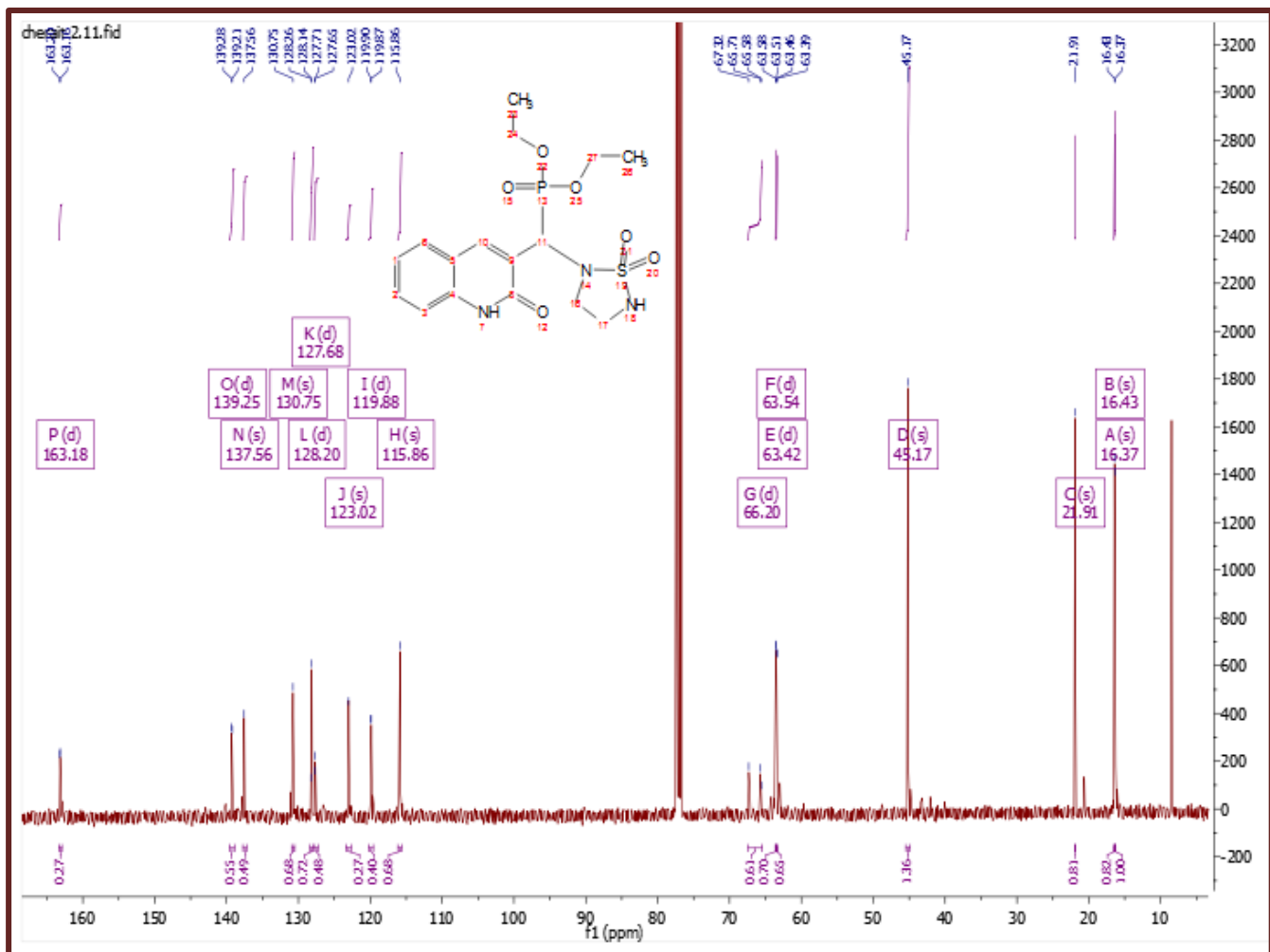


Figure 14: Spectre RMN ^{13}C du composé 6c.

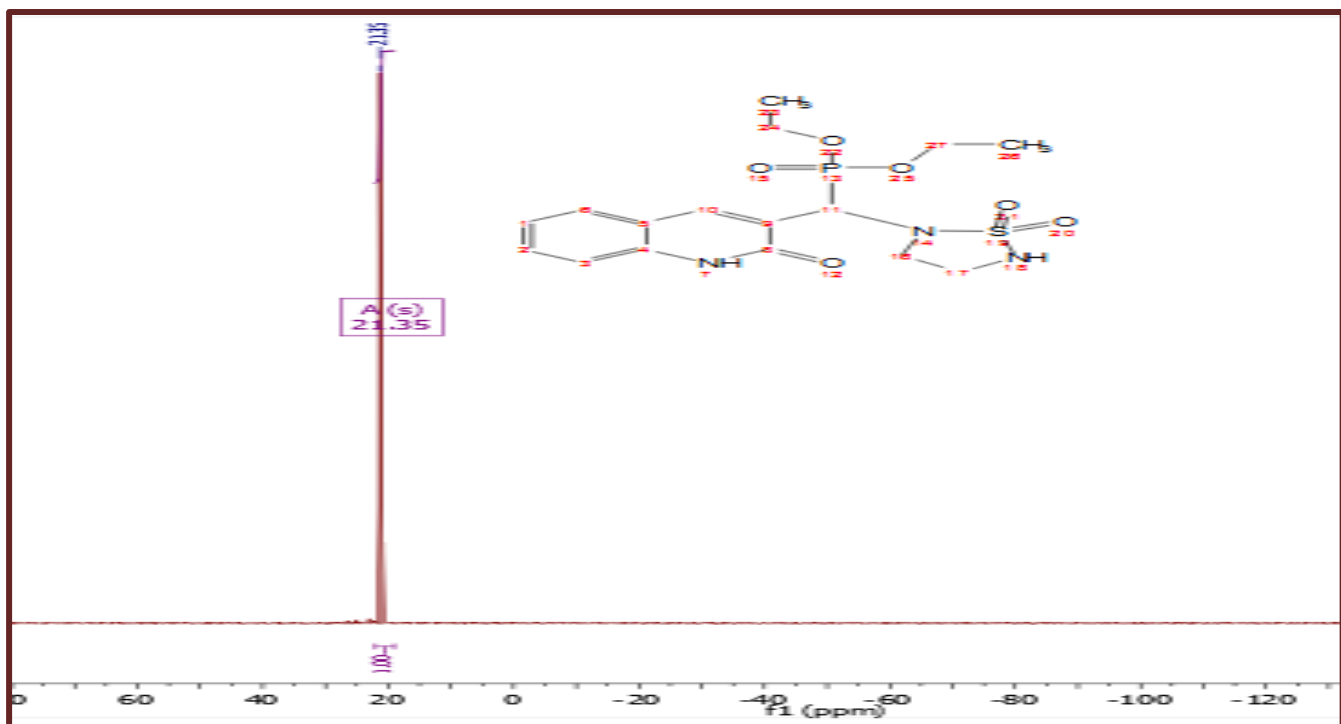
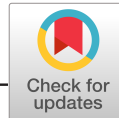


Figure 15: Spectre RMN ^{31}P du composé 6c.



ARTICLE

Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives

Ismahene Bazine¹ | Zinelaabidine Cheraiet^{1,2} | Rafik Bensegueni^{3,4} |
Chawki Bensouici⁵ | Abbes Boukhari¹

¹Laboratoire de Synthèse Organique, Modélisation et Optimisation des Procédés chimiques, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar d'Annaba, Annaba, Algeria

²Ecole Supérieure de Technologies Industrielles, Annaba, Algeria

³Université Mohamed Cherif Messaadia, SoukAhras, Algeria

⁴Laboratoire de Chimie des Matériaux Constantine, Université Frères Mentouri Constantine 1, Constantine, Algeria

⁵Centre de Recherche en Biotechnologie, Ali Mendjli Nouvelle Ville UV03, Constantine, Algeria

Correspondence

Ismahene Bazine, Laboratoire de Synthèse Organique, Modélisation et Optimisation des Procédés chimiques, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar d'Annaba B.P. 12, 23000 Annaba, Algeria.
Email: bazineismahane@gmail.com

Funding information

The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research

Abstract

A series of 20 novel α -aminophosphonate derivatives bearing quinoline or quinolone moiety was designed and synthesized *via* Kabachnik-Fields reaction in the presence of triethylammonium acetate as a solvent and catalyst under ultrasound irradiation. This procedure affords products in high yields and short reaction times. Molecular structures of the synthesized compounds **4a-g** and **5a-m** were confirmed using various spectroscopic methods. The antioxidant activity of these compounds was evaluated by eight complementary *in vitro* tests. The anticholinesterase activity (AChE, BChE) of these compounds were also evaluated. In addition, theoretical calculations of all compounds were investigated as corrosion inhibitors using density functional theory (DFT). The results revealed that 16 of these compounds exhibited high levels of antioxidant activities depending on the assay and that most compounds showed more potent inhibitory activities against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE).

1 | INTRODUCTION

Currently, chemical researchers are striving for new safely agents to prevent major health problems related to oxidative stress. These problems including Alzheimer's diseases affecting a large portion of the world population. From this point, the development of new treatment strategies for these diseases is one of the most remarkable topics in the scientific area.^[1,2] An antioxidant agent is defined as a molecule that protects a biological target against oxidative damage which causes many diseases. As a result, many diseases have been treated with antioxidants to prevent

oxidative damage^[3]; also, these antioxidant agents have a great effect to minimize the progress of Alzheimer's disease^[4,5] by reacting with reactive oxygen species (ROS).^[6-9] In addition to their potential beneficial effects, there has been an increasing research in pharmaceutical, cosmetic and food industries for the discovery of antioxidants to compare the bioactivities above mentioned with those of commercial antioxidants, such as BHA (butylated hydroxyanisole), BHT (butylated hydroxytoluene), TBHQ (tertbutyl hydroquinone), PG (gallate), galantamine and kojic acid which are commonly used in the food and pharmaceutical industries.

α -aminophosphonate constitutes a class of important motifs among the organophosphorus compounds with variety of interesting and useful properties in medicinal chemistry. Compounds bearing this moiety have seen huge development due to their expansive range of biological and pharmaceutical properties,^[10] such as catalyst inhibitors,^[11] antitumor, antimicrobial,^[12] anti-inflammatory, anticancer,^[13] antimalarial,^[14] peptidomimetics,^[15] antioxidant,^[16] and inhibitors of protein tyrosine.^[17]

On the other hand, quinoline and its analogs represent privileged moieties with numerous derivatives widely distributed in nature.^[18] Quinoline plays an important role in the field of synthetic and medicinal chemistry, illustrated by their extensive application as biologically and pharmacologically active compounds,^[19,20] such as antitumor,^[21] anti-parasitic, antimalarial,^[22] anti-hepatitis, antifungals, antimicrobial,^[23] anti-arrhythmic,^[24] antioxidant,^[25] anti-inflammatory^[26] and anticancer properties.^[27]

In order to increase the activity of these moieties, we attempt to introduce the quinoline scaffold onto α -aminophosphonate, using 2-chloro-3-formylquinoline derivatives as starting material via simple and effective procedure under ultrasound irradiation. In particular, the objectives of this study were the investigation of the ability of compounds 4a-g and 5a-m to inhibit AChE and BChE enzymes and the determination of the antioxidant properties by using eight complementary *in vitro* tests, such as β -carotene-linoleic acid, DPPH scavenging, ABTS scavenging, reducing power, cupric-reducing antioxidant capacity (CUPRAC), hydroxyl radical-scavenging, phenanthroline and galvinoxyl scavenging assays, followed by the assessment of theoretical antiradical activity using DFT calculations. The theoretical part of this study relates to the calculation of some thermodynamic molecular descriptors of tested molecules, with the density functional theory (DFT).

It appears that the presence of 2-oxo-quinoline in the scaffold lead to potent antioxidant activities according literature works^[28]. It is thus to expect that the combination

of 2-oxo-quinoline derivatives and α -aminophosphonate groups may lead to good antioxidant agents.

2 | RESULTS AND DISCUSSION

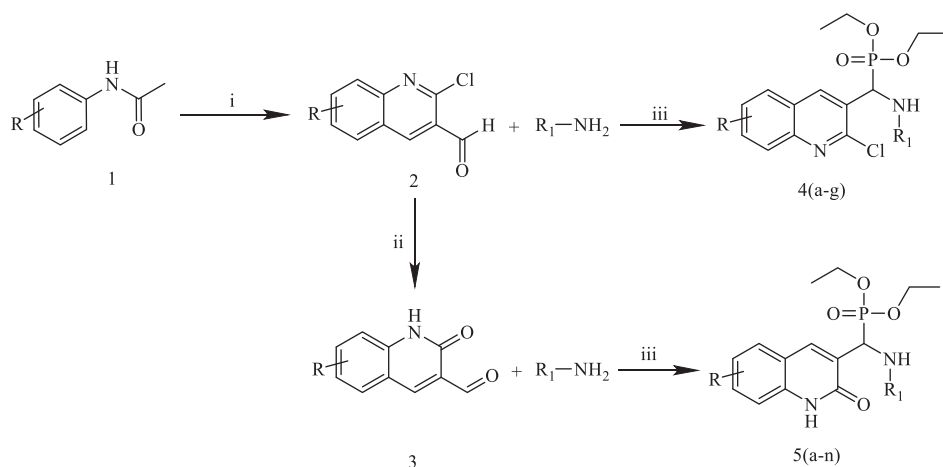
2.1 | Synthesis and identification

Series of 20 novel α -aminophosphonates **4a-g** and **5a-m** containing quinoline or quinolone moiety was designed and synthesized under ultrasound irradiation. A simple, rapid, facile and highly efficient method has been employed for the synthesis of α -aminophosphonate derivatives *via* Kabachnik-Fields reaction starting from quinoline or quinolone carbaldehyde and functionalized amine using ionic liquid [TEAA] as a solvent and catalysts.

Firstly, 2-chloro-quinoline-3-carbaldehyde derivatives (**2**) were obtained *via* Meth-Cohn^[29] reaction, which included the condensation of acetanilide derivatives (**1**) with Vilsmeier-Haack reagent. 2-Oxoquinoline 3-carbaldehyde derivatives (**3**) were then obtained in good yields by the hydrolytic reaction of (**2**) in the presence of 70% acetic acid.^[30] The target compounds **4a-g** and **5a-m** were synthesized *via* Kabachnik-Fields reaction, under ultrasound irradiation in the presence of ionic liquid [TEAA], using aminophenol or aminopyridine as starting materials (Scheme 1). This method offers several advantages including the easy, work-up reaction and giving pure product without chromatography purification and high yield in short reaction time. The structures of target compounds **4a-g** and **5a-m** were confirmed using various spectroscopic methods, including ¹H NMR, ¹³C NMR, ³¹P NMR, HSQC, HMBC, COSY, ESI-MS and elemental analysis.

(a): DMF, POCl₃ (3/7), 70°C, (b): CH₃COOH (70%), reflux, (c): PO(OEt)₃, IL[TEAA], ultrasound irradiation.

It was found that ionic liquid [TEAA] has a large effect on the rate of the reaction and yields of products; the rates of the reaction were remarkable slowed without



SCHEME 1 One-pot synthesis of novel α -aminophosphonate derivatives under ultrasound irradiations

ionic liquid, and the yields were very low (about 30%). The results were listed in Table 1. The great improvement of the yield was achieved to afford α -aminophosphonates containing quinolone moiety in the yield of 81-93% in short reaction time; the obtained results were summarized in Table 2.

2.2 | Biological evaluation

Antioxidant capacity of all synthesized compounds was evaluated by using eight complementary tests. These tests were based on different mechanisms of action. It is important to use many assays to prove the effectiveness of each product and their mechanisms like the reductive capacity and radical scavenging, prevention of chain

initiation, decomposition of peroxides, prevention of continued hydrogen abstraction.^[31] Moreover, inhibition potential against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) key enzymes involved in common human pathologies neurodegenerative disorders^[32] was also evaluated.

2.2.1 | Determination of the antioxidant activity

In this study, the antioxidant activity of 20 novel synthesized compounds was tested using eight complementary *in vitro* tests; namely, β -carotene-linoleic acid assay according to the method of Marco^[33] with slight modifications. Free radical-scavenging activity by DPPH scavenging assay according to the method described by Blois 1958^[34]. ABTS scavenging assay according to the method of Re et al.^[35] with slight modifications. Cupric-reducing antioxidant capacity (CUPRAC) was determined according to the method of Apak et al.^[36]. The reducing power assay was carried out as described by Oyaizu^[37] with slight modifications. Measurement of the hydroxyl radical-scavenging activity of the compounds was based on the method described by Smirnoff and Cumbes^[38].

TABLE 1 Effect of *IL* (TEAA) on the yield of **4a**, **4b**, **4c**

Compound	Yield without <i>IL</i>	Yield With <i>IL</i> ^a
4a	30	76
4b	25	85
4c	28	82

^a1 mL *IL* (triethylammonium acetate): 1 mmol substrate.

TABLE 2 Synthesis of novel α -aminophosphonate under ultrasound irradiation

Entry	R	Amine	Time (min)	Yield%	mp ^o C
4a	H	2-aminophenol	12	76	177-178
4b	6-Me	2-aminophenol	16	85	190-191
4c	6-OMe	2-aminophenol	14	82	166-167
4d	7-Me	2-aminophenol	15	74	184-185
4e	8-Me	2-aminophenol	16	77	198-199
4f	6-OMe	4-aminophenol	17	86	203-204
4g	6-OMe	3-aminopyridine	19	79	179-179.8
5a	H	2-aminophenol	10	92	133-134
5b	6Me	2-aminophenol	11	87	170-170.7
5c	6OMe	2-aminophenol	9	84	163-164.2
5d	7Me	2-aminophenol	11	88	116-117
5e	8Me	2-aminophenol	10	92	221-222
5f	H	4-aminophenol	13	75	222-223
5g	6Me	4-aminophenol	12	81	216-217
5h	6OMe	4-aminophenol	11	89	124-125
5i	7Me	4-aminophenol	10	78	200-201
5j	8Me	4-aminophenol	12	71	229-230
5k	6Me	3-aminopyridine	14	83	198-199
5l	7Me	3-aminopyridine	13	93	127-128
5m	8Me	3-aminopyridine	11	79	311-313

Note: Conditions: aldehyde (1 mmol), amine (1 mmol), triethylphosphite (1 mmol), *LI*, 40 kHz.

TABLE 3 IC₅₀ and A_{0.50} values of antioxidant activity of compounds 4a-g and 5a-m by eight complementary tests

Compound	Antioxidant activity ^a							
	DPPH [•] assay IC ₅₀ (μM)	ABTS ^{•+} assay	Galvinoxyl assay	OH [•] assay	β-carotene assay	Reducing power assay A _{0.50} (μM)	CUPRAC assay	Phenantroline assay
	4a	22.19 ± 0.07	6.55 ± 0.06	14.66 ± 0.35	355.70 ± 1.15	4.77 ± 0.21	119.05 ± 1.60	19.01 ± 0.09
4b	13.82 ± 0.10	6.30 ± 0.08	9.34 ± 0.05	222.43 ± 2.18	2.37 ± 0.02	14.32 ± 0.06	13.36 ± 0.02	3.61 ± 0.05
4c	15.52 ± 0.05	7.43 ± 0.14	10.11 ± 0.04	248.01 ± 1.53	3.01 ± 0.08	13.30 ± 0.18	14.21 ± 0.12	1.84 ± 0.81
4d	18.02 ± 0.74	6.64 ± 0.35	7.79 ± 0.19	169.66 ± 0.53	12.53 ± 0.34	13.06 ± 0.04	13.77 ± 0.33	4.36 ± 0.75
4e	10.07 ± 0.18	6.32 ± 0.06	10.71 ± 0.13	957.08 ± 0.89	5.08 ± 0.46	333.44 ± 0.03	12.73 ± 0.03	8.96 ± 0.19
4f	2.01 ± 0.02	2.61 ± 0.56	3.74 ± 0.03	N.T	1.88 ± 0.11	26.63 ± 0.79	1.86 ± 0.01	2.87 ± 0.16
4g	>100	>50	>50	N.A	>100	>200	>100	>100
5a	18.66 ± 0.13	7.70 ± 0.01	13.07 ± 0.11	363.92 ± 1.56	6.03 ± 0.03	26.78 ± 1.07	22.41 ± 0.63	6.90 ± 0.09
5b	20.94 ± 0.16	6.48 ± 0.04	10.83 ± 0.52	1322.39 ± 0.45	5.71 ± 0.08	24.44 ± 2.23	28.19 ± 1.24	9.77 ± 0.71
5c	20.58 ± 0.05	6.66 ± 0.05	19.65 ± 0.19	644.61 ± 1.51	6.17 ± 0.15	34.98 ± 1.61	23.14 ± 0.28	6.66 ± 0.45
5d	50.74 ± 0.95	10.90 ± 0.11	23.53 ± 0.08	1818.49 ± 1.44	7.27 ± 0.08	16.18 ± 0.64	39.93 ± 0.29	20.96 ± 0.03
5e	13.40 ± 0.03	18.49 ± 0.09	12.91 ± 0.46	428.49 ± 2.41	3.79 ± 0.09	69.37 ± 0.39	24.63 ± 0.31	22.88 ± 0.94
5f	8.15 ± 0.18	7.67 ± 0.19	9.69 ± 0.27	496.40 ± 1.51	5.61 ± 0.08	20.30 ± 0.14	21.42 ± 0.08	86.16 ± 0.89
5g	34.14 ± 0.14	12.55 ± 0.05	14.50 ± 0.17	426.02 ± 1.85	7.18 ± 0.06	18.85 ± 0.30	31.57 ± 1.18	42.24 ± 0.92
5h	24.99 ± 0.15	9.11 ± 0.02	7.70 ± 0.22	N.A	6.10 ± 0.04	16.95 ± 0.36	28.29 ± 0.33	50.52 ± 0.1
5i	18.94 ± 0.17	7.85 ± 0.15	4.73 ± 0.08	449.82 ± 2.89	3.26 ± 0.07	47.45 ± 0.25	19.11 ± 0.08	37.36 ± 1.27
5j	5.64 ± 0.01	3.29 ± 0.03	7.39 ± 0.51	N.A	3.29 ± 0.53	32.05 ± 0.48	2.37 ± 0.03	21.94 ± 0.75
5k	>100	>50	>50	N.A	>100	>200	>100	>100
5l	>100	>50	>50	N.A	>100	>200	>100	>100
5m	>100	>50	>50	N.A	91.55 ± 0.72	>200	>100	>100
BHT^b	29.72 ± 0.59	5.35 ± 0.01	15.06 ± 0.18	N.T	5.62 ± 0.00	40.70 ± 3.94	43.65 ± 0.87	10.16 ± 0.17
BHA^b	87.32 ± 0.47	13.31 ± 0.03	29.84 ± 0.06	N.T	6.99 ± 0.00	29.68 ± 0.71	20.19 ± 0.19	5.15 ± 0.07
Ascorbic acid^b	N.T	N.T	N.T	32.33 ± 1.17	N.T	N.T	N.T	N.T

^aIC₅₀ and A_{0.50} values are expressed as means ± SD of three parallel measurements ($P < 0.05$).^bReference compounds: BHA, butylated hydroxyanisole; BHT, butylated hydroxytoluene; N.T: not tested; N.A: not active.

Phenanthroline activity was evaluated by the method of Szydłowska-Czerniaka^[39] and galvinoxyl scavenging (GOR) assay was determined as previously method described by Shi et al.^[40]. BHA and BHT were used as positive standards for comparison of the activity. The tests were performed at different concentrations to calculate the IC₅₀ and A_{0.50} values. Results were statistically significant ($P < 0.05$) when compared with those of controls in each test.

The results of all the tests expressed in term of IC₅₀ or A_{0.50} presented in Table 3. The effectiveness of antioxidant properties is inversely correlated with their IC₅₀ values. The product concentration providing 50% antioxidant activity (IC₅₀) was calculated from the graph of antioxidant activity percentage against product concentration. The sample concentration producing 0.50 absorbance (A_{0.50}) was calculated from the graph of the absorbance against the sample concentration.

In general, the all tested compounds exhibited potent antioxidant activity, except compounds **4g**, **5k**, **5l**, **5m** which showed weak antioxidant activity with all tests. In the DPPH and ABTS assays, all compounds except **5g** and **5d** showed stronger antioxidant activities than BHT. The highest DPPH activity was observed in the compound **4f** (IC₅₀ = 2.01 ± 0.02 μM) followed by **5j** (IC₅₀ = 5.64 ± 0.01 μM) and **5f** (IC₅₀ = 8.15 ± 0.18 μM), evidently, the same derivatives **4f** (IC₅₀ = 2.61 ± 0.56 μM) and **5j** (IC₅₀ = 3.29 ± 0.03 μM), exhibited the best ABTS radical scavenging activity. For Galvinoxyl assay, all selected compounds showed a very high antioxidant activity with IC₅₀ values lower than 23.53 ± 0.08 μM. All these compounds except **5c**, **5d** have a higher antioxidant capacity than that of BHT (IC₅₀ = 15.06 ± 0.18 μM). The highest inhibitory effect was respectively exhibited by the derivatives **4f**, **5i**, **5j**, **5h** and **4d** (IC₅₀ = 3.74 ± 0.03, 4.73 ± 0.08; 7.39 ± 0.51; 7.70 ± 0.22; 7.79 ± 0.19 μM), their IC₅₀ values about three times lower than that of BHA (IC₅₀ = 29.84 ± 0.06 μM). In the hydroxyl radical scavenging assay, the obtained results demonstrate that all compounds except **4g**, **5h**, **5j**, **5k**, **5l**, **5m** had a moderate activity translated by a high values of IC₅₀ (169.66 ± 0.53-1818.49 ± 1.44 μM) which was still much more than that of ascorbic acid (IC₅₀ = 32.33 ± 1.17 μM).

Cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC) of all compounds was also assayed. The results were given as absorbance. In this method, copper (I) and neocupronine give a stable complex, the formation of this complex is carried out by reduction of copper (II) in the presence of neocupronine. The results demonstrated that all compounds exhibited higher antioxidant activity than BHT (A_{0.50} = 43.65 ± 0.87 μM) with A_{0.50} lower than

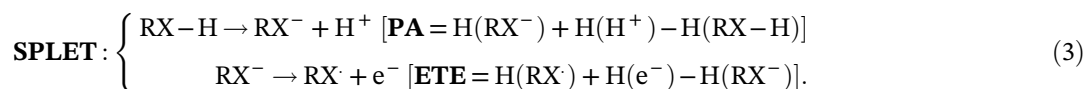
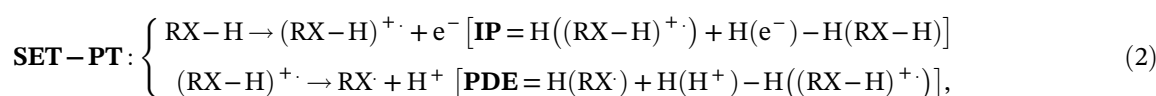
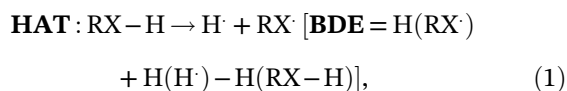
31.57 ± 1.18 μM. Unfortunately, since these compounds, cupric reducing antioxidant capacity of **4f** (A_{0.50} = 1.86 ± 0.01 μM), **5j** (A_{0.50} = 2.37 ± 0.03 μM), **4e** (A_{0.50} = 12.73 ± 0.03 μM) and **4b** ≈ **4d** (A_{0.50} = 13.36 ± 0.02, 13.77 ± 0.33 μM), respectively, were very higher than that of both BHT (A_{0.50} = 43.65 ± 0.87 μM) and BHA (A_{0.50} = 20.19 ± 0.19 μM). In the β-carotene-linoleic acid assay, the antioxidants scavenge singlet oxygen causing radicals in lipids. The results suggested that all the selected compounds showed remarkable lipid peroxidation inhibition with IC₅₀ values less than 12.6 μM. All these compounds except **5g**, **5d**, **4d**, **5m** have a higher antioxidant capacity than BHA (IC₅₀ = 6.99 ± 0.00 μM). In this method, oxidation of linoleic acid was effectively inhibited by **4f**, **5b**, **4c** ≈ **5i** ≈ **5j** ≈ **5e** (5.61 ± 0.08; 5.71 ± 0.08; 3.01 ± 0.08; 3.26 ± 0.07; 3.29 ± 0.53; 3.79 ± 0.09), respectively. On the other hand, the best results were obtained for compounds **4d** (A_{0.50} = 13.06 ± 0.04 μM), **4c** (A_{0.50} = 13.30 ± 0.18 μM), **4b** (A_{0.50} = 14.32 ± 0.06 μM) and **5d** (A_{0.50} = 16.18 ± 0.64 μM), respectively, with reducing power assay. These derivatives have a higher antioxidant capacity than the standard BHA (A_{0.50} = 20.19 ± 0.19 μM) and about three times higher than BHT (A_{0.50} = 40.70 ± 3.94 μM). In phenanthroline assay, the derivatives bearing a quinoline moiety exhibited a very high antioxidant capacity translated by their low values of A_{0.50}. The derivatives **4c** (A_{0.50} = 1.84 ± 0.81 μM), **4a** (A_{0.50} = 1.99 ± 0.20 μM), **4f** (A_{0.50} = 2.87 ± 0.16 μM), **4b** (A_{0.50} = 3.61 ± 0.05 μM), **4d** (A_{0.50} = 4.36 ± 0.75 μM), respectively, have a higher antioxidant capacity than the standard BHA (A_{0.50} = 5.15 ± 0.07 μM) and BHT (A_{0.50} = 10.16 ± 0.17 μM).

Generally, it should be mentioned that α-aminophosphonate derivatives exhibited good antioxidant activity, and it is worth noting that the presence of quinoline and quinolone moiety significantly increases their antioxidant activity^[41]. In all studied methods, all novel compounds showed excellent antioxidant activity except **4g**, **5k**, **5l** and **5m**. It was observed that the most effective compounds are those containing phenol due to their power to give more atoms to stabilize free radicals^[42,43]. This explains the low antioxidant activity of **4g**, **5k**, **5l** and **5m**, which have a pyridine moiety replacing a phenol groups in its structure.

2.2.2 | DFT calculations

A molecular descriptors calculation was carried out on all of our synthesized compounds, using the density functional theory (DFT). Their structures geometries were optimized at the B3LYP/6-311G++(d,p) level of the DFT

theory. Solvation effects were considered using the IEFPCM model^[44]. Vibrational frequencies' calculations were performed to check if the optimized geometries are located at the minimum point of the corresponding potential surface. All calculations were made with GAUSSIAN 09 software^[45], whereas GaussView 5.0.9^[46] was used for results visualization and analysis. Chem3D Ultra software (version 8.0) was used to conduct a preliminary molecular dynamics calculation with the molecular mechanics force field MM2 (ChemOffice 2003, Cambridge Soft Corporation). The calculated molecular descriptors are: the bond dissociation enthalpy (BDE), the ionisation potential (IP), the proton dissociation enthalpy (PDE), the proton affinity (PA) of the anion and the electron transfer enthalpy (ETE). The three possible radical scavenging mechanisms, that may coexist are: hydrogen atom transfer (HAT), single electron transfer-proton transfer (SET-PT) and sequential proton loss electron transfer (SPLET)^[47,48]. Each of these mechanisms is distinguished by one or more molecular descriptors, as illustrated in Equations (1) to (3). Therefore, BDE, IP and PA are the three determinant molecular descriptors of the thermodynamically preferred antiradical mechanism. The higher is the scavenging activity, the lower are their values^[49] and the smallest descriptor corresponds to the favored mechanism.



For the generated radicals (RX• and RX-H^{•+}), the unrestricted open shell level UB3LYP/6-311G++(d,p) was used to calculate their vibrational frequencies and no significant change was noted when subjected to a geometry optimization. Molecular descriptors are

calculated at 298.15 K and 1 atm. The enthalpy values of hydrogen atom (H•), proton (H⁺) and electron (e⁻) in ethanol are equal to -1307.479^[50], -1012.303 and -102.154 kJ/mol, respectively. The two last values were obtained from the corresponding solvation enthalpies^[51].

The geometries of the studied molecules were optimized. The vibrational frequencies' calculations exhibited no negative value, indicating indeed that the optimized geometries are located on the global minimum point of its potential energy surface. When comparing the determinant molecular descriptors' values (Table 4), for each molecule, it was found that PA was the lowest one. Which mean that SPLET is thermodynamically the most favored mechanism for the radical scavenging activity of all studied molecules. However, a difference in the origin of the transferred proton is noted between the tested compounds. Some prefer to release the proton from the hydroxyl group (**4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f**, **5f**, **5i** and **5h**) while others favor the departure of the proton from the N-H bond (**5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5g**, **5j**, **5k**, **5l**, **5m** and **4g**). Notice that a number of molecules have two N-H bonds (two labile protons H_a and H_b), as shown in Figure 1. In this case, the H_a proton transfer is always preferred to the H_b one. Thus, molecules having a single N-H bond (**4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f**) prefer the transfer of the O-H proton. For molecules having two N-H bonds (**5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**), the transfer of the H_a proton is preferred. The same thing is observed for molecules having no O-H bond (**5k**, **5l**, **5m**, **4g**). The rest of molecules show very close values of PA with a slight preference to transfer the H_a proton, for

5g and **5j**, and to transfer the O-H proton, for **5f**, **5i** and **5h**.

A good correlation between the experimental results of the DPPH scavenging activity (IC₅₀) and the relevant descriptors (PA)^[52] is also observed (Figure 1).

TABLE 4 Molecular descriptors (kJ/mol) calculated at the B3LYP/6-311G++(d,p) level of the DFT theory. Solvation effects (ethanol) were considered using the IEFPCM model

Molecule	BDE(OH)	BDE(NH)	IP	PDE	PA(OH)	PA(NH)	ETE(OH)	ETE(NH)
4a	410.86	411.70	482.14	121.74	288.69	320.82	315.19	283.90
4b	409.17	411.75	480.39	121.80	287.69	321.93	314.50	282.84
4c	395.03	399.25	474.83	113.22	280.53	323.72	307.52	268.56
4d	395.75	418.74	499.71	89.06	262.47	317.51	326.30	294.25
4e	347.47	347.47	465.34	75.16	227.01	313.35	313.48	227.14
4f	344.42	374.11	434.16	103.28	242.96	321.37	294.48	245.76
4g	No OH	390.09	483.02	No OH	No OH	298.73	No OH	284.39
5a	381.48	435.07 ^a 915.31 ^b	462.27	112.23	269.83	222.32 ^a 340.40 ^b	304.67	405.77 ^a 767.93 ^b
5b	427.27	420.63 ^a 390.23 ^b	467.36	152.93	323.21	241.15 ^a 325.06 ^b	297.08	372.50 ^a 258.19 ^b
5c	380.25	413.26 ^a 384.48 ^b	458.78	114.49	321.61	224.40 ^a 334.76 ^b	251.66	381.88 ^a 242.74 ^b
5d	394.34	429.15 ^a 416.72 ^b	465.37	121.98	289.33	236.61 ^a 344.63 ^b	298.02	385.56 ^a 265.11 ^b
5e	381.03	426.02 ^a 387.12 ^b	463.04	91.97	270.64	254.02 ^a 358.97 ^b	284.36	365.02 ^a 221.17 ^b
5f	337.54	387.19 ^a 386.06 ^b	414.75	115.80	245.55	237.60 ^a 345.76 ^b	285.01	242.61 ^a 233.31 ^b
5g	336.01	416.17 ^a 379.04 ^b	411.87	117.17	244.72	233.59 ^a 338.64 ^b	284.31	375.60 ^a 233.42 ^b
5h	339.59	408.67 ^a 876.26 ^b	423.60	109.01	242.32	242.89 ^a 314.86 ^b	290.29	358.81 ^a 754.42 ^b
5i	343.21	428.66 ^a 386.58 ^b	428.71	107.52	238.79	240.85 ^a 342.92 ^b	297.44	380.83 ^a 236.68 ^b
5j	343.58	424.78 ^a 390.32 ^b	430.16	106.44	240.82	236.25 ^a 351.57 ^b	295.78	381.55 ^a 231.77 ^b
5k	No OH	423.97 ^a 423.98 ^b	463.56	No OH	No OH	232.81 ^a 313.07 ^b	No OH	384.18 ^a 303.93 ^b
5l	No OH	431.44 ^a 399.29 ^b	466.62	No OH	No OH	231.19 ^a 320.61 ^b	No OH	393.27 ^a 271.70 ^b
5m	No OH	425.33 ^a 381.42 ^b	478.58	No OH	No OH	236.70 ^a 294.13 ^b	No OH	381.65 ^a 280.31 ^b

^aN-H_a^bN-H_b

2.2.3 | Determination of cholinesterase (AChE, BChE) inhibitory activity

Inhibitors of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) are the most investigated and commonly strategy used for the treatment of Alzheimer's disease^[53–55]. In this context, we evaluated the

anticholinesterase activity of all synthesized products which can lead to their possible uses as effect enzyme inhibitors. Cholinesterase (ChE) inhibitory activity was measured using Ellman's method, as previously reported^[56] with slight modification.

The IC₅₀ values of all tested compounds against BChE and AChE were summarized in Table 5. The obtained

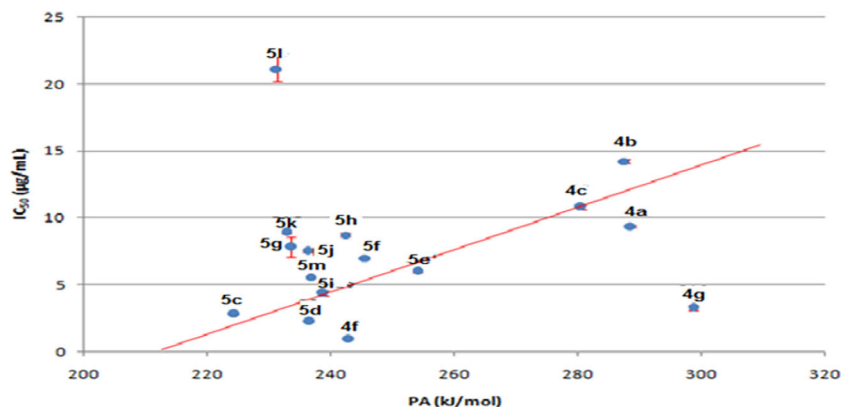


FIGURE 1 Correlation curve between the IC_{50} of the DPPH scavenging activity and the determinant molecular descriptor, PA in our case, for the most active molecules

TABLE 5 IC_{50} values of (AChE, BChE) inhibitory activity of compounds 4(a-g) and 5(a-m)

Compound	IC_{50} (μM) ^a	
	AChE	BChE
4a	70.49 \pm 0.70	>500
4b	28.42 \pm 0.02	73.38 \pm 1.99
4c	38.39 \pm 0.89	186.79 \pm 1.99
4d	107.37 \pm 1.12	65.30 \pm 1.42
4e	105.32 \pm 1.25	169.40 \pm 1.99
4f	67.20 \pm 1.12	79.22 \pm 1.86
4g	>500	429.55 \pm 2.01
5a	55.23 \pm 0.38	29.35 \pm 0.86
5b	>500	55.27 \pm 1.25
5c	141.57 \pm 1.16	43.46 \pm 1.35
5d	191.15 \pm 0.69	24.56 \pm 1.20
5e	52.55 \pm 1.07	>500
5f	>500	256.72 \pm 1.44
5g	>500	97.61 \pm 0.58
5h	>500	33.49 \pm 2.25
5i	67.39 \pm 2.01	61.94 \pm 2.35
5j	>500	180.82 \pm 1.15
5k	91.73 \pm 0.49	>500
5l	>500	>500
5m	96.92 \pm 1.12	>500
Galantamine ^b	21.81 \pm 1.15	120.93 \pm 1.99

^aValues expressed are means \pm SD of three parallel measurements.

^bReference compounds.

IC_{50} values revealed that all tested compounds except **5b**, **5f**, **5g**, **5i**, **5h**, **5l**, **4g** (IC_{50} > 500 μM) showed moderate inhibitory activity against AChE (IC_{50} = 28.42 \pm 0.02-191.15 \pm 0.96 μM). The highest inhibitory activity against AChE was observed with derivatives **4b** (IC_{50} = 28.42 \pm 0.02 μM), **4c** (IC_{50} = 38.39 \pm 0.89 μM),

5e (IC_{50} = 52.55 \pm 1.07 μM) and **5a** (IC_{50} = 55.23 \pm 0.38 μM), respectively, compared with Galantamine standard (IC_{50} = 21.81 \pm 1.15 μM). In term of anti-BChE activity, all tested compounds except **4a**, **5e**, **5l**, **5k**, **5m** (IC_{50} > 500 μM), showed good activities. The derivatives **5d**, **5a**, **5h**, **5c** and **5b** (IC_{50} = 24.56 \pm 1.20; 29.35 \pm 0.86; 33.49 \pm 2.25; 43.46 \pm 1.35-55.27 \pm 1.25 μM) respectively, were the most potent compounds against BChE compared with Galantamine standard (IC_{50} = 120.93 \pm 1.99 μM).

3 | CONCLUSION

In conclusion, we reported the synthesis, identification and evaluation of antioxidant and anticholinesterase activities of novel α -aminophosphonates derivatives. A good correlation between the experimental results of the DPPH scavenging activity (IC_{50}) and the relevant descriptors (PA) is also observed using DFT calculation.

The results suggested a potent antioxidant activity with all tests of most products and showed a middle inhibitory against AChE and important inhibition of BChE, which may find the application of these novel molecules as potential antioxidant agents and may be useful as a moderate anticholinesterase agent, for treatment of Alzheimer's diseases.

4 | EXPERIMENTAL SECTION

4.1 | General information

All starting materials and reagents used for synthesis were obtained commercially from commercial sources Aldrich and Acros and were used without purification. Sonication was performed in a FUNGILAB ultrasonic bath with a frequency of 40 kHz and an output power of 250 W. Melting points were measured using Buchi

Melting Point B-545. All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25-mm Merck silica gel plates (60F-254) using ultraviolet light (254 nm) as the visualizing agent and ninhydrine solution as developing agents. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 30°C on a Bruker spectrometers (400 MHz for ^1H , 101 MHz for ^{13}C and 162 MHz for ^{31}P) using TMS as internal standard and CDCl_3 or $\text{DMSO-}d_6$ as solvent. Mass spectra were recorded with a MicroTOF-Q Bruker spectrometer using electrospray ionization (ESI) analysis. All reagents used for biological activities were purchased from Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO. Measurements and calculations of the antiradical activity were carried out on a 96-well microplate reader, Perkin Elmer Multimode Plate Reader EnSpire.

4.2 | General procedure for the preparation of quinoline derivatives

Place dimethyl formamide (DMF)(3 eq) in a flask equipped with a drying tube cooled to 0°C temperature, then POCl_3 (Phosphorousoxychloride) (7 eq) was added dropwise with stirring to it. To this solution add acetanilide (1 mmol). After few minutes the reaction mixture was refluxed for 6-8 h. After completion of requiring time reaction, the mixture was cooled and poured in ice-cold water and stirred about half an hour then filtered to offer powder of compound.

2-Chloro-3-formyl-6-methylquinoline: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$; MW = 173.17; TLC R_f = 0.35 (CH_2Cl_2); yellow powder; 96% yield; IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 1645 (CO). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.57(s, 1H, CHO), 8.58 (s, 1H, H_4), 7.97 (d, J = 7.7, 1H, H_8), 7.75 (d, J = 2.3, 1H, H_5), 7.74 (dd, J = 7.7, 2.4, 1H, H_7), 2.57 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 189.3, 149.2, 148.1, 139.5, 138.4, 135.9, 128.3, 128.1, 126.5, 126.2, 21.5 ppm.

4.3 | General procedure for the preparation of compounds 3a-f

2-Chloro-3-formyl quinoline derivatives were treated with 70% acetic acid aqueous solution (200 mL) at 95°C for 10 h and then the solution was cooled to room temperature to offer needle crystals of compounds **3a-f**.

2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde (3a): $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$; MW = 173.17; TLC R_f = 0.35 (CH_2Cl_2); yellow powder; 96% yield; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.11 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, CHO), 8.50-8.45 (m, 1HAr, H_7), 7.90 (dd, J_{ortho} = 7.9, J_{metha} = 1.4 Hz, 1HAr, H_3), 7.65 (ddd, J_{ortho} = 8.5, 7.2, J_{metha} = 1.5 Hz,

1HAr, H_1), 7.37 (dd, J_{ortho} = 8.5, J_{metha} = 1.1 Hz, 1HAr, H_6), 7.25 (td, J_{ortho} = 8.1, 7.2, J_{metha} = 1.1 Hz, 1HAr, H_2). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 190.18, 190.15, 142.87, 134.08, 134.05, 131.29, 123.09, 123.07, 118.60, 115.89 ppm.

4.4 | General procedure for the preparation of α -aminophosphonate

In a 10 mL round-bottom flask, a mixture of amine (1 mmol) and aldehyde (1 mmol) was taken with 1 mL of ionic liquid at room temperature and then triethyl phosphite (1 mmol) was added. The reaction mixture was subjected to the ultrasonication for appropriate time. After completion of the reaction, as indicated by TLC, distilled water was added. The product was finally filtered and dried and it was purified by recrystallization using chloroform/diethyl ether to yield pure α -aminophosphonate.

diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate 5a: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; TLC R_f = 0.48 (CH_2Cl_2); yellow powder; 92% yield; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d_6) δ 11.75 (s, 1H, OH), 9.74 (s, 1H, NH), 7.70 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.5 Hz, 1H Ar, H_7), 7.10-7.00 (m, 2H Ar, H_1 , H_3), 6.93 (dd, J_{ortho} = 8.2, J_{metha} = 1.5 Hz, 1H Ar, H_6), 6.88 (dd, J_{ortho} = 7.8, J_{metha} = 1.4 Hz, 1H Ar, H_{17}), 6.72 (td, J_{ortho} = 7.7, J_{metha} = 1.9 Hz, 1H Ar, H_2), 6.54 (td, J_{ortho} = 7.6, J_{metha} = 1.4 Hz, 1H Ar, H_{18}), 6.50 (dd, J_{ortho} = 8.4, J_{metha} = 3.6 Hz, 1H Ar, H_{16}), 5.92(d, J = 11.6 Hz, 1H, NH), 5.89(dd, J_{ortho} = 7.8, J_{metha} = 1.7 Hz, 1H, H_{15}), 5.77 (dd, $J_{\text{H-P}}$ = 25.0, 11.6 Hz, 1H, H_{12}), 4.46-4.33 (m, 2H, H_{27}), 4.16-3.91 (m, 2H, H_{24}), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H Ar, H_{25}), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{29}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d_6) δ 163.10 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.4 Hz), 145.22, 138.96, 137.17, 135.09 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 16.2 Hz), 130.38, 128.53, 127.54, 122.05, 120.38, 119.39, 119.03, 115.16, 115.03, 112.35, 64.65 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.8 Hz), 63.75 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.5 Hz), 45.46, 16.51 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.8 Hz), 16.21 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.6 Hz) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 24.04 ppm. ESI-MS (m/z): 403.59 (M + H^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ (402.39): C, 59.70; H, 5.76; N, 6.96; O, 19.88; P, 7.70. Found: C, 59.75; H, 5.78; N, 6.92; O, 19.81; P, 6.90%.

diethyl(((2-hydroxyphenyl)amino)(6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3yl)methyl)phosphonate 5b: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; TLC R_f = 0.43 (CH_2Cl_2); yellow powder; 87% yield; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d_6) δ 10.99 (s, 1H, OH), 9.76 (s, 1H, NH), 7.52 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 3.6 Hz, 1HAr, H_7), 6.95 (d, J_{ortho} = 7.7 Hz, 1HAr, H_6), 6.85 (dd, J_{ortho} = 7.8, J_{metha} = 1.4 Hz, 1HAr, H_1), 6.81 (m, 3HAr, H_{15} , H_{18} , H_3), 6.75 (td, J_{ortho} = 7.1, J_{metha} = 1.2 Hz, 1HAr, H_{16}), 6.53 (td, J_{ortho} = 7.6, J_{metha} = 1.4 Hz, 1HAr, H_{17}), 5.95 (dd,

$J_{\text{H-H}} = 12.2$, $J_{\text{H-P}} = 6.3$ Hz, 1H, NH), 5.78 (dd, $J_{\text{H-P}} = 25.2$, $J_{\text{H12-H13}} = 12.1$ Hz, 1H, H₁₂), 5.13 (s, 1H, H₇), 4.54-4.36 (m, 2H), 4.20-4.01 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*₆) δ 162.68, 145.29, 138.68, 135.19, 135.10 (d, $J_{\text{C-P}} = 18.7$ Hz), 131.56, 128.39, 127.16, 120.50, 119.17, 115.07, 113.96, 112.50, 77.33, 77.02, 76.70, 64.82, 63.90 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 19.98, 16.54 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz), 16.22 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 24.26 ppm. ESI-MS *m/z*: 417.35 (M + H⁺). Anal. Calcd for C₂₁H₂₅N₂O₅P (416.41): C, 59.70; H, 5.76; N, 6.96; O, 19.88; P, 7.70. Found: C, 59.80; H, 5.81; N, 6.88; O, 19.74; P, 6.86%.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported financially by The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research. Spectral data for the synthesis of novel α -aminophosphonate prepared in this work are available in the Supporting Information (Figures S1-S92).

ORCID

Ismahene Bazine  <https://orcid.org/0000-0001-6772-8379>

REFERENCES

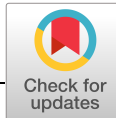
- Saha, R. Verma, *Pharm. Biol.* **2012**, *50*, 326.
- Xiao, R. Tundis, *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65*, 1679.
- Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed., Clarendon, Oxford **2007**.
- M. I. C. Atta-ur-Rahman, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 555.
- Derabli, I. Boualia, A. B. Abdelwahab, R. Boulcina, C. Bensouici, G. Kirsch, A. Debache **2018**; *28*(14), 2481
- Trachootham, J. Alexandre, P. Huang, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 579.
- R. W. Moss, *Antioxidants Against Cancer*, New York, NY, Equinox Press **2000**.
- M. L. Cornish, D. J. Garbary, *Algae* **2010**, *25*, 155.
- Gao, H. H. Zhang, R. Dinavahi, F. Li, Y. Xiang, V. Raman, Z. M. Bhujwalla, D. W. Felsher, L. Z. Cheng, J. Pevsner, G. L. Semenza, C. V. Dang, *Cancer Cell* **2007**, *12*, 230.
- F. R. Atherton, C. H. Hassall, R. W. Lambert, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.
- a) M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Yuck, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652. b) E. W. Logusch, D. M. Walker, J. F. McDonald, G. C. Leo, J. E. Franz, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4069. c) P. P. Giannousis, P. A. Bartlett, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603.
- M. V. N. Reddy, S. Annar, A. Balakrishna, G. C. S. Reddy, C. S. Reddy, *Org. Commun.* **2010**, *3*, 39.
- a) Y. C. Guo, J. Li, J. L. Ma, Z. R. Yu, H. W. Wang, W. J. Zhu, X. C. Liao, Y. F. Zhao, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 755. b) X. C. Huang, M. Wang, Y. M. Pan, X. Y. Tian, H. S. Wang, Y. Zhang, *Bio. Org. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5283. c) A. K. Bhattacharya, D. S. Raut, K. C. Rana, I. K. Polankia, M. S. Khan, S. Iramb, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 146.
- S. Bhagat, P. Shah, S. Mishra, P. K. Kaur, S. Singh, A. K. Chakraborti, *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 665.
- P. Kafarski, B. Lejczak, *Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 1993.
- K. U. M. Rao, S. Swapna, D. M. Mahidhar, K. M. K. Reddy, C. S. Reddy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *98*, 232.
- Q. Wang, M. Zhu, R. Zhu, L. Lu, C. Yuan, S. Xing, Y. Mei, Q. Hang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 354.
- K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim; **2011**, p. 1.
- E. M. El-Sheref, A. A. Aly, A. F. E. Mourad, A. B. Brown, S. Bräse, M. E. M. Bakheet, *Chem. Pap.* **2017**, *72*(1), 181.
- E. Polo, N. Ibarra-Arellano, L. Prent-Peñaloza, A. Morales-Bayuelo, J. Henao, A. Galdámez, M. Gutiérrez, *Bioorg. Chem.* **2019**, *90*, 103034.
- N. M. Sukhova, M. Lidak, A. Zidermane, I. S. Pelevina, S. S. Voronia, *Khim-Farm. Zh.* **1989**, *23*, 1226.
- J. C. Craig, P. E. J. Person, *Med. Chem.* **1971**, *14*, 1221.
- H. V. Patel, K. V. Vyas, P. S. Fernandes, *Indian J. Chem.* **1990**, *29*(B), 836.
- N. L. Allinger, M. P. Cava, C. Don, C. R. De Jong, N. A. Johnson, C. A. Lebel, *Chimie Organique*, Edscience/Mc Graw-Hill: United States, **1975**, p. 774.
- K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, J. Egypt, *Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255.
- R. D. Dillard, D. E. Pavey, D. N. J. Benslay, *Med. Chem.* **1973**, *16*, 251.
- F. Dorvault, *L'Officine*, XXIIe ed., Vigot, Paris **1982**, p. 1725.
- Z. C. Liu, B. D. Wang, Z. Y. Yang, Y. Li, D. D. Qin, T. R. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4477.
- a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1520. b) O. Meth-Cohn, *Heterocycle* **1993**, *35*, 539. (c) O. Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron. Lett.* **1995**, *51*, 1287. <https://doi.org/10.1039/p19810001520>
- T. Tilakraj, S. Y. J. Ambekar, *Indian J. Chem.* **1985**, *62*, 251.
- H. B. Li, C. C. Wong, K. W. Cheng, F. Chen, *Lebens-Wisz Technologie* **2008**, *41*, 385.
- I. Boualia, C. Derabli, R. Boulcina, C. Bensouici, M. Yildirim, A. Birinci Yildirim, A. Debache, *Arch. Der Pharm.* **2019**, *352*, 1900027.
- G. J. Marco, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, *45*, 594.
- R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, *Free Radical Bio. Med.* **1999**, *26*, 1231.
- R. Apak, K. Guclu, M. Ozyurek, S. E. Karademir, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 7970.
- M. Oyaizu, *Jpn. J. Nutr.* **1986**, *44*, 307.
- N. Smirnoff, Q. J. Cumbes, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1057.
- A. Szydłowska-Czerniaka, C. Dianoczki, K. Recseg, G. Karlovits, E. Szlyk, *Talanta* **2008**, *76*, 899.
- H. Shi, N. Noguchi, E. Niki, *Methods Enzymol.* **2001**, *335*, 157.
- J. Xiao, R. Tundis, *J. Pharm Pharmacol.* **2013**, *65*, 1679.
- K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, J. Egypt, *Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255.
- A. Seyoum, K. Asres, F. K. El-Fiky, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2058.

- [43] T. A. De Pinedo, P. Pen Alver, J. C. Morales, *Food Chem.* **2007**, *103*, 55.
- [44] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032.
- [45] R. Dennington, T. A. Keith, J. M. Millam, *GaussView, Version 5.0.9.*, Semichem, Shawnee Mission, KS **2016**.
- [46] *Gaussian 09, Revision E.02*, Gaussian, Wallingford, CT **2016**.
- [47] M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano, *Food Chem.* **2011**, *125*, 288.
- [48] M. Musialik, G. Litwinienko, *Org Lett.* **2005**, *7*, 4951.
- [49] J. J. Fifen, M. Nsangou, Z. Dhaouadi, O. Motapon, N. Jaidane, *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *966*, 232.
- [50] L. Bamonti, T. Hosoya, K. F. Pirker, S. Böhmendorfer, F. Mazzini, F. Galli, T. Netscher, T. Rosenau, L. Gille, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5039.
- [51] J. Tošović, S. Marković, D. Milenković, Z. Marković, *J. Serb. Soc. Comput. Mech.* **2016**, *10*, 66.
- [52] R. Bensegueni, M. Guergouri, C. Bensouici, M. Bencharif, *SN Appl. Sci.* **2018**, *1*(1) <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0085-9>.
- [53] S. Stepankova, K. Komers, *Curr. Enzym. Inhib.* **2008**, *4*, 160.
- [54] F. Mao, J. Li, H. Wei, L. Huang, X. Li, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*(6), 995.
- [55] a) S. Saha, R. Verma, *Pharm. Biol.* **2012**, *50*, 326. b) S. Saha, R. Verma, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 995.
- [56] G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Featherston, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Bazine I, Cheraïet Z, Bensegueni R, Bensouici C, Boukhari A. Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives. *J Heterocyclic Chem.* 2020;1–11. <https://doi.org/10.1002/jhet.3933>



FULL PAPER

Potential antibacterial and antifungal activities of novel sulfamidophosphonate derivatives bearing the quinoline or quinolone moiety

Ismahene Bazine¹ | Samira Bendjedid² | Abbas Boukhari¹

¹Laboratory of Organic Synthesis, Modeling and Optimization of Chemical Processes, Department of Chemistry, Badji Mokhtar-Annaba University, Annaba, Algeria

²Research Laboratory of Functional and Evolutionary Ecology, Department of Biology, Chadli Bendjedid University, El Taref, Algeria

Correspondence

Ismahene Bazine, Laboratory of Organic Synthesis, Modeling and Optimization of Chemical Processes, Department of Chemistry, Badji Mokhtar-Annaba University, B.O. 12, Annaba 23000, Algeria.
Email: bazineismahane@gmail.com

Abstract

A series of new α -sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate (**4a–n**) and cyclosulfamidophosphonate (**5a–d**) derivatives containing the quinoline or quinolone moiety was designed and synthesized *via* Kabachnik–Fields reaction in the presence of ionic liquid under ultrasound irradiation. This efficient methodology provides new 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide derivatives **5a–d** in one step and optimal conditions. The molecular structures of the novel compounds **4a–n** and **5a–d** were confirmed using various spectroscopic methods. All these compounds were evaluated for their *in vitro* antibacterial activity against Gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) and Gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 27923) bacteria, in addition to three clinical strains (*E. coli* 1, *P. aeruginosa* 1, and *S. aureus* 1). Most of the tested compounds showed more potent inhibitory activities against both Gram-positive and -negative bacteria compared with the sulfamethoxazole reference. The following compounds, **4n**, **4f**, **4g**, **4m**, **4l**, **4d**, and **4e**, are the most active sulfamidophosphonate derivatives. Furthermore, these molecules gave interesting zones of inhibition varying between 28 and 49 mm, against all tested bacterial strains, with a low minimum inhibitory concentration (MIC) value ranging from 0.125 to 8 $\mu\text{g/ml}$. All the synthesized derivatives were also evaluated for their *in vitro* antifungal activity against *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* and *Alternaria* sp. The results revealed that all the synthesized compounds exhibited excellent antifungal inhibition and the compounds **4f**, **4g**, **4m**, and **4i** were the most potent derivatives with MIC values ranging from 0.25 to 1 $\mu\text{g/ml}$ against the two tested fungal strains. The strongest inhibition of bacteria and fungi strains was detected by the effect of quinolone and sulfamide moieties.

KEYWORDSantibacterial activity, antifungal, quinolone, sulfonamide, α -sulfamidophosphonate

1 | INTRODUCTION

Antimicrobial drugs have caused a remarkable change in the treatment of infectious diseases.^[1] There are many ways to get infectious diseases and we are not able to prevent the infections that spread.

Every year millions of people are prone to infectious diseases and the death rate is also getting fluctuated due to the intensity of the easily spreading characteristic of the microorganism.^[2,3] Currently, antimicrobial chemotherapy made sensational advances to develop new potent antibiotics for combating antimicrobial resistance^[4] because

the microorganism is getting resistant with improvements in existing antibiotic classes by mutation membrane permeability and spore formation to the drugs by adapting themselves to withstand the potency of the drug.^[5] Therefore, because of the limiting factor to the effectiveness of current drugs, the development of new treatment approaches and the synthesis of novel, effective, and more potent compounds to be used as chemotherapeutics is still in demand to overcome these problems.^[6,7] In this regard, sulfonamide and cyclosulfamide derivatives have been the focus of attention for chemists and biologists for a long time due to their wide range of biological and physical properties,^[8] such as antibacterial,^[9,10] anticonvulsant,^[11] antihypoglycemic,^[12] anticancer,^[13] herbicidal,^[14] antifungal,^[15] as well as their utility as synthetic intermediates.^[16]

In search of some new antibiotics, we have focused on sulfonamide and cyclic sulfamide moieties, which have significance in the area of medicinal chemistry^[17–21] and drug development and are used as a core substituent of antibacterial agents,^[22] for example, the sulfamethoxazole is an available sulfa drug acting as *para*-aminobenzoic acid competitive inhibitor.^[23–25]

Furthermore, a literature review revealed that the presence of quinoline derivatives exhibits good antibacterial activity^[26] for the target compound and plays a significant role in the development of new antibacterial agents (Figure 1).^[27,28] The great attention paid by researchers to the study of quinoline derivatives is explained by their broad range of biological activities, such as antiviral,^[29] antioxidant, anti-inflammatory,^[30] antimicrobial,^[31] anti-atherothrombosis,^[32] antiemetic,^[33] anxiolytic,^[34] antimalarial, and antileishmanial,^[35] and recently, several reports have drawn attention to the use of chloroquine and hydroxychloroquine (antimalarial drugs), as inhibitors of SARS-CoV-2 virus.^[36–38]

In contrast, the α -aminophosphonate derivatives show great interest in organic synthesis because of their biological and pharmacological activities.^[39] That is why the synthesis of new α -aminophosphonates is underway to find antibiotics,^[40] enzyme inhibitors,^[41] antileishmanial,^[42] antifungal,^[43] or antitumoral^[44] compounds. The current work is an effort to develop novel formulations as effective antibacterial agents against drug-resistant bacterial strains. In this regard, the combination of certain sulfamides/sulfonamides and α -aminophosphonates moiety are very suitable for further modifications to obtain new α -sulfamidophosphonates or α -sulfonamidophosphonates

as more cost-effective and more potent, pioneering antibacterial agents with minimum adverse effects^[45] (Figure 2).

Owing to such significance and keeping in view the wide range of pharmaceutical activities of sulfonamide, quinoline, and aminophosphonate scaffolds, in this report, we expect that the incorporation of all these moieties in the same scaffold structure may lead to good activities and potent antibacterial agents. Thus, a series of α -sulfamidophosphonate, sulfonamidophosphonate, and cyclosulfamidophosphonate derivatives bearing quinoline or quinolone rings was designed, synthesized, and evaluated for their antibacterial and antifungal activities.

2 | RESULTS AND DISCUSSION

2.1 | Chemistry

A series of 18 novel α -sulfonamidophosphonate (4a–c, 4h–k), α -sulfamidophosphonate (4d–g, 4l–n), and cyclosulfamidophosphonate 5a–d (1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide) derivatives containing quinoline or quinolone moiety was designed and synthesized under ultrasound irradiation.

In the first stage, we started our study with the synthesis of aldehyde derivatives and functionalized sulfonamides/sulfamides. The sulfonamides/sulfamides presented in this study as starting materials were obtained from a simple and efficient methodology described in the literature.^[46–49] 2-Chloro-quinoline-3-carbaldehyde derivatives 2a–e were obtained via Meth-Cohn reaction,^[50] which included the condensation of acetanilide derivatives 1a–e with Vilsmeier-Haack reagent. As a continuation, 2-oxoquinoline 3-carbaldehyde derivatives (3a–e) were then obtained in good yields by the hydrolytic reaction of compounds 2a–e in the presence of 70% acetic acid.^[51]

In continuation of our program on the development and synthesis of novel compounds of α -aminophosphonate derivatives and to obtain these compounds in high yields and clean conditions, in this study, we have used our previous strategy for the synthesis of new α -sulfonamidophosphonate (4a–c, 4h–k), α -sulfamidophosphonate (4d–g, 4l–n), and cyclosulfamidophosphonate 5a–d derivatives in the presence of ionic liquid under ultrasound irradiation. It was

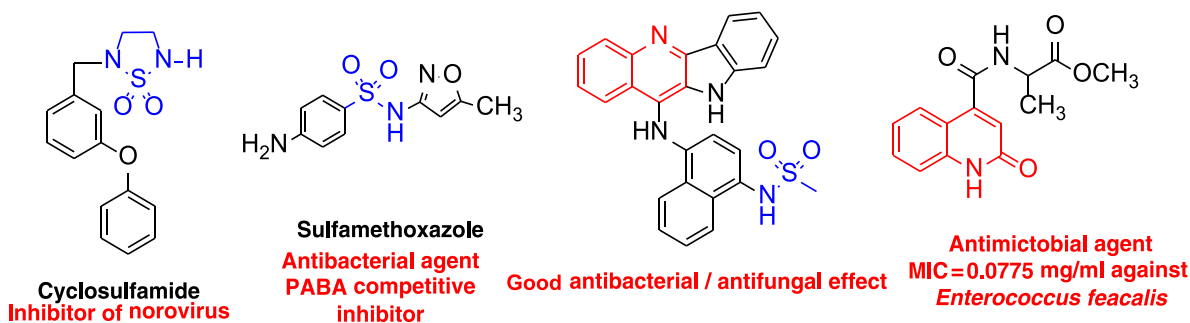


FIGURE 1 Structures of potent antimicrobial molecules containing quinoline and sulfonamide/sulfamide moieties

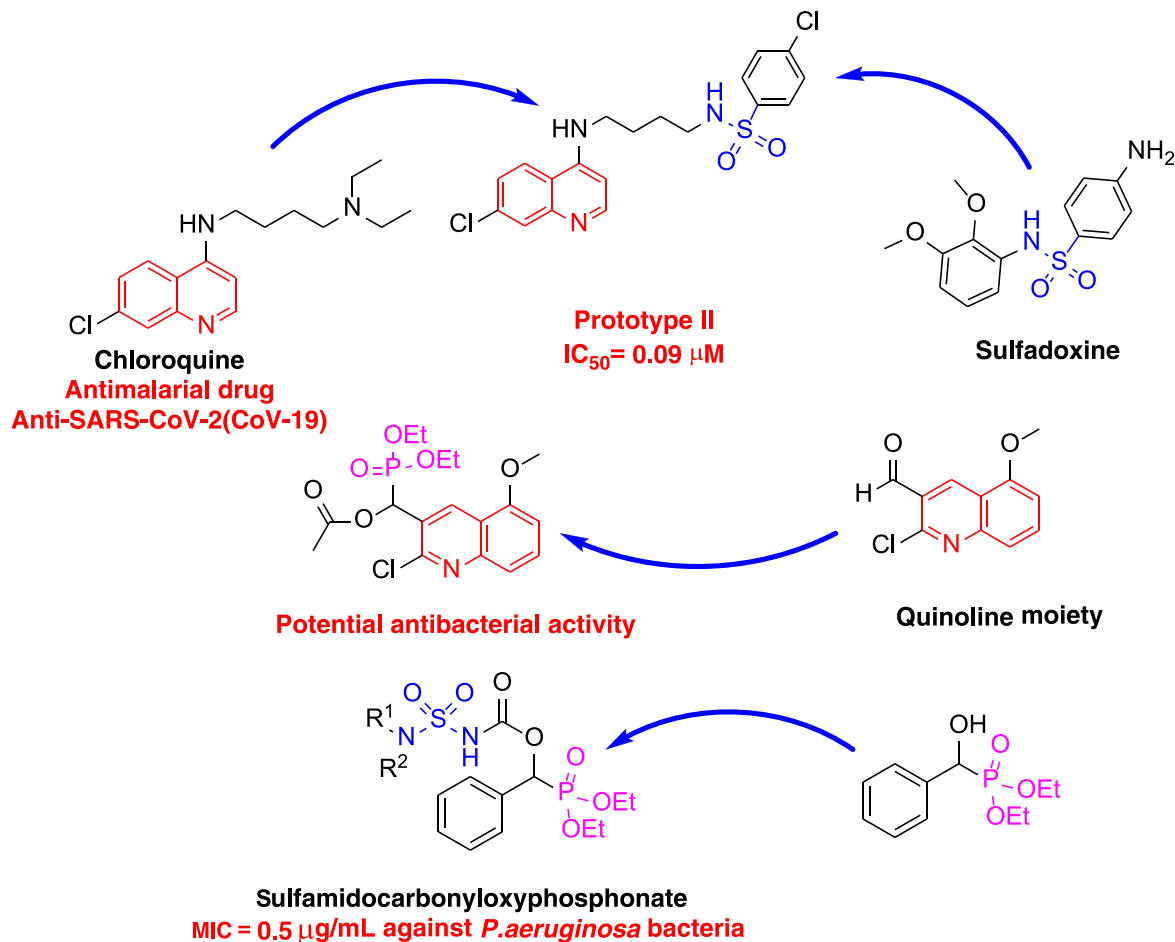


FIGURE 2 Rational approach to the design of active compounds containing sulfonamide/sulfamide, quinoline, and phosphonate moieties

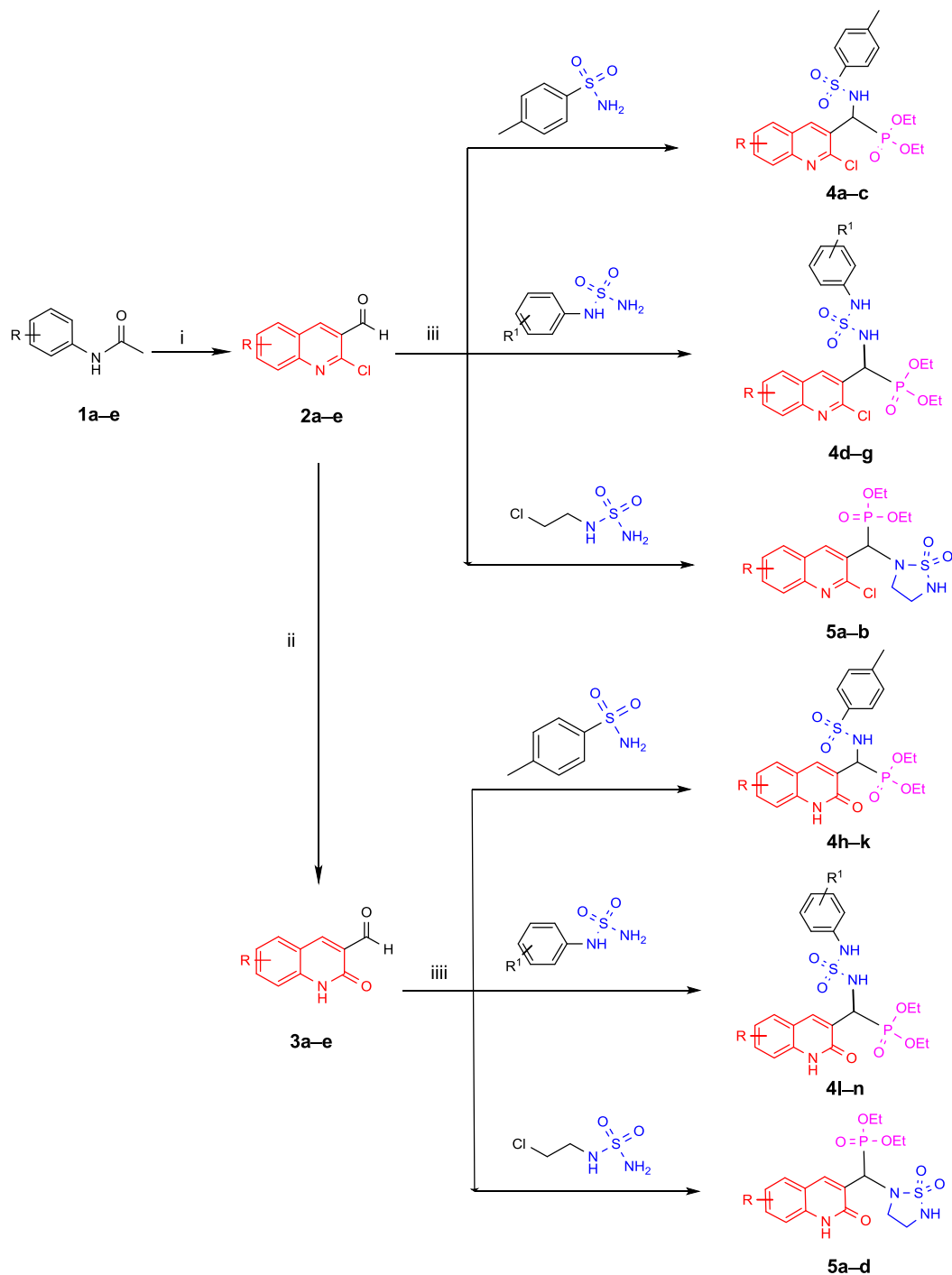
previously reported by our research group^[52] that in the absence of ionic liquid (triethylammonium acetate [TEAA]), the rates of the reaction were remarkably slowed and the yields were very low. The use of ionic liquid catalyst has gained importance in organic synthesis due to several advantages, such as short reaction time, excellent product yield, low cost, operational and simplicity of the reaction. Owing to the numerous advantages associated with this methodology, the application of ultrasonic irradiation to this reaction increases the efficiency, which otherwise requires a long reaction time. Moreover, ultrasound irradiations are believed to satisfy the demands of “green chemistry” by minimizing waste and reducing energy requirements, allowing for solvent-free conditions to be employed.

Herein, we report a one-pot synthesis of α -sulfonamidophosphonate (4a–c, 4h–k), α -sulfamidophosphonate (4d–g, 4l–n) by condensation of quinoline/quinolone carbaldehyde (1 mmol), sulfonamide/sulfamide (1 mmol), and triethylphosphite (1 mmol) catalyzed by ionic liquid (TEAA) and under solvent-free reaction using ultrasound irradiation. This method is an easy, rapid, one-pot, and good-yielding reaction. Thus, this methodology is also suitable for the synthesis of cyclosulfamidophosphonates 5a–d in one step (Scheme 1). The intramolecular cyclization “in situ” is realized in

the same conditions and the desired products are obtained with a significant improvement in yield (up to 75%). So, this new methodology of multicomponent condensation reaction in one step is able to promote the synthesis of 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide in short reaction time and ecofriendly conditions. The obtained results are summarized in Table 1.

The structures of target compounds were determined by their spectral data (1H nuclear magnetic resonance [NMR], ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, heteronuclear single-quantum coherence [HSQC], heteronuclear multiple bond correlation [HMBC], and elemental analysis).

The spectra 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, HSQC, and HMBC 2D NMR are available in the Supplementary Information Material; 1H NMR spectra showed the characteristic signals of four principal types of protons in each product (OCH_2-CH_3 , P^*CHN , $N-H$ and $Ar-H$). As expected, in the spectrum, the introduction of phosphonate group is confirmed by the presence of two triplets between 1.09 and 1.48 ppm and two multiplets between 2.81 and 4.52 ppm, representing the protons of CH_3 and CH_2 , respectively, attributed to two methoxy groups of the phosphonate, and the presence of doublet signal characteristic of the proton related to asymmetric carbon P^*CHN between 4.9 and 5.6 ppm confirms the condensation of sulfonamide/sulfamide with the quinoline/quinolone carbaldehyde.




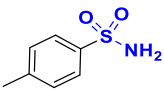
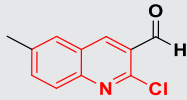
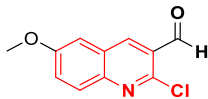
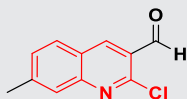
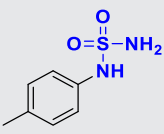
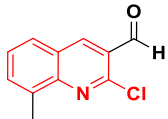
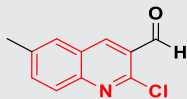
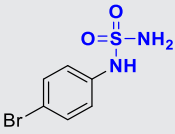
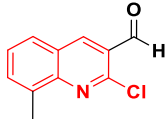
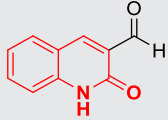
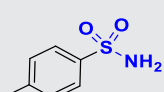
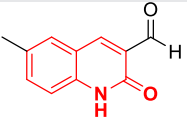
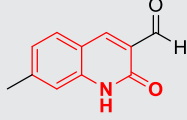
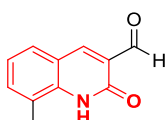
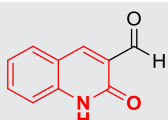
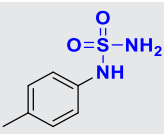
SCHEME 1 One-pot synthesis of novel α -sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate and cyclosulfamidophosphonate derivatives under ultrasound irradiation

Since the peak of N-H protons appeared as two broad singlets, ranged between 3 and 11 ppm only for compounds **4d-g** and **4l-n**, which have two NH functions of sulfamide group (NH-SO₂-NH). Compounds **4a-c** and **4h-k**, on the contrary, have one NH function of sulfonamide group (NH-SO₂-R). While, the intramolecular cyclization and the formation of the cycle thiadiazolidine 1,1-dioxide to afford the compounds **5a-e** is also confirmed by the absence of a second NH peak and the presence of only broad singlet at 3–5 ppm.

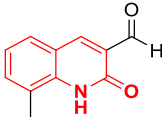
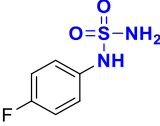
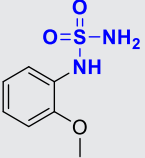
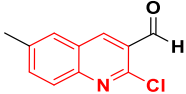
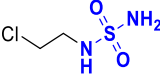
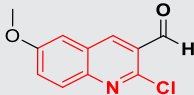
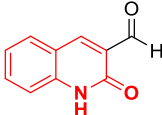
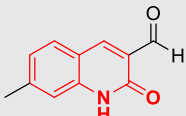
Additionally, these compounds revealed a similar singlet signal at 2.80–3.2 ppm that can be assigned to 2NCH₂ protons of the thiadiazolidine scaffold, according to the literature.^[53] However, the last type of protons of aromatic rings is located between δ = 6.2 and 8 ppm.

The ¹³C NMR spectra of all compounds were characterized by the presence of new signals of the carbon atoms characteristic of the phosphonate group due to the expected doublets related

TABLE 1 Synthesis of novel α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates (4a-n) and cyclosulfamidophosphonates (5a-d) under ultrasound irradiation^a

Entry	Aldehyde	Sulfonamide/sulfamide	Time (min)	Yield (%)
4a			10	82
4b			13	79
4c			9	85
4d			8	88
4e			15	76
4f			14	87
4g			9	84
4h			7	90
4i			13	92
4j			10	78
4k			12	84
4l			8	95

(Continues)

Entry	Aldehyde	Sulfonamide/sulfamide	Time (min)	Yield (%)
4m			11	90
4n			14	86
5a			15	79
5b			16	75
5c			12	81
5d			14	86

Abbreviation: IL[TEAA], triethylammonium acetate.

^aConditions: aldehyde (1 mmol), amine (1 mmol), triethylphosphite (1 mmol), IL[TEAA], 40 kHz.

to the coupling of the carbon atoms with the phosphorus (J_{C-P} couplings; P-O-CH₂-CH₃), which appear between 16 and 55 ppm and the peak of asymmetric carbon P*CH between 52 and 55 ppm. While, the appearance of peaks between 41 and 45 ppm, characteristic of the two methylene groups, confirmed the formation of 1,2,5-thiadiazolidine ring. In addition, the C atoms of the aromatic ring, which was between the region of $\delta = 113$ –130 ppm. Since, the carbonyl (CO) function of characterized compounds containing quinolone moiety appeared at 162–168 ppm.

In the ³¹P NMR spectrum, the phosphorus atom was resonated as a single characterized between $\delta = 20$ and 24 ppm approximately in all the synthesized compounds.

The relative attribution of proton-carbon has been determined by a series of 2D NMR, HSQC, and HMBC experiments (400 MHz). 2D mode HSQC experiments confirm the vicinal relationship (C-H correlation 1-2) and the HMBC mode indicates the C-H correlation 1-3.

Elemental analysis furthermore confirms the assigned structures of the synthesized compounds.

All these spectroscopic analyses confirm the obtaining of α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates and cyclosulfamidophosphonates derivatives targeted in this study.

2.2 | Biological evaluation

Combinations of two or more active moieties into one scaffold are a common procedure for getting the synergistic effect to enhance the drug activity with less dose of the drug.

Substituted 3-formyl-2-quinoline and 3-formyl-2-quinolones, used in our study as starting materials, have been reported for their antimicrobial and antifungal activities.^[54] The literature reports reveal that the quinoline derivatives displayed good antibacterial activity against both Gram-negative and Gram-positive bacterial strains^[55] and have immense potential to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection.^[56]

In contrast, the diverse biological activities of α -aminophosphonates and sulfamides moieties mentioned above prompted us to test the antibacterial activities of the novel synthesized products. Hence, the

TABLE 2 Diameters of the inhibition zone (DIZ) of α -sulfonamidophosphonate/sulfamidophosphonate and cyclosulfamidophosphonate derivatives

Molecules	Diameters of inhibition zone (mm)					
	Gram-negative strains				Gram-positive strains	
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i> 1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 27923	<i>Staphylococcus aureus</i> 1
4a	10	9	20	22	14	10
4b	6	8	12	10	R	11
4c	11	7	16	9	11	19
4d	32	29	30	29	28	29
4e	34	30	32	30	29	30
4f	42	33	37	39	40	36
4	38	35	34	32	35	33
4h	26	25	25	22	20	24
4i	30	28	27	31	29	27
4j	28	30	29	30	27	26
4k	27	29	26	27	25	27
4l	35	33	34	32	30	33
4m	36	32	37	34	33	35
4n	49	38	36	43	49	42
5a	11	18	6	9	7	R
5b	16	12	10	R	R	R
5c	25	27	23	19	9	7
5d	32	22	25	27	13	10
Sulfamethoxazole ^a	12	11	9	6	R	R

Abbreviation: R, resistant.

^aPositive reference.

18 newly synthesized compounds were screened for their in vitro antimicrobial activity against selected strains of Gram-positive and -negative bacteria as well as two fungal strains.

2.2.1 | In vitro antibacterial activity

The sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate and cyclosulfamidophosphonate derivatives were evaluated for their in vitro antibacterial activity against six bacterial strains causing several infectious diseases, four strains are Gram-negative: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *E. coli* 1, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), and *P. aeruginosa* 1, in addition to two Gram-positive strains, *S. aureus* (ATCC 25923) and *S. aureus* 1. Dimethyl sulfoxide (DMSO) was used as a negative control and the commercial antibiotic sulfamethoxazole as a positive control.

Initially, in vitro antibacterial activity of the α -sulfonamidophosphonate (4a-c, 4h-k), α -sulfamidophosphonate (4d-g, 4l-n), and cyclosulfamidophosphonate 5a-e derivatives was

evaluated by agar well diffusion assay^[57] using a concentration of 512 μ g/ml. Subsequently, the zone of inhibition was measured in millimeters. The results are presented in Table 2.

To further determine the antibacterial effect of the tested compounds, the minimum inhibitory concentration (MIC) values and the minimum bactericidal concentration (MBC) against the above-mentioned bacterial strains were measured by a broth dilution method.^[58-60] The MIC value is defined as the lowest concentration of antibacterial agent that inhibits visible growth and the MBC value is the higher antibiotic concentration that will kill the organisms. The MIC and MBC values are summarized in Table 3.

It is obviously observed from the obtained results that all the newly synthesized compounds showed high antibacterial activity compared with the sulfamethoxazole reference (positive control). The diameters of inhibition zone (DIZ) values obtained with the positive control sulfamethoxazole ranged between 6 and 12 mm against Gram-positive and -negative strains and with MIC value of 64 μ g/ml against *E. coli* ATCC 25922 and 128 μ g/ml against *E. coli*

TABLE 3 MICs and MBCs of sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate (4a–n) and cyclosulfamidophosphonate (5a–d) derivatives

Molecules	Gram-negative strains									Gram-positive strains								
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922			<i>Escherichia coli</i> 1			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 27923			<i>Staphylococcus aureus</i> 1			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1		
	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	R ^a	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	R ^a	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	R ^a	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	R ^a	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	R ^a	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	R ^a
4a	128	256	2	64	128	2	256	512	2	64	128	2	256	512	2	256	512	2
4b	128	256	2	32	64	2	128	512	4	256	512	2	–	–	–	128	256	2
4c	64	128	2	128	256	2	64	256	4	128	512	4	128	512	4	64	256	4
4d	1	4	4	0.5	2	4	1	4	4	2	8	4	2	8	4	8	32	4
4e	0.5	2	4	2	16	8	1	2	2	1	4	4	2	4	2	4	8	2
4f	0.125	1	8	0.125	1	8	0.25	1	4	0.25	2	8	0.5	2	4	1	2	2
4g	0.5	4	8	0.25	1	4	0.5	1	2	0.25	1	4	0.5	1	2	1	4	4
4h	8	32	4	4	32	8	16	128	8	8	32	2	64	128	2	32	64	2
4i	2	4	2	1	4	4	2	4	2	4	32	8	8	16	2	16	32	2
4j	2	8	4	4	16	4	2	8	4	4	8	2	16	64	4	32	64	2
4k	4	8	2	2	4	2	4	8	2	8	64	8	32	64	2	32	64	2
4l	0.5	1	2	1	8	8	0.5	2	4	1	2	2	1	4	4	2	8	4
4m	0.5	4	8	0.5	2	4	1	8	8	0.5	2	4	1	2	2	2	8	4
4n	0.125	1	8	0.125	0.5	2	0.5	2	4	0.125	1	8	0.25	1	4	1	2	2
5a	128	256	2	128	256	2	64	128	2	128	512	4	256	512	2	–	–	–
5b	256	512	2	256	512	2	128	256	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5c	32	128	4	64	512	8	128	256	2	64	256	4	128	512	4	256	512	2
5d	16	64	4	8	16	2	32	64	2	64	256	4	128	256	2	64	128	2

Abbreviations: MBC, minimum bactericidal concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; –, no inhibition (or concentration >512 µg/ml).

^aR = MBC/MIC.

1, *S. aureus* ATCC 27923, and *S. aureus* 1. Whereas *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *P. aeruginosa* 1 strains were resistant toward sulfamethoxazole standard. The negative control (DMSO) did not show any antibacterial activity.

The results reveal that the compounds **4n**, **4f**, **4g**, **4m**, **4l**, **4d**, and **4e**, respectively, showed the highest antibacterial activity and excellent inhibition against all bacterial strains with inhibition zone (DIZ) values between 28 and 49 mm, and MIC values ranging from 0.125 to 8 µg/ml, for both clinical and reference strains. It can be clearly seen that these derivatives contained a sulfamide function (NH-SO₂-NH) and had respectively *ortho*-methoxyl, *para*-bromo, *para*-fluoro, and *para*-methyl substituents attached to the sulfamide ring, which exhibited strong electron-donating and/or electron-withdrawing properties,^[25] which might have plausibly contributed to the potent antibacterial activity of these compounds.

Another series of compounds, **4h–k**, bearing sulfonamide function (NH-SO₂-R) and quinolone moiety, also showed excellent activity against Gram-negative strains, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* 1, *S. aureus* ATCC 27923, and *S. aureus* 1 with MIC values

ranging from 1–16 µg/ml and with DIZ values between 20 and 31 mm, whereas good-to-moderate activity against strains *P. aeruginosa* and *P. aeruginosa* 1 (8 µg/ml ≤ MIC ≤ 64 µg/ml). All these compounds exhibited a higher inhibition zone than the standard antibiotic sulfamethoxazole against all tested bacterial strains. **4i** was the most active among this series, probably due to the presence of *para*-methyl substituent attached to the quinolone scaffold. These derivatives showed better results than **4c**, **4b**, and **4a** (32 µg/ml ≤ MIC ≤ 256 µg/ml), which have a quinoline moiety. From this point, it is noticeably evident that the antibacterial activity was highly dependent on the nature of the ring substituent as well as the chemical nature of the substituents and their positions on the sulfamide or sulfonamide ring. In general, compounds containing a sulfamide group possessed much higher activity than those containing a sulfonamide group. However, the newly synthesized sulfamidophosphonate derivatives bearing quinolone moiety were the most active and demonstrated a high antibacterial activity compared with those bearing quinoline moiety, especially against Gram-negative bacterial strains.

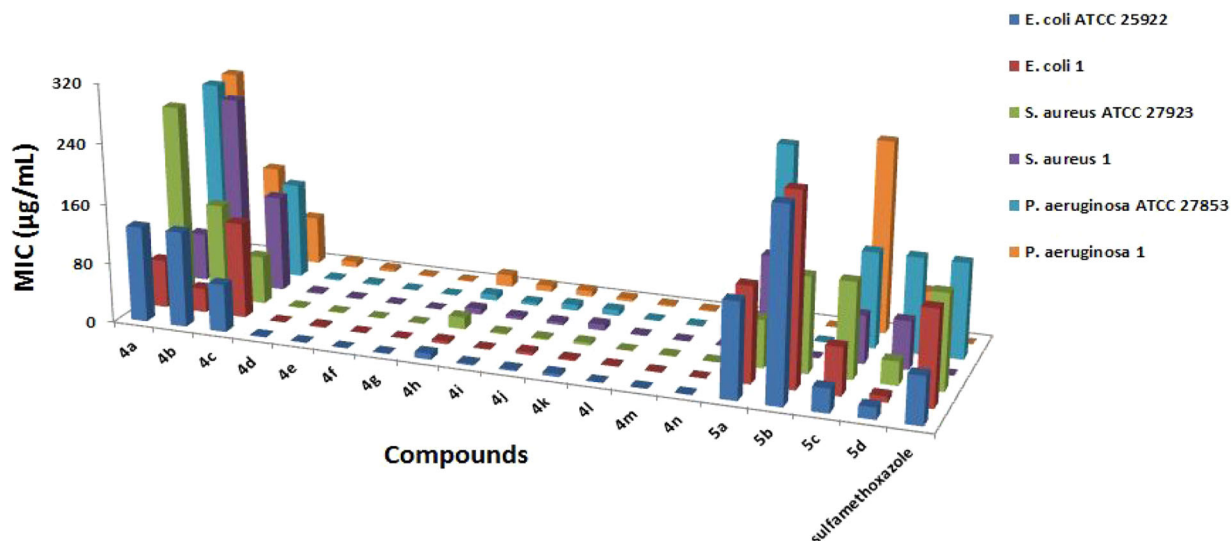


FIGURE 3 Comparison of antibacterial activity (minimum inhibitory concentration) of compounds 4a–n and 5a–d with sulfamethoxazole as reference

While the last series is the cyclosulfamidophosphonate derivatives 5a–d, these compounds achieved good-to-moderate activity. The highest activity was shown against Gram-negative bacteria (*E. coli* and *S. aureus*) with DIZ values varied within 19 and 32 mm, and MIC values ranged between 8 and 128 µg/ml, only for compounds 5c and 5d that have a quinolone moiety. Compounds 5a and 5b bearing quinoline scaffold exhibited moderate activity against both Gram-negative and -positive bacteria ($64 \mu\text{g/ml} \leq \text{MIC} \leq 256 \mu\text{g/ml}$). This remark confirms our previous results about the effectiveness of quinolone moiety compared with the quinoline ring. It is important to note that all sulfamidophosphonate and sulfonamidophosphonate products 4a–n exhibit greater antibacterial activity than the cyclosulfamidophosphonate derivatives 5a–d against both Gram-positive and -negative strains.

It is worth noting that high MIC values might be attributed to the nature of the tested microbial strains as they were multidrug-resistant, particularly for sulfamethoxazole.

However, the MBC of the tested molecules was determined to define the action of an antibacterial on the bacterial strains using the ratio MBC/MIC. If the ratio $\text{MBC/MIC} \leq 4$, the effect was considered as bactericidal, but if the ratio $\text{MBC/MIC} > 4$, the effect was defined as bacteriostatic.^[61,62]

Overall, the MBC values of all tested compounds were found to be between 0.5 and 512 µg/ml and the bactericidal and bacteriostatic effect of the tested compounds was determined using the ratio MBC/MIC. Most of the synthesized molecules showed the ratio $\text{MBC/MIC} \leq 4$, which may be classified as bactericidal agents, especially for the compounds 4a, 4b, 4c, 4d, 4j, and 5d, which showed the ratio $\text{MBC/MIC} \leq 4$ on all tested bacterial strains, suggesting that these molecules act as bactericidal agents against both Gram-positive and -negative strains. Also, we observed that all the synthesized compounds have a bactericidal effect ($R \leq 4$) against Gram-positive strains, and a minority of products that have demonstrated a bacteriostatic effect, such as the derivatives 4f, 4g, 4m,

4n against *E. coli* ATCC 25922 and 4e, 4f, 4h, 4l, 5c against *E. coli* 1, in addition to 4h, 4f toward *S. aureus* ATCC 27923, and 4f, 4i, 4k, and 4n versus *S. aureus* 1, these derivatives achieved a ratio $\text{MBC/MIC} = 8 > 4$.

It could be concluded that the presence of quinoline–aminophosphonate moiety in the same scaffold with sulfamide/sulfonamide group significantly increases the antibacterial activity against all tested bacterial strains. Subsequently, all the novel synthesized compounds 4a–n and 5a–d exhibited a broad spectrum of antimicrobial activity and these derivatives can be considered as promising antibacterial agents. Comparison of antibacterial activity of all newly synthesized compounds with reference antibiotic sulfamethoxazole is shown in Figure 3.

2.2.2 | In vitro antifungal activity

Antifungal activity of 18 newly synthesized compounds was determined in vitro against two phytopathogenic fungi strains, namely *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* (FOL) and *Alternaria* sp. These strains were tested for fungi toxicity by evaluating mycelia growth inhibition of pathogenic agents. The inhibitory activity of the various compounds, on the mycelium growth of the two phytopathogenic agents, is determined by measuring the diameter growth of the fungus on potato dextrose agar (PDA) medium containing the tested product. DMSO was considered as negative control and amphotericin B as a positive control. The negative control contains PDA and DMSO without any other products.

The mycelial growth of the phytopathogenic agent is measured at a millimetric scale after 7 days of incubation at 25°C. The results were expressed as the percentage of growth inhibition of each fungus grown in the control medium. Thus, the inhibition activity was expressed as a percentage and was calculated according to the formula: Inhibition

TABLE 4 In vitro antifungal activity results of sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **4a–n**, cyclosulfamidophosphonate **5a–d** derivatives

Molecules	<i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>lycopersici</i>		<i>Alternaria</i> sp.	
	Percentage inhibition (%) ^a	MIC (µg/ml)	Percentage inhibition (%) ^a	MIC (µg/ml)
4a	78.14 ± 0.01	8	60.74 ± 0.09	16
4b	71.06 ± 0.25	4	59.62 ± 0.09	16
4c	77.61 ± 0.08	8	64.44 ± 0.04	8
4d	79.22 ± 0.10	1	62.59 ± 0.26	0.5
4e	73.25 ± 0.32	0.5	56.29 ± 0.02	2
4f	89.62 ± 0.61	0.125	70.47 ± 0.12	0.25
4g	90.12 ± 0.20	0.125	72.66 ± 0.38	0.25
4h	73.25 ± 0.50	4	69.96 ± 0.88	4
4i	85.38 ± 0.09	0.125	71.78 ± 0.10	1
4j	76.66 ± 0.37	1	65.36 ± 0.39	2
4k	71.11 ± 0.07	2	69.46 ± 0.22	2
4l	78.88 ± 0.72	0.5	70.59 ± 0.02	4
4m	86.32 ± 0.24	0.125	76.84 ± 0.09	0.25
4n	84.29 ± 0.49	0.5	81.46 ± 0.17	0.25
5a	62.22 ± 0.15	2	68.32 ± 0.31	8
5b	68.58 ± 0.34	4	73.58 ± 0.22	4
5c	70.04 ± 0.06	1	71.25 ± 0.78	4
5d	69.87 ± 0.20	1	69.45 ± 0.88	8
Amphotericin ^b	15 ± 0.10	256	38 ± 0.07	64

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

^aValues are the means of three replicates ± SD.

^bPositive control.

$\% = (C - T/C) \times 100$, where C is the colony diameter of a phytopathogenic agent in millimeters on the PDA medium with DMSO (control), and T is the colony diameter in millimeters, of the phytopathogenic agent on PDA medium containing the tested compound. The inhibition zones of the test compounds were compared with controls.

The percentage of growth inhibition at 64 µg/ml concentration of tested compounds and the MIC values of in vitro antifungal activity was determined and is illustrated in Table 4.

According to the results (Table 3), the negative control did not show any antifungal activity and the positive control amphotericin showed weak-to-moderate activity against FOL and *Alternaria* sp. The inhibition percentages and the MIC values of amphotericin reference were in the range of 15 ± 0.10 to 38 ± 0.07% and 64–256 µg/ml against both tested fungal strains. All tested compounds displayed excellent antifungal activity against both fungi strains (FOL and *Alternaria* sp.) compared with the amphotericin reference with MIC

values ranged between 0.125 and 16 µg/ml and with inhibition percentages varied from 59.62 ± 0.09 to 90.12 ± 0.20% at the concentration of 64 µg/ml. Compounds **4f**, **4g**, **4m**, and **4i** were the most potent derivatives with MIC value of 0.125 µg/ml against FOL and with MIC values ranging from 0.25 to 1 µg/ml against *Alternaria* sp. While, the compounds **4e**, **4l**, **4n**, **4g**, and **4d** also showed excellent inhibition and exhibited an MIC value between 0.5 and 2 µg/ml against both tested fungal strains in this study.

In conclusion, the newly synthesized sulfamidophosphonate/sulfonamidophosphonate **4a–n** and cyclosulfamidophosphonate **5a–d** derivatives bearing quinoline or quinolone heterocycle, showed potent antibacterial activity against multidrug-resistant strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria, and they are also effective against fungi FOL and *Alternaria* sp. These compounds could attract the interest of researchers for the treatment of serious infectious diseases caused by multidrug-resistant microbial strains.

3 | CONCLUSION

New sulfamidophosphonate, sulfonamidophosphonate, and cyclosulfamidophosphonate derivatives bearing quinoline or quinolone moiety were synthesized and evaluated for their antibacterial and antifungal activities. Therefore, these molecules presented a significant antibacterial activity on Gram-positive and Gram-negative strains as compared with the sulfamethoxazole control. Compounds **4n**, **4f**, **4g**, **4m**, **4l**, **4d**, and **4e**, respectively, containing a sulfamide function, showed the best inhibition against clinical and reference strains with MIC values ranging from 0.125 to 8 µg/ml. Besides this, all sulfamidophosphonate and sulfonamidophosphonate products **4a–n** exhibited stronger activity than the cyclosulfamidophosphonate derivatives **5a–d** against both Gram-positive and Gram-negative strains and most of these new compounds presented a bactericidal effect. In contrast, the antifungal assay revealed that all the synthesized compounds **4a–n** and **5a–d** displayed excellent-to-good inhibition of the two phytopathogenic fungi strains, FOL and *Alternaria* sp. with MIC values ranging between 0.125 and 16 µg/ml compared with the amphotericin standard.

It can be concluded that all the synthesized compounds showed potent antimicrobial activities against all tested pathogenic bacteria and fungi strains. Subsequently, these results can help researchers to look for new potent antimicrobial agents for therapeutic use.

4 | EXPERIMENTAL

4.1 | Chemistry

4.1.1 | General

All starting materials and reagents used for synthesis were obtained commercially from commercial sources Sigma-Aldrich and Acros and

were used without purification. Sonication was performed in a Fungilab ultrasonic bath with a frequency of 40 kHz and output power of 250 W. Melting points were measured using Buchi Melting Point B-545. All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25-mm Merck silica gel plates (60F-254) using ultraviolet light (254 nm) as the visualizing agent and ninhydrin solution as developing agents. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25°C on Bruker spectrometers (400 MHz for ^1H , 101 MHz for ^{13}C , and 162 MHz for ^{31}P) using tetramethylsilane as internal standard and CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ as solvent. Elemental analysis (C, H, and N) were performed on a PerkinElmer 2400 CHN elemental analyzer model 1106. All reagents used for biological activities were purchased from Sigma-Aldrich Co.

The Supporting Information Data contains the ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR, HSQC, and HMBC 2D NMR spectra of all synthesized products and their spectral data.

4.1.2 | General procedure for the synthesis of sulfamide derivatives

The sulfamide derivatives were prepared starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI) in three steps (carbamoylation, sulfamoylation, and deprotection). To a stirred solution of CSI (1.62 g, 11.48 mmol) in 10 ml of anhydrous methylene chloride at 0°C was added 0.85 g, 11.48 mmol of *tert*-butanol in the same solvent. After a period of 30 min, the resulting solution and 1.75 ml, 1.1 eq of triethylamine was slowly added to a solution containing 1 eq of primary amine (aromatic amine or 2-chloroethylamine hydrochloride) in 10 ml of anhydrous methylene chloride at 0°C. The resulting reaction solution was allowed to warm up to room temperature for over 2 h. The reaction mixture was diluted with 30 ml of methylene chloride and washed with HCl (0.1 N) and then with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in a vacuum, to give carboxylsulfamides in excellent yields. The deprotection reaction of carboxylsulfamide was carried out in distilled water, the reaction mixture was refluxed for 15–30 min, and then it was extracted 3 × (30 ml) with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give sulfamides in good yields.

4.1.3 | General procedure for the synthesis of quinoline derivatives

Place dimethylformamide (3 eq) in a flask equipped with a drying tube cooled to 0°C temperature, then phosphorus oxychloride (POCl_3 ; 7 eq) was added dropwise with stirring to it. To this solution, add acetanilide (1 mmol). After a few minutes, the reaction mixture was refluxed for 6–8 h. After completion of the required time reaction, the mixture was cooled and poured in ice-cold water and stirred for about half an hour, and then filtered to offer powdered compound.

2-Chloro-3-formyl-6-methylquinoline

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}$; MW = 205.64; TLC R_f = 0.43 (CH_2Cl_2); yellow powder; mp: 176–177°C; 75% yield; IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 1645 (CO). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.57 (s, 1H, CHO), 8.58 (s, 1HAr), 7.97 (d, J_{ortho} = 7.7 Hz, 1HAr), 7.75 (d, J_{metha} = 2.3 Hz, 1HAr), 7.74 (dd, J_{ortho} = 7.7, J_{metha} = 2.4 Hz, 1HAr), 2.57 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 189.3, 149.2, 148.1, 139.5, 138.4, 135.9, 128.3, 128.1, 126.5, 126.2, 21.5 ppm.

4.1.4 | General procedure for the preparation of compounds 3a–f

2-Chloro-3-formyl quinoline derivatives (2a–f) were treated with 70% acetic acid aqueous solution (200 ml) at 95°C for 10 h and then the solution was cooled to room temperature to offer needle crystals of compounds 3a–f.

6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde (3b)

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$; MW = 187.20; TLC R_f = 0.35 (CH_2Cl_2); yellow powder; mp: 205–206°C; 92% yield. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, CHO), 8.40 (s, 1HAr), 7.71–7.65 (m, 1HAr), 7.49 (dd, J_{ortho} = 8.4, J_{metha} = 2.0 Hz, 1HAr), 7.27 (d, J_{ortho} = 8.4 Hz, 1HAr), 2.35 (s, 3H, CH_3 -Ar) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 190.25, 161.79, 142.52, 139.75, 135.57, 132.22, 130.47, 126.05, 118.55, 115.81, 20.73 ppm.

4.1.5 | General procedure for the preparation of α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates 4a–n and cyclosulfamidophosphonates 5a–d

In a 10-ml round-bottom flask, a mixture of sulfamide/sulfonamide (1 mmol) and aldehyde (1 mmol) was taken with 1 ml of ionic liquid at room temperature, then triethylphosphite (1 mmol) was added. The reaction mixture was subjected to ultrasonication for an appropriate time. After completion of the reaction, as indicated by TLC, distilled water was added. The product was finally filtered and dried and it was purified by recrystallization using chloroform/diethyl ether to yield pure α -sulfamidophosphonates/sulfonamidophosphonates 4a–n and cyclosulfamidophosphonates 5a–d.

Diethyl[(2-chloroquinolin-3-yl)[(4-methylphenyl)sulfonamide]methylphosphonate (4a)

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$, MW = 482.92; TLC R_f = 0.51 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:3); white powder; mp: 162–163°C; 82% yield. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d_6) δ 11.82 (s, 1H, NH), 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1HAr), 7.83 (dd, J_{ortho} = 8.9, J_{metha} = 2.8 Hz, 2HAr), 7.66–7.53 (m, 1HAr), 7.60 (td, J_{ortho} = 8.8, J_{metha} = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (td, J_{ortho} = 7.9, J_{metha} = 1.5 Hz, 1HAr), 7.38 (d, J = 8.3, 1HAr), 7.27 (s, 1HAr), 7.22 (td, J_{ortho} = 7.5, J_{metha} = 2.1 Hz, 1HAr), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1HAr), 4.79 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 26.8 Hz, 1H, P*CH), 4.34–4.15 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.13–2.84 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.40 (s, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 -Ar), 1.32 (t,

$J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*₆) δ 163.10, 143.32, 139.46, 139.28, 139.21, 137.52, 130.86, 129.61 (2CH), 128.20, 127.28, 126.39 (2CH), 123.13, 119.85 (d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz), 67.51 (d, $J_{C-P} = 161.6$ Hz), 63.48 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 63.31 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 45.52, 21.47, 16.48 ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.10 ppm. Anal. calcd. for C₂₁H₂₄ClN₂O₅PS (482.92): C, 52.23; H, 5.01; Cl, 7.34; N, 5.80; O, 16.57; P, 6.41; S, 6.64%; found: C, 52.41; H, 5.10; Cl, 7.30; N, 5.81; O, 16.62; P, 6.25; S, 6.48%.

Diethyl((2-chloro-7-methylquinolin-3-yl)[N-(p-tolyl)sulfamoyl]amino)methylphosphonate (4d)

C₂₂H₂₇ClN₃O₅PS; MW = 511.96; TLC R_f = 0.66 (CH₂Cl₂/MeOH 7:3); yellow powder; mp: 170–171°C, 88% yield; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H, NH), 8.86 (dd, $J_{H-P} = 11.3$, $J = 6.9$ Hz, 1H, NH), 8.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1HAr), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1HAr), 7.47 (dd, $J_{ortho} = 11.8$, $J_{metha} = 4.8$ Hz, 1HAr), 7.42 (dd, $J = 8.8$, 1.7 Hz, 1HAr), 6.66 (d, $J_{ortho} = 10.1$ Hz, 2HAr), 6.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 2HAr), 5.20 (dd, $J_{H-P} = 25.5$, $J = 11.5$ Hz, 1H, P*CH), 4.18–3.58 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.80 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.19, 146.79, 141.48, 141.35, 138.84, 135.63, 135.66, 131.25 (d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz), 128.91, 128.90, 127.51 (d, $J_{C-P} = 3.3$ Hz), 124.81, 124.84, 124.87, 117.88, 117.85, 63.89, 63.09, 21.84, 20.32, 16.64 (d, $J_{C-P} = 8.8$ Hz), 16.36 (d, $J = 5.7$ Hz). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.72 ppm. Anal. calcd. for C₂₂H₂₇ClN₃O₅PS (511.96): C, 51.61; H, 5.32; Cl, 6.92; N, 8.21; O, 15.63; P, 6.05; S, 6.26%; found: C, 51.74; H, 5.45; Cl, 6.90; N, 8.26; O, 15.68; P, 6.07; S, 6.22%.

Diethyl(((4-methylphenyl)sulfonamide)(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate (4h)

C₂₁H₂₅N₂O₆PS, MW = 464.47; TLC R_f = 0.51 (CH₂Cl₂/MeOH 7:3); white powder; mp: 190–191°C; 90% yield. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J_{H-P} = 3.9$ Hz, 1HAr), 7.73 (td, $J_{ortho} = 7.5$, 6.9, $J_{metha} = 1.7$ Hz, 2HAr), 7.50 (td, $J_{ortho} = 8.3$, 7.2, $J_{metha} = 1.2$ Hz, 2HAr), 7.36 (td, $J_{ortho} = 8.4$, $J_{metha} = 2.1$ Hz, 2HAr), 7.28 (d, $J_{metha} = 2.3$ Hz, 1HAr), 7.19 (td, $J_{ortho} = 8.1$, 7.4, $J_{metha} = 1.2$ Hz, 1HAr), 6.20 (dd, $J_{H-P} = 14.0$, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 5.33 (dd, $J_{H-P} = 13.4$, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.40–3.99 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.15 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 142.28, 141.91, 138.47 (d, $J_{C-P} = 1.8$ Hz), 138.02 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz), 131.17, 130.73, 129.72, 128.38, 126.09, 122.43, 119.47 (d, $J_{C-P} = 3.3$ Hz), 115.39, 63.16 (d, $J_{C-P} = 165.4$ Hz), 62.79 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz), 62.61 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 21.34, 16.81 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 16.72 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 21.54 ppm. Anal. calcd. for C₂₁H₂₅N₂O₆PS (264.12): C, 54.30; H, 5.43; N, 6.03; O, 20.67; P, 6.67; S, 6.90%; found: C, 54.35; H, 5.46; N, 6.01; O, 20.70; P, 6.65; S, 6.92%.

Diethyl(((N-(4-fluorophenyl)sulfamoyl)amino)(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate (4m)

C₂₁H₂₅FN₃O₆PS; MW = 497.48; TLC R_f = 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH 7:4); white powder; mp: 187–188°C; 90% yield. ¹H NMR (400 MHz,

chloroform-*d*₆) δ 10.77 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 1HAr), 7.69 (d, $J = 11.9$ Hz), 7.45 (d, $J_{ortho} = 7.5$ Hz, 1HAr), 7.35 (d, $J_{ortho} = 7.3$ Hz, 2HAr), 7.28 (s, 1H, NH), 7.14 (t, $J_{ortho} = 7.5$ Hz, 1HAr), 6.93 (ddd, $J_{ortho} = 9.3$, 3.1, 1.6 Hz, 1HAr), 6.01 (s, 1H, NH), 5.40 (d, $J_{H-P} = 25.8$ Hz, 1H, P*CH), 4.27–4.04 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*₆) δ 175.49, 162.81 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz), 139.84 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 136.03 (d, $J_{C-P} = 1.8$ Hz), 132.10, 127.22 (d, $J_{C-P} = 1.5$ Hz), 126.41 (2CH), 123.76, 122.84 (2CH), 121.54 (d, $J_{C-P} = 7.7$ Hz), 119.89 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz), 115.38, 115.16, 66.65 (d, $J_{C-P} = 161.4$ Hz), 63.67 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 61.84 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 17.01, 16.28 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz), 16.09 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz). ³¹P NMR (162 MHz, chloroform-*d*₆) δ 21.09 ppm. Anal. calcd. for C₂₁H₂₅FN₃O₆PS (497.48): C, 50.70; H, 5.07; F, 3.82; N, 8.45; O, 19.30; P, 6.23; S, 6.44%; found: C, 50.77; H, 5.12; F, 3.81; N, 8.44; O, 19.34; P, 6.22; S, 6.43%.

Diethyl[(1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl] phosphonate (5c)

C₁₆H₂₂N₃O₆PS, MW = 415.40; TLC R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 7:3); white powder; mp: 126–127°C; 81% yield. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H, NH), 8.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1HAr), 7.57 (dd, $J_{ortho} = 7.9$, $J_{metha} = 2.2$ Hz, 1HAr), 7.48 (ddd, $J_{ortho} = 9.5$, 7.7, $J_{metha} = 2.4$ Hz, 1HAr), 7.39 (d, $J_{ortho} = 7.7$ Hz, 1HAr), 7.26–7.16 (m, 1HAr), 5.82 (s, 1H, NH), 5.67 (d, $J_{H-P} = 12.6$ Hz, 1H, P*CH), 4.34–4.04 (m, 4H, OCH₂CH₃), 2.04 (s, 4H, NCH₂-CH₂N), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, chloroform-*d*₆) δ 163.18 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz), 139.25 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 137.56, 130.75, 128.20 (d, $J_{C-P} = 11.7$ Hz), 127.68 (d, $J_{C-P} = 6.2$ Hz), 123.02, 119.88 (d, $J_{C-P} = 2.9$ Hz), 115.86, 66.20 (d, $J_{C-P} = 163.2$ Hz), 63.54 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 63.42 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 45.17, 21.91, 16.43, 16.37 ppm. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.35 ppm. Anal. calcd. for C₁₆H₂₂N₃O₆PS (415.40): C, 46.26; H, 5.34; N, 10.12; O, 23.11; P, 7.46; S, 7.72%; found: C, 46.28; H, 5.35; N, 10.12; O, 23.13; P, 7.45; S, 7.71%.

4.2 | Biological assays

4.2.1 | Antibacterial activity

The in vitro antibacterial activity of all synthesized compounds was assayed against Gram-positive and -negative bacteria (*S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922), and *P. aeruginosa* (ATCC 27853)), in addition to three clinical strains (*E. coli* 1, *S. aureus* 1, and *P. aeruginosa* 1) according to agar disc diffusion method on solid medium Mueller–Hinton.^[57] DMSO was used as a negative control and the antibacterial agent sulfamethoxazole as a positive control. The DIZ of each product was measured in millimeters in accordance with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute.^[63]

Serial dilutions of the tested compounds were prepared in DMSO in a concentration range from 0.125 to 512 μ g/ml. All tests

were performed in triplicate. The MIC and the MBC values of tested molecules were determined using broth dilution method after incubation at 37°C and observed for bacterial growth after 24 h for MIC and 96 h (4 days) for MBC determinations after inoculation for 24 h.

4.2.2 | Antifungal activity

Antifungal activity of 18 newly synthesized compounds was determined in vitro against two phytopathogenic fungi strains (FOL and *Alternaria* sp.). The inhibitory activity of the various compounds on the mycelium growth of the two phytopathogenic agents is determined by measuring the colony diameter of the fungus on PDA medium, containing the tested product. Amphotericin B was considered as a positive control. The negative control contains the PDA and DMSO without any other products. Experimentally, a disk of 5 mm in diameter is taken from a young fungal culture and is deposited in the center of the Petri dish containing the PDA medium and the tested compound. The experiment is replicated three times for each compound. After 7 days of incubation at 25°C, the colony diameter of phytopathogenic agent is measured at a millimetric scale. The results were expressed as the percentage of growth inhibition of each fungus grown in the control medium. Thus, the inhibition activity was expressed as a percentage and was calculated according to the formula: Inhibition % = $(C - T/C) \times 100$, where *C* is the colony diameter of the phytopathogenic agent in millimeters on the PDA medium with DMSO (control) and *T* is the colony diameter in millimeters of the phytopathogenic agent on PDA medium containing the tested compound. The inhibition zones of the test compounds were compared with controls.

To identify the lowest inhibitory concentration, the test was repeated with serial dilutions of each product in a concentration range from 0.125 to 512 µg/ml.^[64,65]

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Algeria.

CONFLICTS OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflicts of interests.

ORCID

Ismahene Bazine  <http://orcid.org/0000-0001-6772-8379>

REFERENCES

- [1] F. Z. Akçam, D. Karaslan, M. Doğan, G. Yaylı, *Med. Sci. Monit.* **2006**, 12(2), 81.
- [2] S. J. Projan, P. A. Bradford, *Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, 10, 441.
- [3] N. S. El-Gohary, M. I. Shaaban, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 131, 255.
- [4] P. A. Masters, T. A. O'Bryan, J. Zurlo, D. Q. Miller, N. Joshi, *Arch. Intern. Med.* **2003**, 163(402), 410.
- [5] P. Forgacs, N. L. Wengenack, L. Hall, S. K. Zimmerman, M. L. Silverman, G. D. Roberts, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53(4789), 4793.
- [6] M. P. Anthony, J. N. Burrows, S. Duparc, J. J. Moehrle, T. N. C. Wells, *Malaria J.* **2012**, 11, 316.
- [7] S. Alven, B. Aderibigbe, *Molecules* **2019**, 24, 3601.
- [8] M. Krátký, J. Vinšová, M. Volková, V. Buchta, F. Trejtnar, J. Stolaříková, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 433. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.060>
- [9] (a) J. Y. Winum, A. Scozzafava, J. L. Montero, C. T. Supuran, *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767; (b) M. L. Villalba, A. V. Enrique, J. Higgs, R. A. Castaño, S. Goicoechea, F. D. Taborda, L. Gavernet, I. D. Lick, M. Marder, L. E. Bruno Blanch, *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 774, 55.
- [10] A. Bouzina, K. Bechlem, H. Berredjem, B. Belhani, I. Becheker, J. Lebreton, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, C. Marminon, M. Berredjem, *Molecules* **2018**, 23, 7, 1682. <https://doi.org/10.3390/molecules23071682>
- [11] A. B. Reitz, G. R. Smith, M. H. Parker, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, 19, 1449.
- [12] K. Suthagar, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 1748.
- [13] M. L. Villalba, A. V. Enrique, J. Higgs, R. A. Castaño, S. Goicoechea, F. D. Taborda, L. Gavernet, I. D. Lick, M. Marder, L. E. Bruno Blanch, *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 774, 55.
- [14] M. A. H. Fahmy, T. R. Fukuto, *Eur. Pat. Appl. Ep.* **1980**, 0, 36.
- [15] Y. T. Lee, C. J. Cui, E. W. L. Chow, N. Pue, T. Lonhienne, J. G. Wang, J. A. Fraser, L. W. Guddat, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 210. <https://doi.org/10.1021/jm301501k>
- [16] (a) P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 1, 301; (b) L. Berlicki, P. Kafarski, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1829.
- [17] J. Y. Winum, A. Scozzafava, J. L. Montero, C. T. Supuran, *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.
- [18] C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 168.
- [19] C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.
- [20] J. Zhong, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 589.
- [21] W. C. Groutas, S. He, R. Kuang, R. Ruan, J. Tu, H. K., Chan, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1543.
- [22] S. Alyar, N. Karacan, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, 24, 4, 986. <https://doi.org/10.1080/14756360802561220>
- [23] A. Tačić, V. Nikolić, L. Nikolić, I. Savić, *Adv. Technol.* **2017**, 6, 58
- [24] P. Huovinen, *Clin. Infect. Dis.* **2001**, 32, 1608.
- [25] F. Naaz, R. Srivastava, A. Singh, N. Singh, R. Verma, V. K. Singh, R. K. Singh, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 12, 3414. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.015>
- [26] K. U. M. Rao, S. Swapna, D. M. Mahidhar, K. M. K. Reddy, C. S. Reddy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 98, 232.
- [27] S. Sabatini, F. Gosetto, N. Iraci, M. L. Barreca, S. Massari, L. Sancineto, G. Manfroni, O. Tabarrini, M. Dimovska, G. W. Kaatz, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4975.
- [28] B. Garudachari, M. N. Satyanarayana, B. Thippeswamy, C. K. Shivakumar, K. N. Shivananda, G. Hegde, A. M. Isloor, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 900.
- [29] A. B. Velu, G. W. Chen, P. T. Hsieh, J. T. Horng, J. T. Hsu, H. P. Hsieh, T. C. Chen, K. F. Weng, S. R. Shih, *Antiviral Res.* **2014**, 112, 18.
- [30] A. Zarghi, R. Ghodsi, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5855.
- [31] (a) C. Challa, J. Ravindran, M. Konai, S. Varughese, J. Jacob, B. Kumar, J. Haldar, R. S. Lankalapalli, *ACS Omega* **2017**, 2, 5187; (b) N. Dolan, D. P. Gavin, A. Eshwika, K. Kavanagh, J. McGinley, J. C. Stephens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 630
- [32] A. Huang, A. Moretto, K. Janz, M. Lowe, P. W. Bedard, S. D. L. Tam, V. Clerin, N. Sushkova, B. Tchernychev, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6003.
- [33] N. Kishibayashi, Y. Miwa, H. Hayashi, A. Ishii, S. Ichikawa, H. Nonaka, T. Yokoyama, Suzuki, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3286.
- [34] L. F. Vendruscolo, R. N. Takahashi, G. R. Brüske, A. Ramos, *Psychopharmacology* **2003**, 170, 287.

- [35] A. N. Boa, S. P. Canavan, P. R. Hirst, C. Ramsey, A. M. Stead, G. A. McConkey, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1945.
- [36] S. A. Baron, C. Devaux, P. Colson, D. Raoult, J. M. Rolain, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *55*, 105944. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- [37] P. Gautret, J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. E. Vieira, H. T. Dupont, S. Honoré, P. Colson, E. Chabriere, B. La Scola, J. M. Rolain, P. Brouqui, D. Raoult, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *56*, 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag>
- [38] J. M. Molina, C. Delaugerre, J. L. Goff, B. Mela-Lima, D. Ponscarne, L. Goldwirt, N. de Castro, *Med. Mal. Infect.* **2020**, *50*, 384. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
- [39] X. J. Mu, M. Y. Lei, L. P. Zou, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1125.
- [40] P. P. Giannousi, P. A. Bartlett, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603.
- [41] M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652.
- [42] M. V. N. Reddy, S. Annar, A. Balakrishna, G. C. S. Reddy, C. S. Reddy, *Org. Commun.* **2010**, *3*, 39.
- [43] (a) Y. C. Guo, J. Li, J. L. Ma, Z. R. Yu, H. W. Wang, W. J. Zhu, X. C. Liao, Y. F. Zhao, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 755; (b) X. C. Huang, M. Wang, Y. M. Pan, X. Y. Tian, H. S. Wang, Y. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5283; (c) A. K. Bhattacharya, D. S. Raut, K. C. Rana, I. K. Polanki, M. S. Khan, S. Iram, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 146.
- [44] P. Kafarski, B. Lejczak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193.
- [45] A. Bouzina, N. E. Aouf, M. Berredjem, *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 5993.
- [46] Z. Regainia, M. Abdaoui, N. E. Aouf, G. Dewynter, J. L. Montero, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 381.
- [47] A. Bendjeddou, R. Djeribi, Z. Régainia, N. E. Aouf, *Molecule* **2005**, *10*, 1387.
- [48] H. Cheloufi, M. Berredjem, W. Boufas, F. Bouchareb, N. E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1396.
- [49] F. Bouchareb, M. Berredjem, S. Ait Kaki, A. Bouaricha, A. Bouzina, B. Belhani, N. E. Aouf, *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 1, 85.
- [50] (a) O. Meth-Cohn, B. Nadine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1981**(0), 1520; (b) O. Meth-Cohn, *Heterocycle*. **1993**, *35*, 539; (c) O. Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 1287.
- [51] T. Tilakraj, S. Y. J. Ambekar, *Indian J. Chem.* **1985**, *62*, 251.
- [52] I. Bazine, Z. Cheraïet, R. Bensegueni, C. Bensouici, A. Boukhari, *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2139. <https://doi.org/10.1002/jhet.3933>
- [53] S. Hessainia, F. Bouchareb, H. Cheloufi, M. Berredjem, N. Aouf, *Rasayan J. Chem.* **2013**, *6*(175), 48.
- [54] (a) M. Guo, C. Zheng, M. Song, Y. Wu, L. Sun, Y. Li, Y. Liu, H. Piao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4358; (b) C. S. Pinheiro, L. Feitosa, M. Gandi, F. Silveira, N. Boechat, *Molecules* **2019**, *24*, 4095. <https://doi.org/10.3390/molecules24224095>
- [55] (a) H. G. Fu, Z. W. Li, X. Hu, S. Y. Si, X. F. You, S. Tang, Y. X. Wang, D. Q. Song, *Molecules* **2019**, *24*, 548. <https://doi.org/10.3390/molecules24030548>; (b) Y. Zheng, R. L. Du, S. Y. Cai, Z. H. Liu, Z. Y. Fang, T. Liu, L. Y. So, Y. J. Lu, N. Sun, K. Y. Wong, *Front. Microbiol.* **2019**, *24*, 548. <https://doi.org/10.3389/fmicb.201801937>; (c) P. Teng, C. Li, Z. Peng, A. M. Vanderschouw, A. Nimmagadda, M. Su, Y. Li, X. Sun, J. Cai, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 12, 3573; (d) N. Sun, R. Du, Y. Zheng, B. Huang, Q. Guo, R. Zhang, K. Wong, Y. Lu, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *135*, 1; (e) H. Yang, H. Wang, T. Zhu, L. Yu, J. Chen, L. Wang, L. Shi, D. Li, L. Gu, Z. Huang, L. An, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *127*, 166.
- [56] P. Kumar, *BMC. Chem.* **2020**, *14*, 1. <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00669-3>
- [57] (a) B. A. Arthington-Skaggs, M. Motley, D. W. Warnock, C. J. Morrison, *J. Clin. Microbiol.* **2000**, *38*, 2254; (b) N. T. Cong, H. T. Nhan, L. Van Hung, T. D. Thang, P. C. Kuo, *Molecules* **2014**, *19*, 13577; (c) K. Mickevičienė, R. Baranauskaitė, K. Kantminienė, M. Stasevyčienė, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov, *Molecules* **2015**, *20*, 3170.
- [58] A. K. Jordão, J. Novais, B. Leal, A. C. Escobar, H. M. dos Santos, H. C. Castro, V. F. Ferreira, *J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 196.
- [59] (a) X. Lei, J. Li, B. Liu, N. Zhang, H. Liu, *Molecules* **2015**, *20*, 16375; (b) Z. Z. Geng, J. J. Zhang, J. Lin, M. Y. Huang, L. K. An, H. B. Zhang, P. H. Sun, W. C. Ye, W. M. Chen, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 235.
- [60] N. Suresh, H. N. Nagesh, J. Renuka, V. Rajput, R. Sharma, I. A. Khan, C. S. Kondapalli Venkata Gowri, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 324.
- [61] P. Berche, J. L. Gaillard, M. Simonet, Ed. *Flammarion Medicine Sciences*. Flammarion médecine-sciences, Paris. **1988**, 64.
- [62] D. Gatsing, V. Tchakoute, D. Ngamga, J. R. Kuate, J. D. D. Tamokou, *Iran J. Med. Sci.* **2009**, *34*, 126.
- [63] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute Antimicrobial Susceptibility Testing Standards M02-M07, Wayne, PA **2017**.
- [64] C. Dennis, J. Webster, *Trans. Br. Mycol. Soc.* **1971**, *57*(3), 363.
- [65] W. Song, L. C. Yang, X. Cao, L. Zhang, X. Liu, *Crop Prot.* **2004**, *23*, 243. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2003.08.007>

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Bazine I, Bendjedid S, Boukhari A. Potential antibacterial and antifungal activities of novel sulfamidophosphonate derivatives bearing the quinoline or quinolone moiety. *Arch Pharm.* 2020;e2000291. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000291>