



République Algérienne Démocratique et
Populaire Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département : Sciences de la matière

Mémoire de master

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie des produits naturels

Thème :

*Synthèse et évaluation biologique des α -hydroxy et α -amino
phosphonate dérivés quinoléiques*

Présenté par :

M^{elle}. LAIFAOUI Wissal

Devant le jury :

KALLA Ali	MCA	Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA	Président
BOUGUESSA Sabrina	MCA	Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA	Examinatrice
CHERAIET Zinelaabidine	MCA	Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA	Encadrant

Soutenu le : 10/06/2024



République Algérienne Démocratique et
Populaire Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA



Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département : Sciences de la matière

Mémoire de master

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie des produits naturels

Thème :

*Synthèse et évaluation biologique des α -hydroxy et α -amino
phosphonate dérivés quinoléiques*

Présenté par :

M^{elle}. LAIFAOUI Wissal

Devant le jury :

KALLA Ali	MCA	Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA	Président
BOUGUESSA Sabrina	MCA	Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA	Examinatrice
CHERAIET Zinelaabidine	MCA	Université de Larbi-Tebessi. TEBESSA	Encadrant

Soutenue le : 10/06/2024

Remerciements

Tout d'abord, je remercie, du plus profond de mon cœur, Dieu le Tout-Puissant de m'avoir donné le courage et la volonté d'achever ce travail.

Je tiens à remercier très chaleureusement Mr. Cheraiet Zinelaabidine, maître de conférences A à l'Université Cheikh Larbi Tebessi, mon encadrant, je tiens vivement à lui exprimer ma profonde reconnaissance et ma gratitude pour sa disponibilité, sa patience, sa rigueur scientifique et sa compréhension. Merci pour vos précieux conseils et votre soutien à tous les instants et surtout merci pour vos qualités humaines.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à M. Kalla Ali, maître de conférences « A » à l'Université de Tébessa, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de ce travail.

Je souhaite vivement associer à ces remerciements Mme. Bouguessa Sabrina, maître de conférences « A » à l'Université Cheikh Larbi Tebessi, Tébessa, pour avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire.

J'adresse encore mes remerciements à Mr. Aggoun Khaled, doctorant à l'Université Cheikh Larbi Tebessi, Tébessa pour son aide.

Je tiens à exprimer mes remerciements à tous mes enseignants qui m'ont enrichi avec leurs connaissances précieuses tout au long de mon parcours d'étude.

*Je remercie toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.
A tous les chers, je vous dis merci.*

Dédicace

Avec un grand respect, je tiens à dédier ce travail :

Je dédie ce travail à l'âme de mes deux grands-pères « Allah yarhemhom »

À ma grand-mère.

À mon père, qui m'a encouragé tout au long de ma vie.

À ma mère, qui a toujours consenti aux sacrifices les plus durs pour moi.

À mes deux chers frères Zidane et Ziad.

À Mes chères sœurs Rayen, Roudaina, Maria, Riheb, Batoul.

À ma chère enseignante Yamouna.

À toute ma famille.

À mes chères amies Roumaïssa, Nesrine, Marwa, Zaineb, et Narimen.

À tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Abstract

This work focuses on the synthesis and biological evaluation of α -hydroxy and α -amino phosphonates derived from quinoline. The synthesis of α -hydroxyphosphonate was achieved through the *Abramov* reaction, while the synthesis of α -aminophosphonates was carried out *via* the *Kabachnik-Fields* reaction. The synthesized derivatives were obtained with moderate to good yields and evaluated for their antioxidant activity tests using DPPH, SPF and *in vitro* anti-inflammatory activity tests. Spectroscopic methods such as ^1H NMR, ^{13}C , HMBC, HSQC, and ^{31}P NMR were employed to establish the structural characteristics of the synthesized products.

Key words: α -hydroxyphosphonate, α -aminophosphonates, *Abramov*, *Kabachnik-Fields*, anti-inflammatory activity, antioxidant activity.

Résumé

Ce travail se focalise sur la synthèse et l'évaluation biologique des α -hydroxy et α -amino phosphonates dérivés de la quinoléine. La synthèse des α -hydroxyphosphonate a été réalisée par la réaction d'*Abramov*, tandis que celle des α -aminophosphonates a été effectuée *via* la réaction de *Kabachnik-Fields*. Les dérivés synthétisés ont été obtenus avec de bons rendements. Pour l'évaluation biologique, nous avons utilisé des tests d'activité antioxydante avec le DPPH et SPF, ainsi que des tests *in vitro* d'activité anti-inflammatoire. Les méthodes spectroscopiques telles que la RMN ^1H , RMN ^{13}C , HMBC, HSQC et la RMN ^{31}P ont été employées pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

Mots clés : α -hydroxyphosphonate, α -aminophosphonates, *Abramov*, *Kabachnik-Fields*, anti-inflammatoire, antioxydante

ملخص

يتم التركيز في هذا العمل على تخليق وتقييم الفسفونات α -aminophosphonates و α -hydroxyphosphonate المشتقة من الكينولين. تم تحقيق تركيب α -hydroxyphosphonate عن طريق تفاعل *Abramov*، بينما تم تنفيذ تركيب α -aminophosphonates عن طريق تفاعل *Kabachnik-Fields*. تم الحصول على المشتقات المختلفة بعوائد جيدة. بالنسبة للتقييم البيولوجي، تم استخدام اختبارات النشاط المضاد للأوكسدة باستخدام DPPH و SPF، بالإضافة إلى اختبارات النشاط المضاد للالتهابات. تم استخدام الطرق الطيفية مثل الرنين النووي المغناطيسي الهيدروجيني 1 والكربون 13، HMBC، HSQC والفسفور 31 لتحديد الخصائص الهيكلية للمنتجات المختلفة المخلفة.

الكلمات المفتاحية: α -hydroxyphosphonate، α -aminophosphonates، *Abramov*، *Kabachnik-Field*، اختبارات النشاط المضاد، للأوكسدة المضاد للالتهابات.

Sommaire

CHAPITRE I

Étude bibliographique sur les phosphonates et les quinoléines

Introduction générale	1
I.A.1 Généralités sur les composés organophosphorés	5
I.A.2 Les phosphonates	6
I.A.2.1 Bref historique	7
I.A.2.2.1 Les bisphosphonates (BPs)	10
I.A.2.2.2 Les α -aminophosphonates	11
I.A.2.2.3 Les α -hydroxyphosphonates	11
I.A.2.2.4 Les nucléosides phosphonates	12
I.A.2.2.5 Les alkyles-phosphonates et les aryles-phosphonates	12
I.A.3 Les réactions les plus renommées pour synthétiser les phosphonates	13
I.A.3.1 Réaction de Michaelis-Becker	13
I.A.3.2 Réaction de Michaelis-Arbuzov	14
I.A.3.3 Réaction d'Abramov	14
I.A.3.4 Réaction de Pudovik	15
I.A.3.5 Réaction de Kabachnik-Fields	15
I.A.4 Les α -hydroxyphosphonates	16
I.A.4.1 Activités biologiques des α -hydroxyphosphonates	16
I.A.4.1.1 Activité anticancéreuse d' α -hydroxyphosphonates	17
I.A.4.1.2 Activité antibactérienne d' α -hydroxyphosphonates	18
I.A.4.1.3 Activité antifongique d' α -hydroxyphosphonates	19
I.A.4.2 Méthodes de synthèse des α -hydroxyphosphonates	20
I.A.5 Les α -aminophosphonates	21
I.A.5.1 Activités biologiques des α -aminophosphonates	21
I.A.5.1.1 Activité antibactérienne des α -aminophosphonates	21
I.A.5.1.2 Activité anticancéreuse d' α -aminophosphonate	22
I.A.5.2 Méthodes de synthèse d' α -aminophosphonates	23
I.A.5.2.1 La réaction de Kabachnik-Fields	23
I.A.5.2.2 La réaction de Pudovik	24
I.A.5.2.3 Exemples de synthèse d' α -aminophosphonates dans des conditions vertes	25
I.A.5.2.3.1 Utilisation des irradiations micro-ondes	25
I.A.5.2.3.2 Utilisation des irradiations ultrasoniques	26
I.B.1 Généralités sur les dérivés quinoléiques	28

I.B.2 Synthèse des dérivés de la quinoléine	30
I.B.2.1 À partir de l'aniline et de ses dérivés	30
I.B.2.2 Synthèse à partir d'o-acyl-arylamines et de composés carbonylés	31
I.B.2.3 Synthèses à partir des indoles.....	32
I.B.2.3.1 Méthode de Pfitzinger	32
I.B.2.4 Réactions multi-composants	34
I.B.3 Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine	35
I.B.3.1 Activité antibactérienne.....	35
I.B.3.2 Activité analgésique	36
I.B.3.3 Activités anticancéreuses	38
I.B.3.4 Activité Antifongique.....	40
Présentation de notre étude	42
II.1 Synthèse des précurseurs.....	43
II.1.1 Synthèse des acétanilides.....	43
II.1.2 Synthèse des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes	43
II.1.3 Synthèse des dérivés de 3-formyl-2-quinolones.....	45
II.2 Proposition du mécanisme de formation du 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde et.....	47
3-formyl-2-quinolones	47
II.3 Synthèse des nouveaux α -hydroxyphosphonates quinoléiques	49
II.3.1 Mécanisme réactionnel général proposé pour la synthèse α -hydroxyphosphonates quinoléiques	51
II.4 Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates quinoléiques.....	52
II.4.1 Mécanisme réactionnel général proposé pour la synthèse α -aminophosphonates quinoléiques.....	56
II.4.2 Etude spectrale	57
II.5 Partie expérimentale	66
II.5.1 Synthèse des acétanilides.....	66
II.5.2 Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines.....	67
II.5.3 Synthèse des dérivés de 3-formylquinolone	69
II.5.4 Synthèse des α -hydroxyphosphonates	72
II.5.5 Synthèse des α -aminophosphonates	74
II.6 Activité antioxydante des α -hydroxy et α -aminophosphonate	79
II.7 Évaluation de l'activité antioxydantes des molécules synthétisées (in-vitro).....	79
II.7.1 Activité photo-protectrice.....	79
II.7.1.1 Ecrans solaires	81
II.7.1.2 Facteur de protection solaire (SPF)	81
II.7.1.3 Protocole	82
II.7.2 Piégeage du radical libre DPPH [•]	83
II.7.2.1 Protocole.....	84
II.8 Évaluation de l'activité anti-inflammatoire des molécules synthétisées (in-vitro).....	85
II.8.1 Protocole	85
II.9 Résultats et discussion.....	86

II.9.1 Détermination du facteur de protection solaire (SPF)	86
II.9.2 Piégeage du radical libre DPPH•	88
II.9.3 Le test de l'activité anti-inflammatoire.....	89
Conclusion générale.....	92

Liste des figures

Figure I.1 : Structures des molécules contenant les motifs pyridine, quinoléine et phosphonate	2
Figure I.2 : Classement des structures organophosphorés.....	6
Figure I.3 : Structures contenant des phosphnates	6
Figure I.4 : Structures générales de l'acide phosphonique et des phosphonates.....	7
Figure I.5 : Formule de ciliatine et son homologue.....	7
Figure I.6 : Différence entre les structures des acides biphosphoniques et les pyrophosphates	10
Figure I.7 : Structure d'etidronate disodique.....	10
Figure I.8 : Structures des (a) α -aminophosphonates, (b) acides α -aminophosphoniques, (c) acide aminé.....	11
Figure I.9 : Structure générale des α -hydroxyphosphonates	11
Figure I.10 : Structure des nucléosides phosphonates.....	12
Figure I.11 : Structures chimiques des alkyles-phosphonates et des aryles-phosphonates.....	12
Figure I.12 : Synthèse des phosphonates par réaction de <i>Michaelis-Becker</i>	13
Figure I.13 : Synthèse des phosphonates par réaction de <i>Michaelis-Arbuzov</i>	14
Figure I.14 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction d'Abramov.....	14
Figure I.15 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction de <i>Pudovik</i>	15
Figure I.16 : Synthèse d' α -aminophosphonate par réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	15
Figure I.17 : Molécules d' α -hydroxyphosphonates ayant une activité anticancéreuse	17
Figure I.18 : Molécules d' α -hydroxyphosphonates ayant une activité antibactérienne	18
Figure I.19 : Molécules d' α -hydroxyphosphonates ayant une activité antifongique	19
Figure I.20 : Réactions de Pudovik et d'Abramov	20
Figure I.21 : Structures d' α -aminophosphonates présente une activité antibactérienne.....	22
Figure I.22 : Molécules d' α -aminophosphonates présente une activité anticancéreuse	23
Figure I.23 : Réaction de <i>Kabachnik-Fields</i>	24
Figure I.24 : Réaction de Pudovik.....	24
Figure I.25 : Réaction de <i>Kabachnik-Fields</i> sous irradiation ultrasonique	25
Figure I.26 : Synthèse d' α -amino-phosphonates dérivés d'aldéhydes assistés par micro-ondes	26
Figure I.27 : Synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates sous ultrasons	27
Figure I.28 : Formule chimique de la quinoléine	28
Figure I.29 : Structures des produits naturels portant un cycle quinoléine	29
Figure I.30 : Structures de médicaments contenant de la quinoléine	29
Figure I.31 : Voies classiques de synthèse de la quinoléine	30
Figure I.32 : Synthèse à partir d'o-acyl-arylamines et de composés carbonylés.....	31
Figure I.33 : Synthèse de l'acide 6-sulfamoylquinoléine-4-carboxylique à partir d'isatin.....	32
Figure I.34 : Synthèse de quinoléines substituées en position 2 implique la condensation de l'isatin avec des cétones	32
Figure I.35: Synthèse d'acides quinoléine-2,4-dicarboxyliques <i>via</i> la réaction <i>Pfitzinger</i>	33
Figure I.36: Synthèse de 3,4-cyclopentan-quinoléin-3-ones en utilisant un acide de Brønsted.....	33
Figure I.37 : Synthèse de dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique par l'utilisation de l'acide phénylglyoxylique.....	34
Figure I.38 : Synthèse de dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique par l'utilisation de l'acide pyruvique	34
Figure I.39 : Molécule présentant une activité contre la souche <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ Rv.....	36
Figure I.40: Molécule dérivés quinoléiques présente une activité contre la tuberculose	36
Figure I.41 : Quelques dérivés de la 7-trifluorométhylquinoléin-4-substituée.....	37
Figure I.42 : Quinoléine utilisée comme agent analgésique.....	37
Figure I.43: Molécule présente un intérêt potentiel dans le traitement du glioblastome multiforme	38
Figure I.44 : Molécule dérivée fluorée de l'acide quinoléine carboxylique présente une activité antinéoplasique.....	39
Figure I.45 : Molécule inhibant la progression du cycle cellulaire et favorisant l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein et du pancréas.	39
Figure I.46: Dérivés quinoléiques présentent un effet antifongique.....	40
Figure II.1 : Synthèse des dérivés d'acétanilide.....	43
Figure II.2 : Synthèse des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes	44

Figure II.3 : Synthèse des 3-formyl-2-quinolones.....	45
Figure II.4 : Mécanisme de préparation du réactif de <i>Vilsmeier-Haack</i>	47
Figure II.5 : Mécanisme réactionnel de la formation de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde	48
Figure II.6 : Mécanisme réactionnel de la formation de 3-formyl-2-quinolone	48
Figure II.7 : Synthèse des nouveaux α -hydroxyphosphonates quinoléiques	49
Figure II.8 : Mécanisme réactionnel de la formation de α -hydroxyphosphonates quinoléiques	51
Figure II.9 : Structures contenant des motifs pyridine	52
Figure II.10 : Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2 quinolone (5a-c).....	53
Figure II.11 : Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine (6a-e) .	54
Figure II.12 : Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine (6a-e) .	57
Figure II.13 : Spectres RMN ^1H de produit (6b).....	59
Figure II.14 : Spectres ^{13}C de produit 6b.....	59
Figure II.15 : Spectres RMN 2D (HMBC) de produit 6b.....	60
Figure II.16 : Spectre RMN 2D (HSQC) de produit 6b	61
Figure II.17 : Spectre ^{31}P de produit 6b.....	61
Figure II.18 : Spectres RMN ^1H de produit 6e.....	62
Figure II.19 : Spectres ^{13}C de produit 6e.....	62
Figure II.20: Spectres RMN 2D (HMBC) de produit 6e.....	63
Figure II.21: Spectre RMN 2D (HSQC) de produit 6e	63
Figure II.22 : Spectre ^{31}P de produit 6e.....	64
Figure II.23 : Spectre IR du produit 6b	64
Figure II.24 : Spectre IR du produit 4a	65
Figure II.25 : Transformation du radical DPPH• en DPPHH.....	83
Figure II.26 : Comparaison de l'Activité Anti-Inflammatoire entre le Diclofénac et le Produit Synthétisé (6b) ..	89

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Les rendements des dérivés d'acétanilides	43
Tableau II.2 : Les rendements des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine	45
Tableau II.3 : Les rendements des dérivés de 3-formyl-2-quinolones.....	46
Tableau II.4 : Les rendements des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone	50
Tableau II.5 : Les rendements des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2 quinolone (5a-d) et la 2-chloro-3-formylquinoléine (6a-e).....	55
Tableau II.6 : Caractéristiques physico-chimiques des acétanilides obtenus	66
Tableau II.7 : Caractéristiques physico-chimiques des 2-chloro-3-formylquinoléines obtenus.....	68
Tableau II.8 : Caractéristiques physico-chimiques des quinolones obtenues.....	70
Tableau II.9 : Caractéristiques physico-chimiques des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolones	72
Tableau II.10 : Caractéristiques physico-chimiques des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolones (5a-d) et la 2-chloro-3-formylquinoléine (6a-e)	75
Tableau II.11 : Fonction normale des constantes utilisée dans le calcul de la SPF	83
Tableau II.12 : Valeurs du facteur de protection solaire (SPF).....	86
Tableau II.13 : Catégories de protection affichées sur les produits solaires en fonction des facteurs de protection mesurés, selon la Recommandation de la Commission Européenne 2006	87
Tableau II.14 : Les résultats de l'activité antiradicalaire vis-à-vis du DPPH•	88

Liste des abréviations et symboles

<i>Symboles</i>	<i>Signification</i>
OPS	Les organophosphorés
BPs	Les bisphosphonates
°C	Degré Celsius
°T	Température
Ac ₂ O	Anhydride acétique
POCl ₃	Trichlorure de phosphoryle
DMF	Diméthylformamide
CH ₃ COOH	Acide acétique
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire de proton 1
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire de carbone 13
RMN ³¹ P	Résonance magnétique nucléaire déphosphore 31
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Couelation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Couelation
Hz	Hertz
Ppm	Parts per million
M	Multiplet
g	Gramme
FB	Formule brute
PM	Poids moléculaire
T.f	Température de fusion

Rdt	Le rendement
DCM	Dichlorométhane
MeOH	Méthanol
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Le chloroforme deutéré
DMSO	Diméthylsulfoxyde
P(OEt) ₃	Triéthylphosphite
DMF	Diméthylformamide
MeOH	Méthanol
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
UV	Ultraviolet
SPF	Facteur de protection solaire
MED	Dose érythémale minimale
EE	Spectre d'effet érythémal
I	Spectre d'intensité solaire
Abs	Absorbance du produit solaire
CF	Facteur de correction (= 10).
BHT	Butylhydroxytoluène
BHA	Butylhydroxyanisole
BSA	Albumine sérique bovine
IC ₅₀	Concentrations inhibitrices à 50%

Introduction générale

Les hétérocycles sont des structures cycliques contenant au moins un atome autre que le carbone dans leur cycle, sont omniprésents en chimie médicinale et biologique. Leur diversité structurale et leur capacité à interagir avec diverses cibles biologiques en font des motifs privilégiés dans la conception de nouveaux médicaments.

Parmi eux, les quinoléines et les pyridines se distinguent par leurs vastes applications thérapeutiques. La quinoléine, par exemple, est à la base de nombreuses molécules telles que (V) et (VI), et elle possède également des propriétés antibactériennes. Elle est également utilisée comme médicament contre l'asthme, notamment sous forme de la molécule (V)¹. De son côté, la pyridine, présente dans des composés tels que pioglitazone (IV) utilisée contre le diabète, ainsi que le sulphapyridine (III), est connue pour ses effets antibactériens². L'importance de ces hétérocycles en pharmacologie souligne leur immense potentiel dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques efficaces.

Le présent mémoire explore la synthèse et des applications des α -hydroxyphosphonates et α -aminophosphonates, des composés organophosphorés ayant des propriétés biologiques significatives et diverses applications en chimie médicinale, pharmacologie, et chimie organique comme la molécule (I) et (II)³. Les α -hydroxyphosphonates sont particulièrement intéressants en raison de leur structure unique, où un groupe hydroxyle est attaché à un atome de carbone adjacent à un atome de phosphore. Cette configuration confère à ces composés des propriétés biologiques prometteuses, notamment des activités anticancéreuses et antibactériennes⁴.

¹ El Gadali, K., Rafya, M., Maatallah, M., Vanderlee, A., Mehdi, A., Neyts, J., ... & Lazrek, H. B. (2024). Design, synthesis and molecular modeling studies of novel 2-quinolone-1, 2, 3-triazole- α -aminophosphonates hybrids as dual antiviral and antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 116235.

² Islam, M. B., Islam, M. I., Nath, N., Emran, T. B., Rahman, M. R., Sharma, R., & Matin, M. M. (2023). Recent advances in pyridine scaffold : Focus on chemistry, synthesis, and antibacterial activities. *BioMed research international*.

³ a) Kukhar, V. P., & Hudson, H. R. (2000). Aminophosphonic and aminophosphinic acids : *Chemistry and biological activity*. John Wiley & Sons.

b) Gröger, H., & Hammer, B. (2000). Catalytic concepts for the enantioselective synthesis of alpha-amino and alpha-hydroxy phosphonates. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 6(6), 943-948.

⁴ a) Kalla, R. M. N., Lee, H. R., Cao, J., Yoo, J. W., & Kim, I. (2015). Phospho sulfonic acid : an efficient and recyclable solid acid catalyst for the solvent-free synthesis of α -hydroxyphosphonates and their anticancer properties. *New Journal of Chemistry*, 39(5), 3916-3922.

b) Pokalwar, R. U., Hangarge, R. V., Maske, P. V., & Shingare, M. S. (2006). Synthesis and antibacterial activities of α -hydroxyphosphonates and α -acetyloxyphosphonates derived from 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde. *Arkhivoc*, 11, 196-204.

Introduction générale

En parallèle, les α -aminophosphonates sont également étudiés pour leurs potentiels thérapeutiques, notamment dans le traitement de diverses pathologies en raison de leur capacité à interagir avec des enzymes et récepteurs biologiques importants⁵.

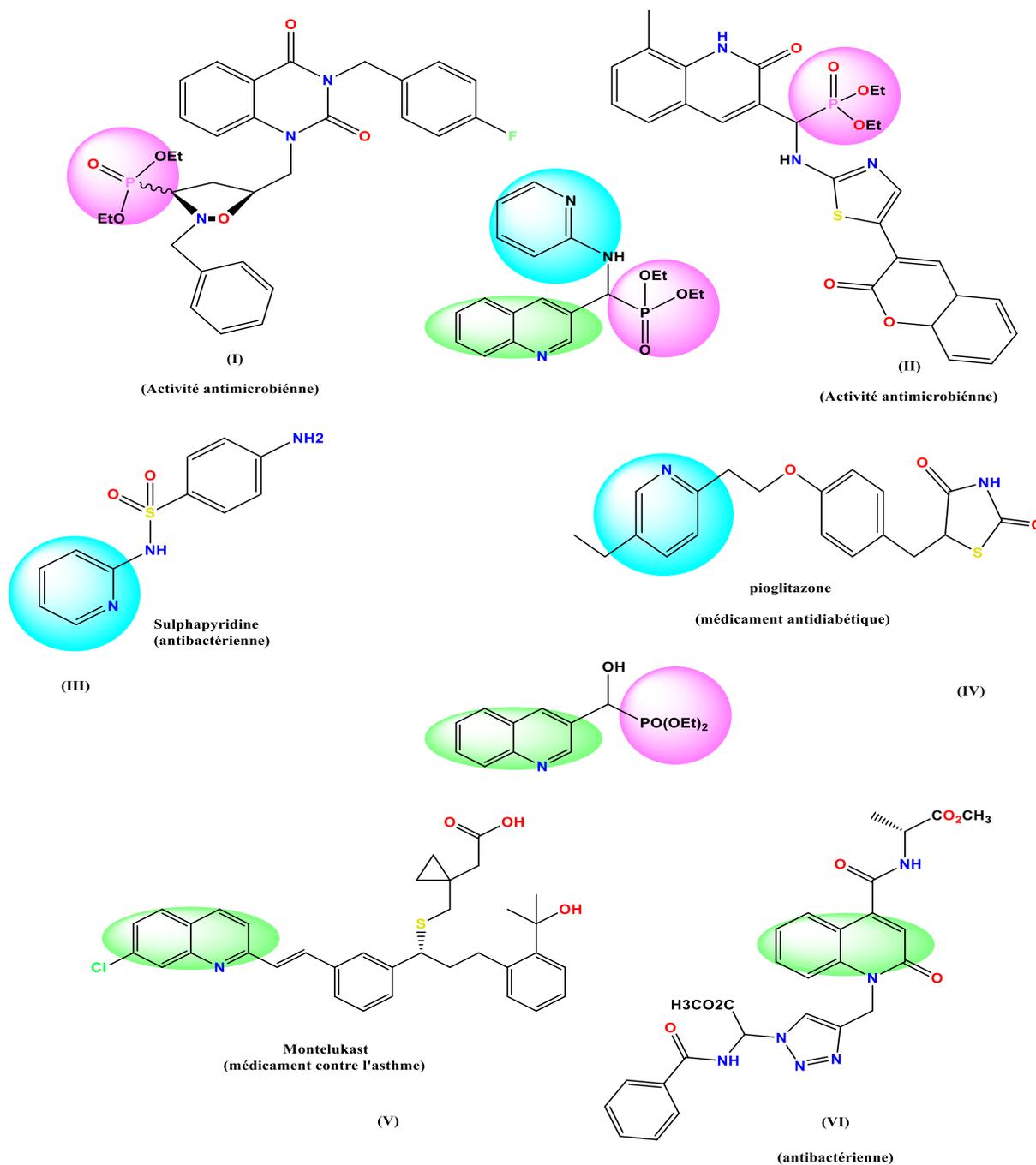


Figure I.1 : Structures des molécules contenant les motifs pyridine, quinoléine et phosphonate

⁵ Mucha, A., Kafarski, P., & Berlicki, L. (2011). Remarkable potential of the α -aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(17), 5955-5980.

Introduction générale

Afin de développer une compréhension approfondie de ces composés, ce mémoire met l'accent sur les α -hydroxyphosphonates et les α -aminophosphonates dérivés de la quinoléine. La synthèse des α -hydroxyphosphonates a été réalisée *via* la réaction d'*Abramov*, une méthode bien établie permettant l'ajout d'un groupement hydroxyle à la structure phosphorylé. Quant à la synthèse des α -aminophosphonates, elle a été effectuée selon la réaction de *Kabachnik-Fields*, une méthode "one-pot" à trois composants utilisant des réactifs tels que la 2-aminopyridine et le triéthylphosphite, permettant ainsi de simplifier le processus de synthèse et d'améliorer l'efficacité globale.

Ce mémoire est structuré comme suit : une revue de littérature présentant les propriétés biologiques et applications des α -hydroxyphosphonates et α -aminophosphonates, une description détaillée des différentes procédures utilisés pour la synthèse des composés d'intérêt, une discussion sur les mécanismes réactionnels proposés pour la formation des composés, une présentation des résultats expérimentaux obtenus et leur interprétation, et enfin une conclusion synthétisant les contributions du mémoire et proposant des perspectives pour des recherches futures. Ce travail contribue à l'avancement des connaissances dans le domaine des composés organophosphorés, ouvrant de nouvelles voies pour la synthèse de molécules bioactives potentiellement utiles en chimie médicinale.

CHAPITRE I

I.A.1 Généralités sur les composés organophosphorés

Les organophosphorés (**OPS**) sont des composés contenant au moins un atome de phosphore et se répartissent en différentes classes en fonction du degré d'oxydation du phosphore et de la nature des substituants⁶. Ces classes comprennent les composés pentavalents du phosphore P(V), les composés trivalents du phosphore P(III), ainsi que des structures telles que l'ylure de phosphore et le sel de phosphonium (**Figure I.2**).

Ces composés sont largement utilisés dans divers domaines tels que l'agriculture, la chimie médicinale et la synthèse de produits intermédiaires, en raison de leurs propriétés biologiques et physiques⁷. Leur stabilité chimique remarquable et leur solubilité élevée dans l'eau en font des matériaux très recherchés dans l'industrie, notamment pour la production d'huiles, la formulation de détergents, les agents détartants et les inhibiteurs de corrosion⁸. Ces composés, contenant un hétéroatome (azote ou oxygène) en position α , ont suscité un intérêt croissant ces dernières années en raison de leur rôle dans de nombreux processus biologiques⁹.

Ces dernières années, la synthèse des composés aminophosphonates et hydroxyphosphonates a suscité un intérêt particulier qui donne lieu à une gamme diverse de réactions et permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités. Plusieurs travaux ont été développés décrivant la synthèse de nouvelles structures contenant des phosphonates (**1, 2, 3**) avec différents motifs (**Figure I.3**)¹⁰.

⁶ Engel, R. (2003). Synthesis of carbon-phosphorus bonds. CRC press.

⁷ Rao, X., Song, Z., & He, L. (2008). Synthesis and antitumor activity of novel α -aminophosphonates from diterpenic dehydroabietylamine. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 19(5), 512-516.

⁸ Saga Yuta. (2016). Studies on Syntheses and Applications of Functional Organophosphorus Compounds.

⁹ Quin, L. D. (2000). A guide to organophosphorus chemistry. John Wiley & Sons.

¹⁰ **a)** K'tir, H., Aouf, Z., Souk, T. O., Zerrouki, R., Berredjem, M., & Aouf, N. E. (2017). A new family of 1, 2, 3-oxathiazolidine-2, 2-dioxide phosphonate derivatives: Synthesis, characterization and anticancer evaluation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192(5), 555-559.

b) Boufas, W., Cheloufi, H., Bouchareb, F., Berredjem, M., & Aouf, N. E. (2015). Convenient synthesis of novel N-Acylsulfonamides containing phosphonate moiety. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 190(1), 103-111.

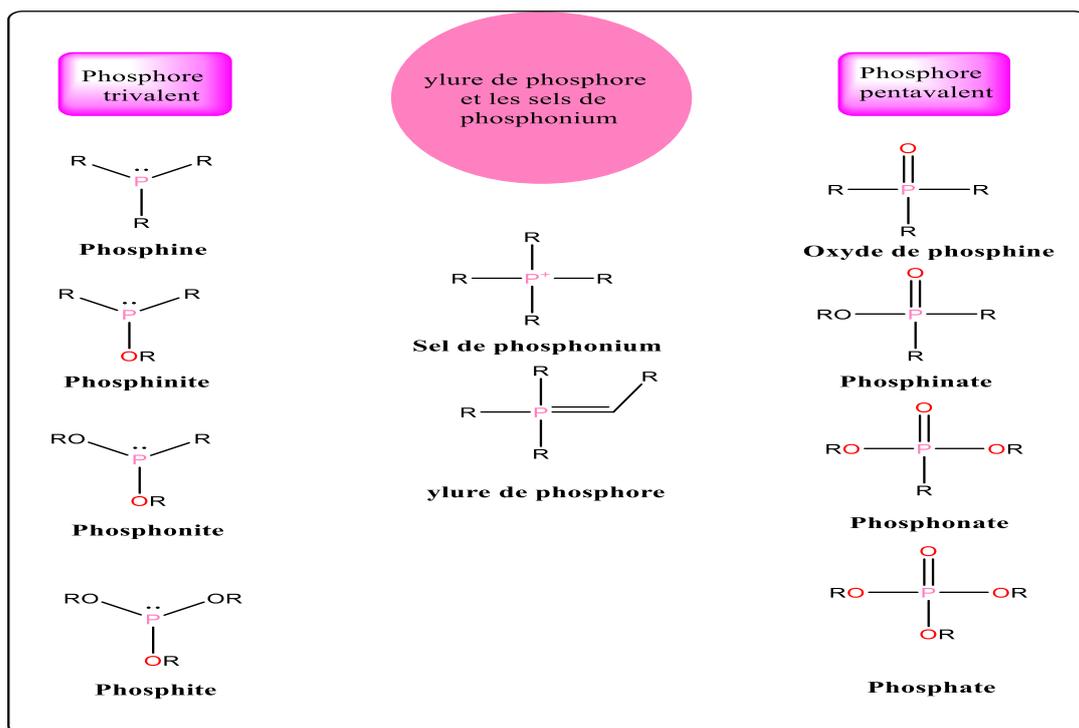


Figure I.2 : Classement des structures organophosphorés

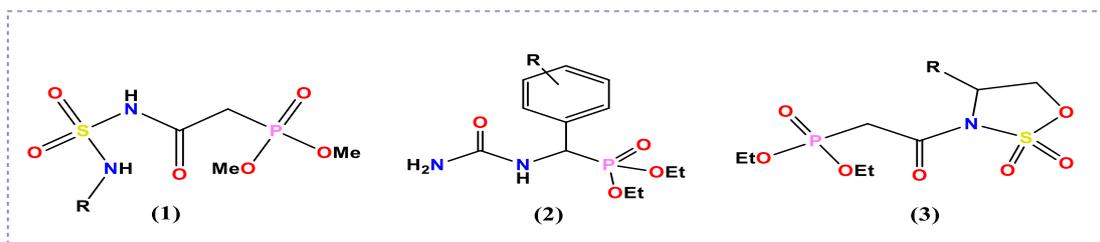


Figure I.3 : Structures contenant des phosphnates

Parmi ces différentes classes d'organophosphorés, nous nous sommes intéressés à la famille des phosphonates (ou esters phosphoniques), vue l'importance de cette classe en chimie médicinale et en synthèse organique.

I.A.2 Les phosphonates

Les acides phosphoniques (5) et les phosphonates (4) sont des composés organiques qui contiennent respectivement les motifs C-PO(OH)_2 ou des groupes C-PO(OR)_2 (où R = alkyle, aryle), comme illustré dans la (Figure I.4). Les phosphonates constituent une catégorie significative de composés organophosphorés. L'utilisation des phosphonates dans diverses

applications est un domaine de recherche crucial, comme en attestent les nombreuses publications publiées chaque année sur le sujet ¹¹.

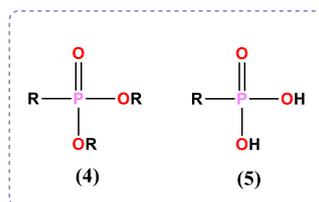


Figure I.4 : Structures générales de l'acide phosphonique et des phosphonates

La ciliatine (6) (Figure I.5), également connue sous le nom d'acide 2-aminoéthylphosphonique, est le premier phosphonate naturel isolé à partir de la flore du rumen de mouton, une découverte rapportée par *Kandatsu* et *Horiguchi* en 1959 ¹². Ce composé présente un intérêt biologique notable en raison de ses propriétés neuro-modulatrices, agissant comme un inhibiteur de la β -alanine et de la taurine au niveau du cortex cérébral. Ces résultats ont conduit à l'identification d'une diversité de phosphonates naturels provenant de diverses sources telles que des champignons, des bactéries et d'autres micro-organismes

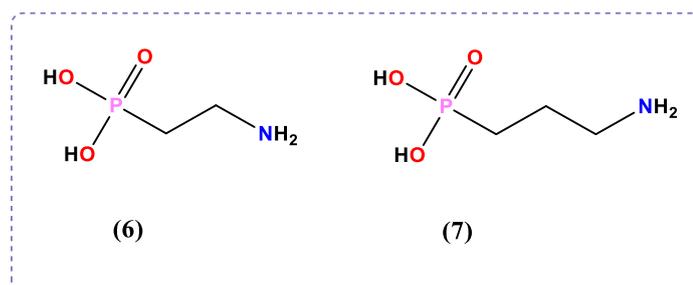


Figure I.5 : Formule de ciliatine et son homologue

I.A.2.1 Bref historique

En 1865, Nikolaï Menchoutkine décrit la première synthèse des bisphosphonates, en combinant l'acide phosphoreux avec les chloracétyles ¹³. Trente-deux ans plus tard, Von Baeyer et Hofmann poursuivent cette avancée en synthétisant l'acide acéto-diphosphonique (EHDP) et en développant la fabrication d'un de ses sels, le sel de disodium du 1-hydroxy-1,1-éthylidène bisphosphonate ¹⁴.

¹¹ Davis, C. S., & Richardson, R. J. (1980). Organophosphorus compounds. Experimental and clinical neurotoxicology, 1.

¹² Horiguchi, M., & Kandatsu, M. (1959). Isolation of 2-aminoethane phosphonic acid from rumen protozoa. *Nature*, 184(4690), 901-902.

¹³ Menshutkin, N. (1865). Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 133(3), 317-320.

¹⁴ Von Baeyer, H., & Hofmann, K. A. (1897). Acetodiphosphorige Saure. *Beitr Dtsch Chem Ges*, 30, 1973-1978.

En **1897**, August Michaelis et T. Becker démontrèrent qu'en faisant réagir un sel alcalin d'un phosphonate avec un halogénure ou un pseudo-halogénure ($X = \text{OSO}_2\text{R}'$), on pouvait obtenir un phosphonate¹⁵. Environ un an plus tard, August Michaelis et R. Kaehne développent une méthode pour la préparation des phosphonates en faisant réagir un ester de phosphore trivalent avec un halogénure d'alkyle¹⁶.

En **1906**, Aleksandr Erminingeldovich Arbuzov approfondit et élargit considérablement la méthode développée par Michaelis et Kaehne. Il synthétise des phosphonates en faisant réagir les halogénures d'alkyle avec les trialkyles phosphites¹⁷. Cette réaction, connue sous le nom de réaction de *Michaelis-Arbuzov*, est largement utilisée pour la synthèse de divers dérivés phosphonates.

La recherche continue dans ce domaine afin de dévoiler de nouvelles réactions pour la synthèse des dérivés phosphoniques. Parmi ces avancées, les travaux des chimistes russes Vasily Abramov et Arkady Pudovik méritent une attention particulière. Ils ont développé des méthodes où les trialkylphosphites et les dialkylphosphites réagissent avec un composé carbonyle pour produire des α -hydroxyphosphonates, ou avec une amine pour former des α -aminophosphonates¹⁸.

En **1952**, les chimistes Martin Izrailevich Kabachnik et Ellis K. Fields ont découvert une autre réaction notable. Cette réaction implique la réaction simultanée de trois réactifs - une amine, un dérivé carbonyle et un dialkylphosphite - pour synthétiser des dérivés α -aminophosphonates¹⁹.

En **1959**, Horiguchi et Kandatsu ont réalisé une percée en identifiant et isolant le premier composé phosphonate dans les systèmes vivants : l'acide 2-aminoéthylphosphonique. Ce composé a été isolé par hydrolyse acide d'un extrait de microorganismes, en particulier les

¹⁵ Michaelis, A., & Becker, T. (1897). Ueber die Constitution der phosphorigen Säure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 30(1), 1003-1009.

¹⁶ Michaelis, A., & Kaehne, R. (1898). Ueber das Verhalten der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester oder O-Phosphine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31(1), 1048-1055.

¹⁷ Arbuzov, A. E. (1906). On the structure of phosphonic acid and its derivatives: Isometization and transition of bonds from trivalent to pentavalent phosphorus. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 38, 687.

¹⁸ Pudovik, A. N., & Zametaeva, G. A. (1952). New method for the synthesis of phosphonic and phosphinic esters and their thio analogs Communication 13. Addition of O, O-diethyl hydrogen phosphorothidite to ketones and aldehydes. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science*, 1(5), 825-830

¹⁹ a) Kabachnik, M. I., & Medved, T. Y. (1952). New synthesis of aminophosphonic acids. In *Dokl. Akad. Nauk SSSR* (Vol. 83, pp. 689-692).

b) Fields, E. K. (1952). The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids I. *Journal of the American Chemical Society*, 74(6), 1528-1531.

acides aminés lipidiques des protozoaires présents dans le rumen des moutons²⁰. Six ans plus tard, Hirotohi Shimizu et *al* ont également isolé et identifié ce même dérivé aminophosphonique à partir de l'extrait du cerveau des bovins²¹.

De façon similaire, en **1980**, Miceli et ses collaborateurs ont fait une découverte importante : ils ont constaté que 95 % du phosphore contenu dans les œufs de l'escargot d'eau douce (*Helisoma*) est présent sous forme de phosphonates, principalement sous forme d'acide 2-aminoéthylphosphonique²².

Jusqu'à présent, seulement une vingtaine de phosphonates naturels ont été découverts et caractérisés. Ces composés ont été extraits de diverses sources, notamment des microorganismes, des animaux terrestres et aquatiques²³.

²⁰ Horiguchi, M., & Kandatstu, M. (1959). Isolation of 2-aminoethane phosphonic acid from rumen protozoa. *Nature*, 184(4690), 901-902.

²¹ Shimizu, H., Kakimoto, Y., Nakajima, T., Kanazawa, A., & Sano, I. (1965). Isolation and identification of 2-aminoethyl-phosphonic acid from *bovine brain*. *Nature*, 207(5002), 1197-1198.

²² Miceli, M. V., Henderson, T. O., & Myers, T. C. (1980). 2-Aminoethylphosphonic acid metabolism during embryonic development of the planorbid snail *Helisoma*. *Science*, 209(4462), 1245-1247.

²³ Yao, G. Y., Ye, M. Y., Huang, R. Z., Li, Y. J., Pan, Y. M., Xu, Q., ... & Wang, H. S. (2014). Synthesis and antitumor activities of novel rhein α -aminophosphonates conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(2), 501-507.

I.A.2.2 Classification des phosphonates

L'introduction des groupements phosphonates dans divers composés organiques est en constante évolution, et la recherche de nouvelles classes de phosphonates se poursuivra. Les principales catégories de phosphonates sont :

I.A.2.2.1 Les bisphosphonates (BPs)

Les bisphosphonates (BPs) sont des composés organophosphorés synthétiques qui se distinguent par la liaison **P-C-P**. Ils ont été synthétisés pour la première fois en 1897. Les BPs sont des analogues stables des pyrophosphates, où la liaison **P-O-P** est remplacée par une liaison **P-C-P**. Cette modification permet aux BPs de résister à une hydrolyse enzymatique (**Figure I.6**).

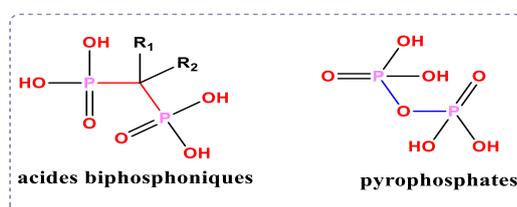


Figure I.6 : Différence entre les structures des acides biphosphoniques et les pyrophosphates

À partir des années **1950**, l'industrie a réellement commencé à exploiter la principale propriété des BPs, qui est leur forte capacité à former des complexes avec des métaux tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+} . L'éthidronate est le premier bisphosphonate à avoir été utilisé cliniquement chez l'homme. (**Figure I.7**)²⁴.

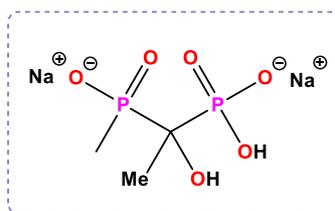


Figure I.7 : Structure d'etidronate disodique

²⁴ Lecercle, D. (2007). Synthèse et application de composés gem-bisphosphonates, de puissants complexants de métaux (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).

I.A.2.2.2 Les α -aminophosphonates

Les α -aminophosphonates sont des composés organiques qui présentent une liaison de type N-C-P. Parmi eux, les α -aminophosphonates et leurs acides α -aminophosphoniques sont les plus significatifs en raison de leurs structures analogues à celles des acides aminés. (Figure I.8).

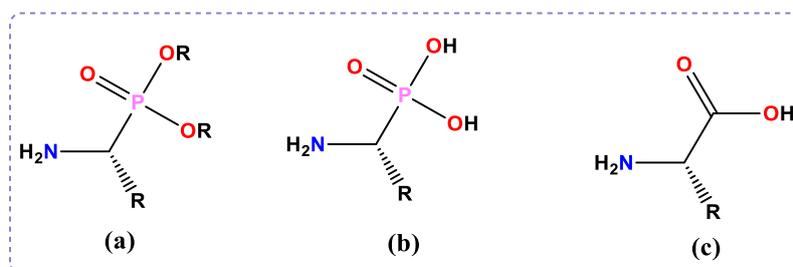


Figure I.8 : Structures des (a) α -aminophosphonates, (b) acides α -aminophosphoniques, (c) acide aminé

Les α -aminophosphonates présentent un grand intérêt pour les chimistes car ils ont de vastes applications dans des plusieurs domaines ^{25,26}.

I.A.2.2.3 Les α -hydroxyphosphonates

Les α -hydroxyphosphonates sont des composés organophosphorés où l'atome de carbone lié au phosphore est substitué par un groupement hydroxyle (-OH). (Figure I.9).

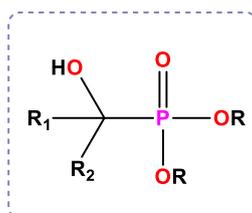


Figure I.9 : Structure générale des α -hydroxyphosphonates

²⁵ Palacios, F., Vicario, J., Maliszewska, A., & Aparicio, D. (2007). Synthesis of α -phosphorylated α , β -unsaturated imines and their selective reduction to vinylogous and saturated α -aminophosphonates. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(7), 2682-2685.

²⁶ Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Zomorodian, K., Pakshir, K., Nadali, S., Mohtashami, N., & Faghil Mirzaei, E. (2011). Design, synthesis, and antifungal activity of new α -aminophosphonates. *International journal of medicinal chemistry*, 2011.

I.A.2.2.4 Les nucléosides phosphonates

Les phosphonates nucléosidiques (**Figure I.10**) sont des analogues naturels de nucléosides dans lesquels le groupement phosphate (O-PO(OR)_2) est substitué par un groupement phosphonate ($\text{CH}_2\text{-PO(OR)}_2$)²⁷.

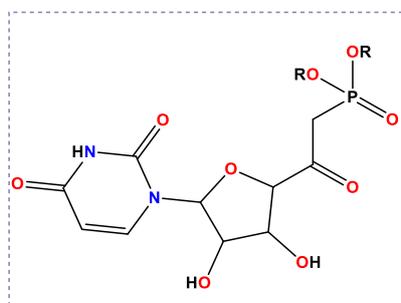
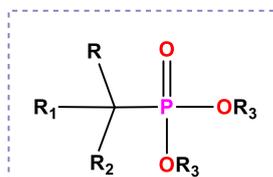


Figure I.10 : Structure des nucléosides phosphonates

I.A.2.2.5 Les alkyles-phosphonates et les aryles-phosphonates

Ce sont des composés organophosphorés où le groupe phosphonate est lié à un radical alkyle ou aryle. (**Figure I.11**)²⁸.



R, R1, R2 et R3 : un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe aryle

Figure I.11 : Structures chimiques des alkyles-phosphonates et des aryles-phosphonates

²⁷ Shen, G. H., & Hong, J. H. (2019). Synthesis of nucléoside phosphonate analogs having phosphonodifluoromethylene moieties and their biological activities. *Journal of Fluorine Chemistry*, 224, 1-34.

²⁸ Serim, S., Baer, P., & Verhelst, S. H. (2015). Mixed alkyl aryl phosphonate esters as quenched fluorescent activity-based probes for serine proteases. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(8), 2293-2299.

I.A.3 Les réactions les plus renommées pour synthétiser les phosphonates

Les phosphonates jouent divers rôles dans l'industrie et la médecine, en plus d'être des réactifs chimiques précieux dans de nombreux domaines synthétiques.

Il existe plusieurs méthodes de synthèse des phosphonates qui se concentrent sur la création de la liaison C-P.

I.A.3.1 Réaction de Michaelis-Becker

Les phosphonates peuvent également être synthétisés par la réaction de Michaelis-Becker, qui a été initialement décrite en 1897. Dans cette réaction, le dialkylphosphite (**8**) est alkylé par des halogénures d'alkyles (**9**) en présence d'une base forte dans un solvant apolaire. (Figure I.12)²⁹.

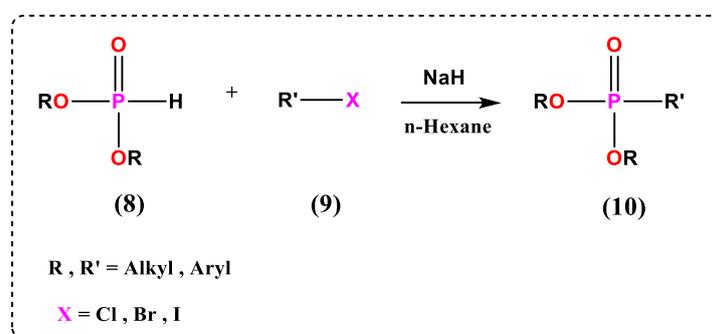


Figure I.12 : Synthèse des phosphonates par réaction de *Michaelis-Becker*

²⁹ Michselis, A., & Becker, T. (1897). Ueber die Constitution der phosphorigen Säure. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 30(1), 1003-1009.

I.A.3.2 Réaction de Michaelis-Arbuzov

La réaction de *Michaelis-Arbuzov*, découverte par *August Michaelis* en 1898,³⁰ consiste en la réaction entre un trialkylphosphite et un halogénure d'alkyle, conduisant à la formation d'un phosphonate. (Figure I.13).

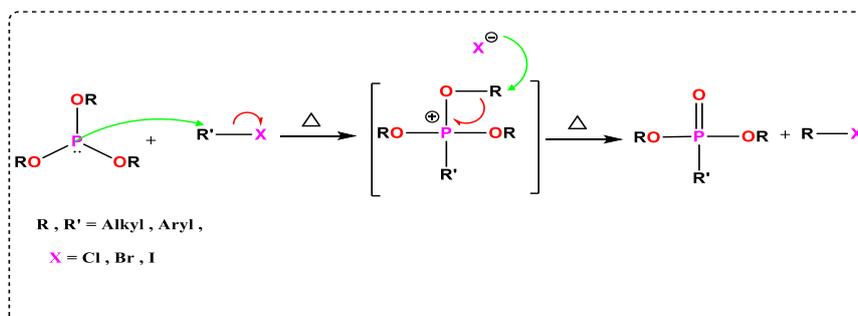


Figure I.13 : Synthèse des phosphonates par réaction de *Michaelis-Arbuzov*

I.A.3.3 Réaction d'Abramov

La réaction d'Abramov³¹ décrite par Abramov en 1937, implique l'addition d'un trialkylphosphite à un dérivé carbonyle pour produire des α -hydroxyphosphonates. (Figure I.14).

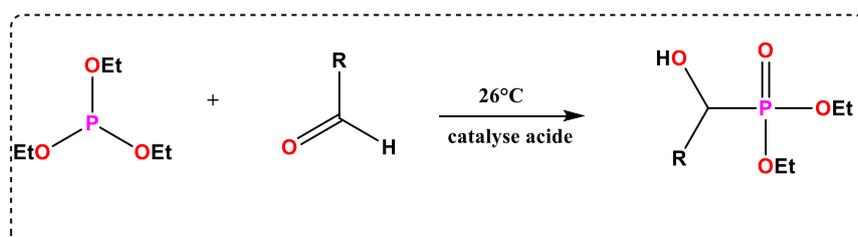


Figure I.14 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction d'Abramov

³⁰ Michaelis, A., & Kaehne, R. (1898). Ueber das Verhalten der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester oder O-Phosphine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31(1), 1048-1055.

³¹ Rádai, Z., & Keglevich, G. (2018). Synthesis and Reactions of α -Hydroxyphosphonates. *Molecules*, 23(6), 1493.

I.A.3.4 Réaction de Pudovik

La réaction de Pudovik implique l'addition d'un dialkylphosphite à un dérivé carbonyle afin de produire des α -hydroxyphosphonates ³². (Figure I.15)

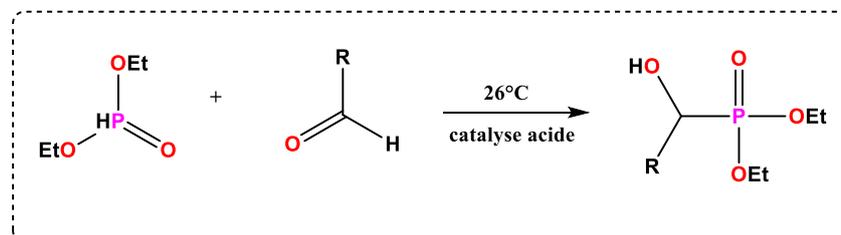


Figure I.15 : Synthèse d' α -hydroxyphosphonates par réaction de Pudovik

I.A.3.5 Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de *Kabachnik-Fields* est une méthode privilégiée pour la synthèse d' α -aminophosphonates. C'est une réaction à trois composants qui se déroule en une seule étape (Figure I.16). Elle implique une amine, un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et un dérivé hydrophosphoryle. Cette réaction peut être conduite en présence ou en absence de solvant et de catalyseur et le dérivé hydrophosphoryle le plus utilisé est un hydrogénophosphonate de dialkyle ³³.

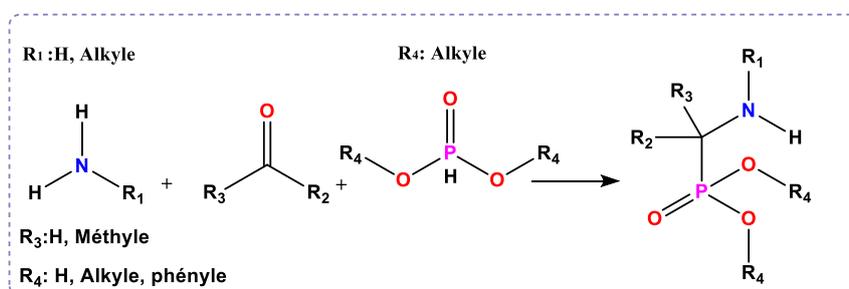


Figure I.16 : Synthèse d' α -aminophosphonate par réaction de *Kabachnik-Fields*

³² Rádai, Z., & Keglevich, G. (2018). Synthesis and Reactions of α -Hydroxyphosphonates. *Molecules*, 23(6), 1493.

³³ Tibbe, G. D., Lagunas-Rivera, S., Vargas-Díaz, E., García-Barradas, O., & Ordoñez, M. (2010). Uncatalyzed One-Pot Diastereoselective Synthesis of α -Amino Phosphonates Under Solvent-Free Conditions.

Vue l'importance biologique des hydroxy et amino phosphonates, nous nous sommes intéressés à explorer en profondeur ces composés chimiques. En raison de leur structure unique et de leurs propriétés diverses, revêtent un intérêt significatif dans de nombreux domaines, notamment en chimie médicinale, en pharmacologie et en chimie organique.

1.A.4 Les α -hydroxyphosphonates

Les α -hydroxyphosphonates sont des composés organophosphorés qui suscitent un intérêt particulier en raison de leur activité biologique prometteuse et de leur diversité de synthèse. Leur structure chimique unique, comprenant un groupe hydroxyle attaché à un atome de carbone adjacent à un atome de phosphore, leur confère des propriétés uniques qui les rendent attrayants pour la recherche en pharmacologie et en chimie médicinale.

Cette revue explorera l'activité biologique des α -hydroxyphosphonates, en mettant en lumière leurs applications potentielles en tant qu'agents thérapeutiques. De plus, elle discutera des différentes méthodes de synthèse utilisées pour leur préparation, en insistant sur les avantages, les limitations et les perspectives d'avenir de ces approches.

1.A.4.1 Activités biologiques des α -hydroxyphosphonates

Les α -hydroxyphosphonates constituent une classe importante de composés organophosphorés en raison de leur large éventail d'activités biologiques. Ces molécules ont trouvé une gamme d'applications étendues dans les domaines de l'industrie chimiques, biologiques et médicinales.

I.A.4.1.1 Activité anticancéreuse d' α -hydroxyphosphonates

Kalla et al³⁴ ont synthétisé une nouvelle série d' α -hydroxyphosphonates. Ces molécules ont été testées pour leur activité anticancéreuse sur deux lignées cellulaires cancéreuses humaines (la lignée A₅₄₉ d'épithélium alvéolaire humain et la lignée KB de cancer épidermique) à l'aide d'un dosage MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényl tétrazolium). Tous les composés ont montré une activité modérée à des concentrations de 20 et 40 mM, tandis que les produits (11), (12) et (13) ont présenté une activité remarquable contre les deux lignées cellulaires cancéreuses testées (Figure I.17).

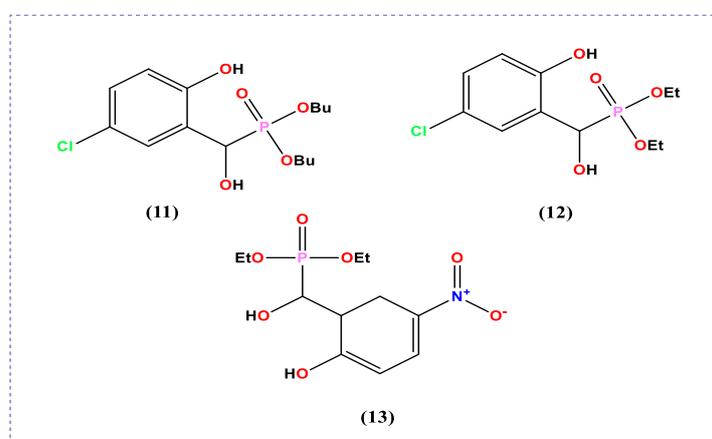


Figure I.17 : Molécules d' α -hydroxyphosphonates ayant une activité anticancéreuse

³⁴ Kalla, R. M. N., Lee, H. R., Cao, J., Yoo, J. W., & Kim, I. (2015). Phospho sulfonic acid: an efficient and recyclable solid acid catalyst for the solvent-free synthesis of α -hydroxyphosphonates and their anticancer properties. *New Journal of Chemistry*, 39(5), 3916-3922.

I.A.4.1.2 Activité antibactérienne d' α -hydroxyphosphonates

La résistance croissante des bactéries aux médicaments existants constitue un problème majeur en antibiothérapie et nécessite la découverte d'une nouvelle classe d'agents antibactériens. Une équipe indienne³⁵, a récemment démontré l'activité antibactérienne *in vitro* de quelques molécules d' α -hydroxyphosphonates dérivées du 2-chloroquinoline contre différentes souches bactériennes, y compris *Staphylococcus*, *Bacillus megtesium-I* (Gram positif), ainsi qu'*Escherichia colis*, *Salmonella typhi* et *Proteus vulgaris* (Gram négatif). Parmi ces molécules testées, les dérivés (14 et 15) présentent les meilleures activités antibactériennes (Figure I.18).

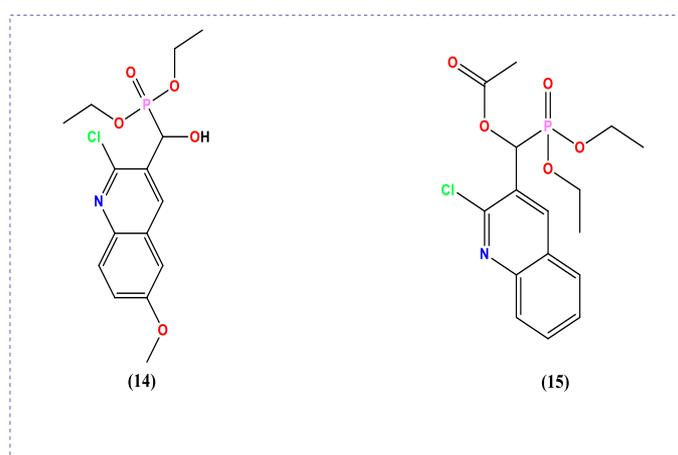


Figure I.18 : Molécules d' α -hydroxyphosphonates ayant une activité antibactérienne

³⁵ Pokalwar, R. U., Hangarge, R. V., Maske, P. V., & Shingare, M. S. (2006). Synthesis and antibacterial activities of α -hydroxyphosphonates and α -acetyloxyphosphonates derived from 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde. *Arkivoc*, 11, 196-204.

I.A.4.1.3 Activité antifongique d' α -hydroxyphosphonates

Les antifongiques sont des médicaments capables de traiter les mycoses, c'est-à-dire les infections provoquées par des champignons microscopiques. Kategaonkar et al³⁶, a mis en évidence l'activité antifongique d' α -hydroxyphosphonates dérivés du tetrazolo [1,5-a] quinoline contre les champignons de type *Candida albicans* et *Aspergillus niger*. Tous les composés testés démontré une puissante inhibition contre toutes les souches testées (Figure I.19).

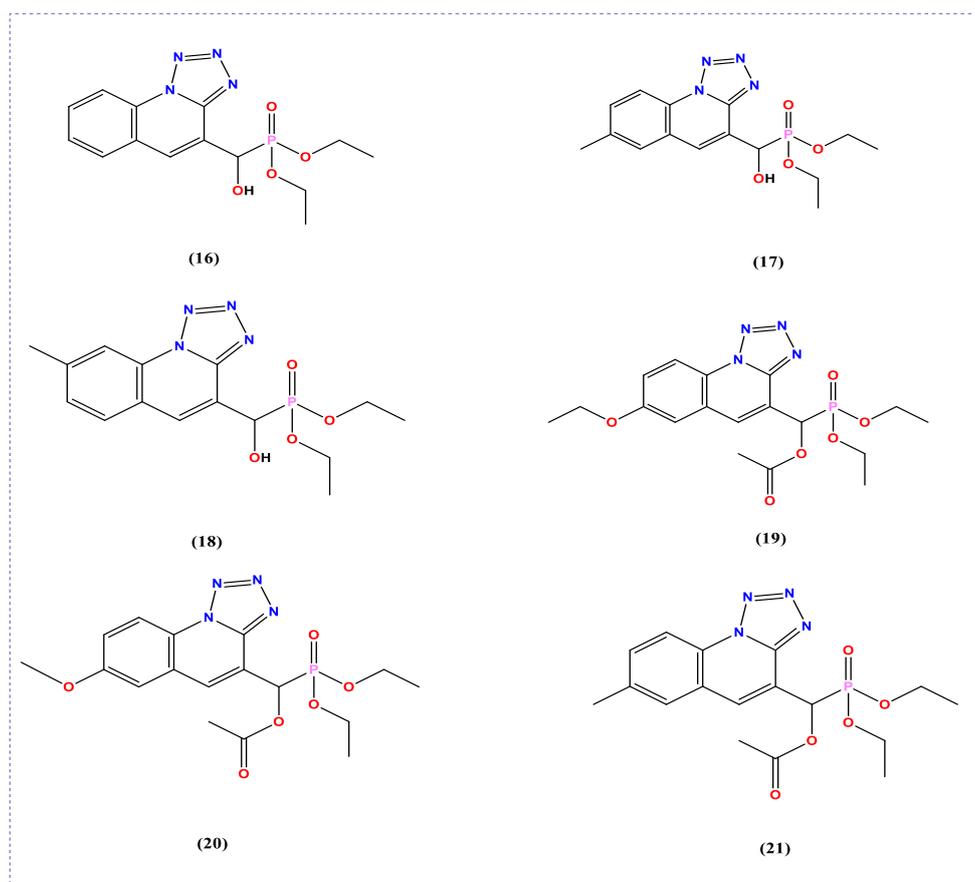


Figure I.19 : Molécules d' α -hydroxyphosphonates ayant une activité antifongique

³⁶ Kategaonkar, A. H., Pokalwar, R. U., Sonar, S. S., Gawali, V. U., Shingate, B. B., & Shingare, M. S. (2010). Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of new α -hydroxyphosphonate and new α -acetoxyphosphonate derivatives of tetrazolo [1, 5-a] quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, 45(3), 1128-1132.

I.A.4.2 Méthodes de synthèse des α -hydroxyphosphonates

Les réactions de *Pudovik*³⁷ (utilisant du dialkylphosphite) et d'*Abramov*³⁸ (utilisant du trialkylphosphite) sont parmi les méthodes les plus reconnues pour la phosphorylation des composés organiques. Elles induisent la formation de dérivés tétra-coordonnés avec une liaison P-C. Ces réactions aboutissent à la production d' α -hydroxyphosphonates par l'addition nucléophile de phosphite de di- ou de trialkyle à des composés carbonylés, dans des conditions basiques ou acides. Leur mécanisme similaire implique l'attaque de l'atome de phosphore nucléophile sur le carbone du groupement carbonyle (**Figure I.20**).

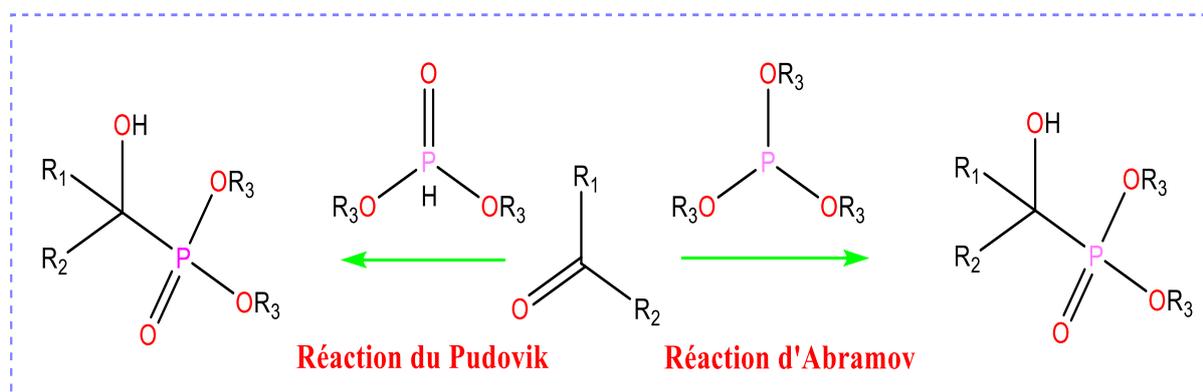


Figure I.20 : Réactions de Pudovik et d'Abramov

³⁷ Tibhe, G. D., Lagunas-Rivera, S., Vargas-Díaz, E., García-Barradas, O., & Ordoñez, M. (2010). Uncatalyzed One-Pot Diastereoselective Synthesis of α -Amino Phosphonates Under Solvent-Free Conditions.

³⁸ Ranu, B. C., Hajra, A., & Jana, U. (1999). General procedure for the synthesis of α -amino phosphonates from aldehydes and ketones using indium (III) chloride as a catalyst. *Organic Letters*, 1(8), 1141-1143.

I.A.5 Les α -aminophosphonates

Les α -aminophosphonates représentent une classe importante de composés organophosphorés avec des méthodes de synthèse variée et des activités biologiques significatives.

Dans cette revue, nous explorerons l'activité biologique des α -aminophosphonates, en mettant en évidence leurs applications potentielles en tant qu'agents thérapeutiques. De plus, nous discuterons des différentes méthodes de synthèse utilisées pour leur préparation.

I.A.5.1 Activités biologiques des α -aminophosphonates

La chimie des α -aminophosphonates constitue également un domaine de recherche essentiel dans le domaine pharmacologique, offrant de nombreuses possibilités pour la synthèse de composés bioactifs et de produits naturels. Ces composés sont considérés comme une classe importante de composés phosphorylés en raison de leurs multiples activités biologiques intéressantes.

I.A.5.1.1 Activité antibactérienne des α -aminophosphonates

Récemment, Narayana Reddy et al³⁹ ont entrepris la synthèse d'une nouvelle série d' α -aminophosphonates dérivés de benzotiazole. Ils ont ensuite soumis ces composés à une évaluation de leur activité antibactérienne *in vitro*. Cette évaluation a été réalisée en exposant les composés à des cultures de bactéries à la fois Gram positif, telles qu'*Escherichia colis*, et Gram négatif, telles que *Staphylococcus aureus*. Les résultats de ces tests ont été particulièrement prometteurs, montrant une activité antibactérienne significativement supérieure à celle de la pénicilline (**FigureI.21**).

³⁹ Reddy, M. N., Kumar, B. S., Balakrishna, A., Reddy, C. S., Nayak, S. K., & Reddy, C. D. (2007). One-pot synthesis of novel α -amino phosphonates using tetramethylguanidine as a catalyst. *Arkivoc*, 15, 46-254.

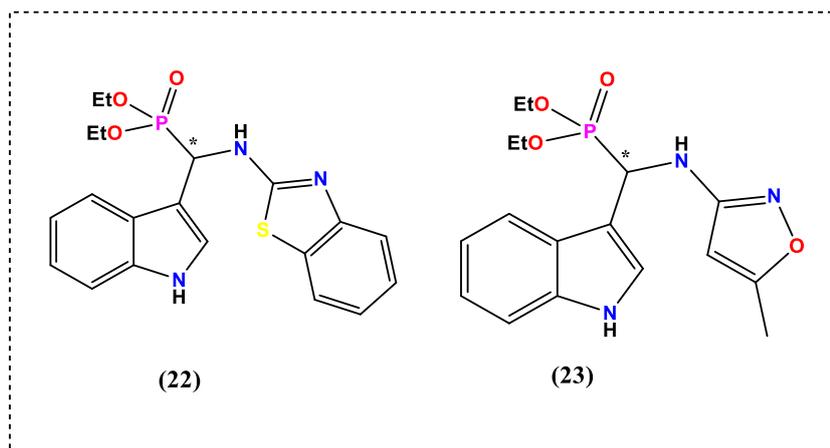


Figure I.21 : Structures d' α -aminophosphonates présente une activité antibactérienne

I.A.5.1.2 Activité anticancéreuse d' α -aminophosphonate

De nos jours, de nombreux dérivés d' α -aminophosphonates se sont révélés très efficaces dans le traitement de divers types de cancers^{40,41,42} (**Figure I.22**). Parmi les exemples cités dans la littérature, Huang et *al*³⁶. Ont mis au point une nouvelle série d' α -aminophosphonates dérivés de l'acide déhydroabiétique. Ces composés ont été évalués *in vitro* sur des lignées cellulaires tumorales. Les résultats ont démontré une activité antitumorale supérieure à celle du 5-fluorouracil (un médicament anticancéreux largement utilisé comme référence).

⁴⁰ Huang, X. C., Wang, M., Pan, Y. M., Tian, X. Y., Wang, H. S., & Zhang, Y. (2013). Synthesis and antitumor activities of novel α -aminophosphonates dehydroabietic acid derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(19), 5283-5289.

⁴¹ Ye, M. Y., Yao, G. Y., Pan, Y. M., Liao, Z. X., Zhang, Y., & Wang, H. S. (2014). Synthesis and antitumor activities of novel α -aminophosphonate derivatives containing an alizarin moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 83, 116-128.

⁴² Su, Y., Xue, T., Liu, Y., Qi, J., Jin, R., & Lin, Z. (2019). Luminescent metal nanoclusters for biomedical applications. *Nano Research*, 12, 1251-1265.

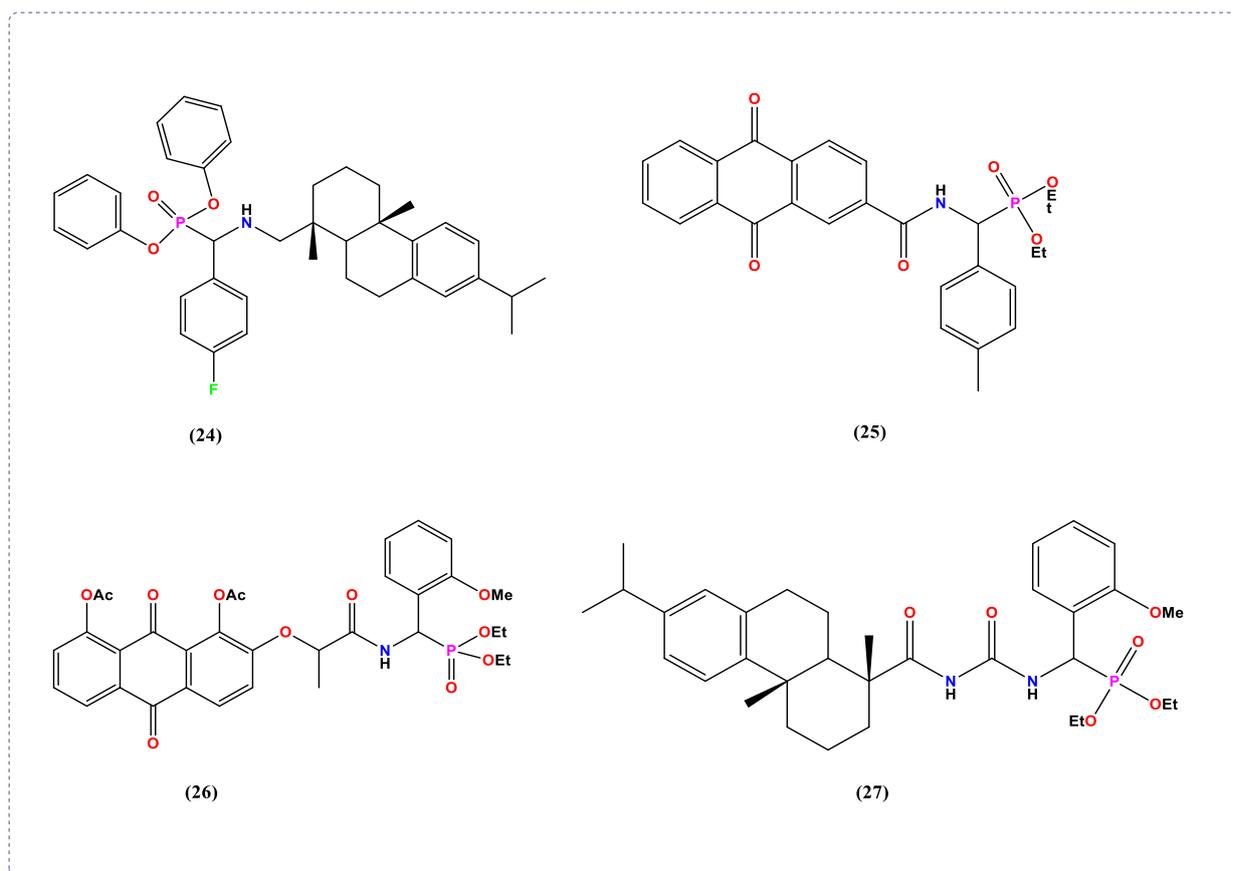


Figure I.22 : Molécules d' α -aminophosphonates présente une activité anticancéreuse

I.A.5.2 Méthodes de synthèse d' α -aminophosphonates

La littérature propose un large éventail de méthodes pour préparer les dérivés α -aminophosphonates. Parmi celles-ci, la condensation de *Kabachnik-Fields* et la réaction de *Pudovik* se distinguent comme les principales approches de synthèse pour ces dérivés.

I.A.5.2.1 La réaction de *Kabachnik-Fields*

La réaction de *Kabachnik-Fields* est une réaction à trois composants entre un composé carbonylé (cétone ou aldéhyde), une amine et un phosphite de dialkyle ou trialkyle phosphite⁴³, conduisant à la formation d' α -aminoalkylphosphonates (**FigureI.23**). Cette méthode a été initialement décrite de manière indépendante par *Kabachnik*⁴⁴ et *Fields*⁴⁵ en 1952. Elle

⁴³ Azizi, N., & Saidi, M. R. (2003). Lithium perchlorate-catalyzed three-component coupling: A facile and general method for the synthesis of α -aminophosphonates under solvent-free conditions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(23), 4630-4633.

⁴⁴ Kabachnik, M. I., & Medved, T. Y. (1952). New synthesis of aminophosphonic acids. In *Dokl. Akad. Nauk SSSR* (Vol. 83, pp. 689-692).

⁴⁵ Fields, E. K. (1952). The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids 1a. *Journal of the American Chemical Society*, 74(6), 1528-1531.

représente un procédé de synthèse générale et efficace d' α -amino phosphonates, qui s'est avéré être une voie de formation pertinente pour ces composés au cours des cinq dernières décennies

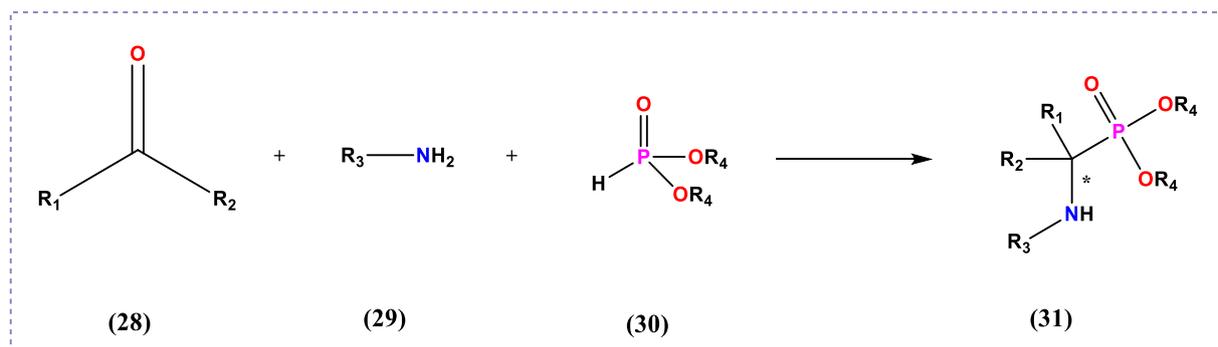


Figure I.23 : Réaction de *Kabachnik-Fields*

I.A.5.2.2 La réaction de *Pudovik*

La deuxième méthode est la réaction de *Pudovik* (**Figure I.24**), implique la réaction d'un composé contenant une liaison imine (N=C) avec un dialkyle phosphite ou trialkyle phosphite.

Ces dernières années, plusieurs rapports de recherche ont mis en évidence l'intérêt de catalyseurs à base d'acides de Lewis variés pour cette réaction de synthèse. Ces catalyseurs comprennent le ZnCl₂, le MgBr₂, le FeCl₃, l'AlCl₃, le Me₂AlCl, le BF₃, le SnCl₄ et le ZrCl₄ ⁴⁶.

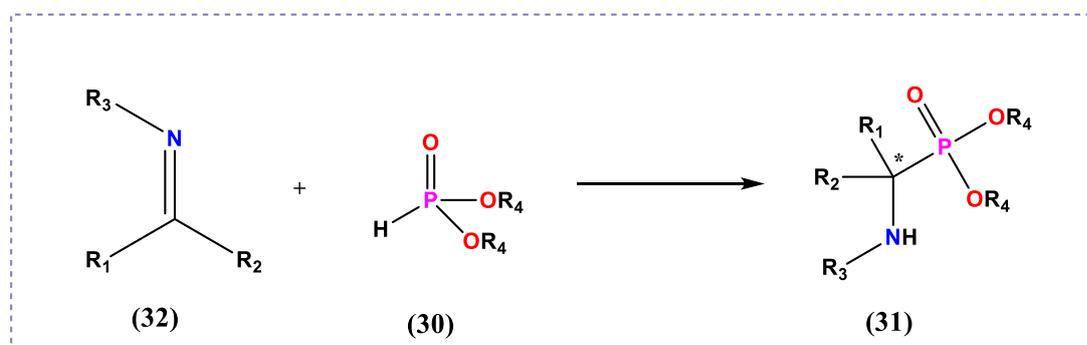


Figure I.24 : Réaction de *Pudovik*

⁴⁶ Van Meenen, E., Moonen, K., Acke, D., & Stevens, C. V. (2006). Straightforward continuous synthesis of α -aminophosphonates under microreactor conditions. *Arkivoc*, 1, 31-45.

I.A.5.2.3 Exemples de synthèse d' α -aminophosphonates dans des conditions vertes

Les douze principes de la chimie verte offrent une opportunité pour que la chimie retrouve son image et sa position dans la découverte et l'exploitation de matières utiles. Cette approche incite les chimistes à réexaminer les réactions chimiques et les méthodes de synthèse afin de mettre en place des procédés qui sont propres, sûrs, économes en énergie et non toxiques.

I.A.5.2.3.1 Utilisation des irradiations micro-ondes

L'utilisation des appareils à micro-ondes pour accélérer les réactions chimiques constitue une alternative viable et fiable par rapport aux méthodes de chauffage traditionnelles telles que le reflux ou le bain d'huile. Cette méthode est de plus en plus répandue et peut se révéler particulièrement efficace dans des situations où les procédés conventionnels sont limités ou inefficaces. Diverses méthodes de synthèse des α -aminophosphonates (35,38) utilisant une activation par micro-ondes ont été décrites dans la littérature. Par exemple, Kabachnik et al⁴⁷ ont rapporté la préparation d' α -aminophosphonates à partir de cétones, de benzylamine et de phosphite de diéthyle en utilisant un four à micro-ondes (Figure I.25).

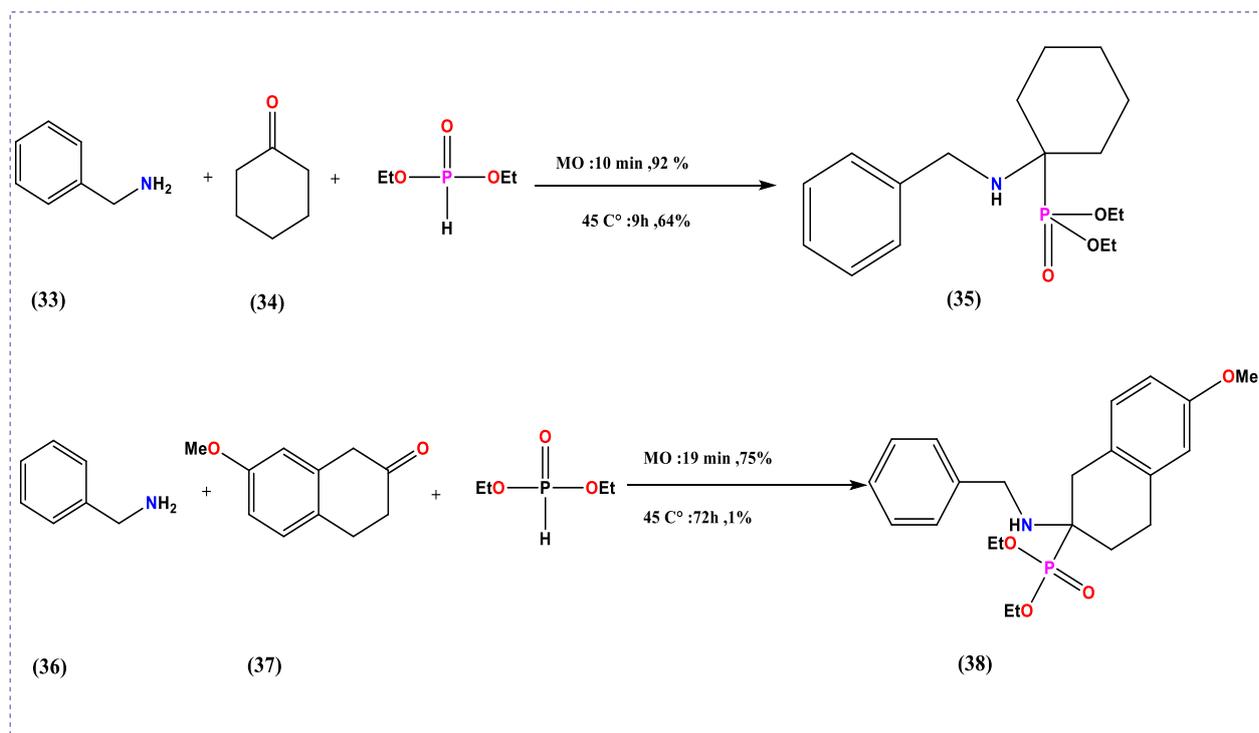


Figure I.25 : Réaction de *Kabachnik-Fields* sous irradiation ultrasonique

⁴⁷ Kabachnik, M. M., Zobnina, E. V., & Beletskaya, I. P. (2005). Catalyst-free microwave-assisted synthesis of α -aminophosphonates in a three-component system: R1C(O)R2-(EtO)2P(O)H-RNH2. *Synlett*, 2005(09), 1393-1396.

En 2014, une nouvelle méthode respectueuse de l'environnement a été présentée par l'équipe de Reddy ⁴⁸, où le composé 3,5-dichloro-4-hydroxyphénylamine (39) et le 3-nitrobenzaldéhyde (40) sont soumis à une réaction avec du diéthylphosphite sous irradiation micro-ondes. Cette réaction permet la formation rapide de l' α -aminophosphonate souhaité en seulement 5 minutes, avec un rendement excellent.

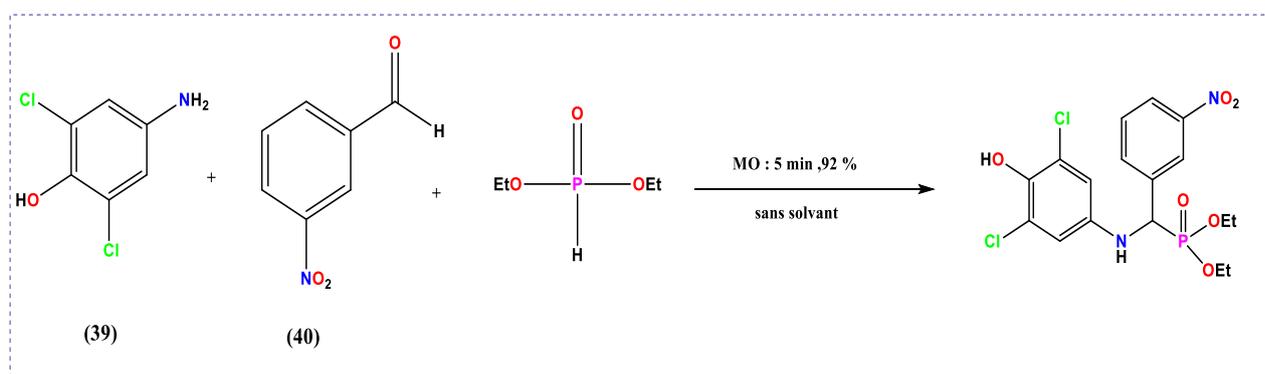


Figure I.26 : Synthèse d' α -amino-phosphonates dérivés d'aldéhydes assistés par micro-ondes

I.A.5.2.3.2 Utilisation des irradiations ultrasoniques

La chimie des ultrasons a suscité un intérêt croissant ces dernières années ⁴⁹. Un grand nombre de réactions organiques peuvent être réalisées avec des rendements plus élevés, des temps de réaction plus courts et des conditions plus douces que celles des procédés conventionnels. La synthèse des α -aminophosphonates peut également être effectuée sous irradiation ultrasonique. Cette technique permet de réduire la durée de la réaction, d'améliorer les rendements et de faciliter le mode opératoire par rapport aux méthodes classiques.

⁴⁸ Reddy, G. S., Rao, K. U. M., Sundar, C. S., Sudha, S. S., Haritha, B., Swapna, S., & Reddy, C. S. (2014). Neat synthesis and antioxidant activity of α -aminophosphonates. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(5), 833-838.

⁴⁹ Mason, T. J., & Peters, D. (2002). Practical sonochemistry: Power ultrasound uses and applications. Woodhead Publishing.

L'utilisation des irradiations à ultrasons dans la synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates a été adoptée par Shinde et ses collaborateurs pour accélérer leur vitesse de réaction en l'absence de solvant (**Figure I.27**). De plus, l'introduction d'un nouveau catalyseur, en particulier l'acide camphosulfonique en combinaison avec la technique ultrasonique, est signalée pour la première fois dans cette étude. Cette recherche présente également une étude comparative de la synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates en utilisant la méthode ultrasonique, laquelle est discutée dans la littérature⁵⁰.

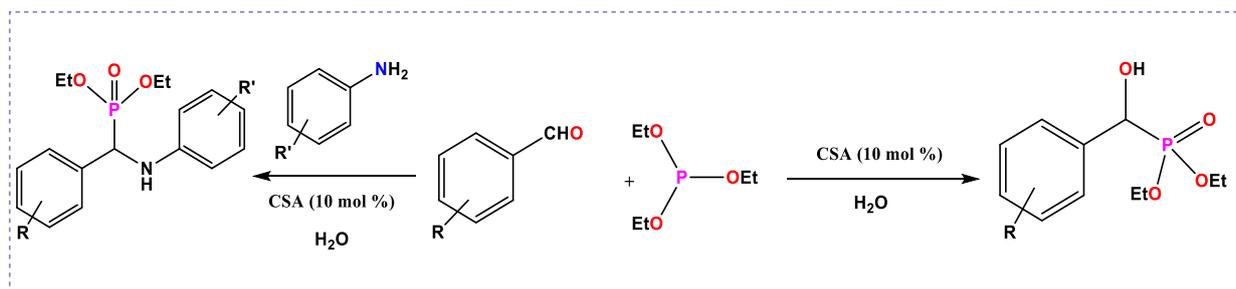


Figure I.27 : Synthèse des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates sous ultrasons

⁵⁰ Shinde, P. V., Kategaonkar, A. H., Shingate, B. B., & Shingare, M. S. (2011). An organocatalyzed facile and rapid access to α -hydroxy and α -amino phosphonates under conventional/ultrasound technique. *Tetrahedron letters*, 52(22), 2889-2892.

I.B.1 Généralités sur les dérivés quinoléiques

La quinoléine (**Figure I.28**), un composé organique aromatique hétérocyclique avec la formule C_9H_7N , a été initialement isolée à partir de *goudron de houille* en **1834** par Runge⁵¹. Encore aujourd'hui, le *goudron de houille* demeure la principale source commerciale de quinoléine. Cette substance bout à 238 °C et se présente comme un liquide incolore qui dégage une odeur similaire à celle de la pyridine. Très hygroscopique, elle est classée comme une base tertiaire et forme des sels bien définis. Après une exposition prolongée à la lumière, les échantillons de quinoléine tendent à jaunir puis à brunir. En outre, elle se dissout aisément dans l'eau chaude et dans divers solvants organiques courants.

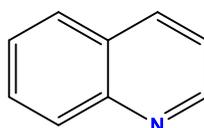


Figure I.28 : Formule chimique de la quinoléine

Les dérivés de la quinoléine jouent un rôle crucial dans la synthèse de produits naturels (**Figure I.29**) et dans leur utilisation en tant qu'agents thérapeutiques (Quinine, Camptothecine, Cusparine, Fagarine) Ces dérivés constituent une classe importante pour le développement de nouveaux médicaments largement utilisés (bedaquiline, pitavastatin, clioquinol, tafnoquine) (**Figure I.30**)^{52,53}.

⁵¹ Runge, F. Ann. (**1834**), Quinoline. *PoCs*, p. 68-72.

⁵² Morimoto, Y., Matsuda, F., & Shirahama, H. (**1991**). Total synthesis of (±)-virantmycin and determination of its stereochemistry. *Synlett*, 1991(03), 202-203.

⁵³ Markees, D. G., Dewey, V. C., & Kidder, G. W. (**1970**). Antiprotozoal 4-aryloxy-2-aminoquinolines and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 13(2), 324-326.

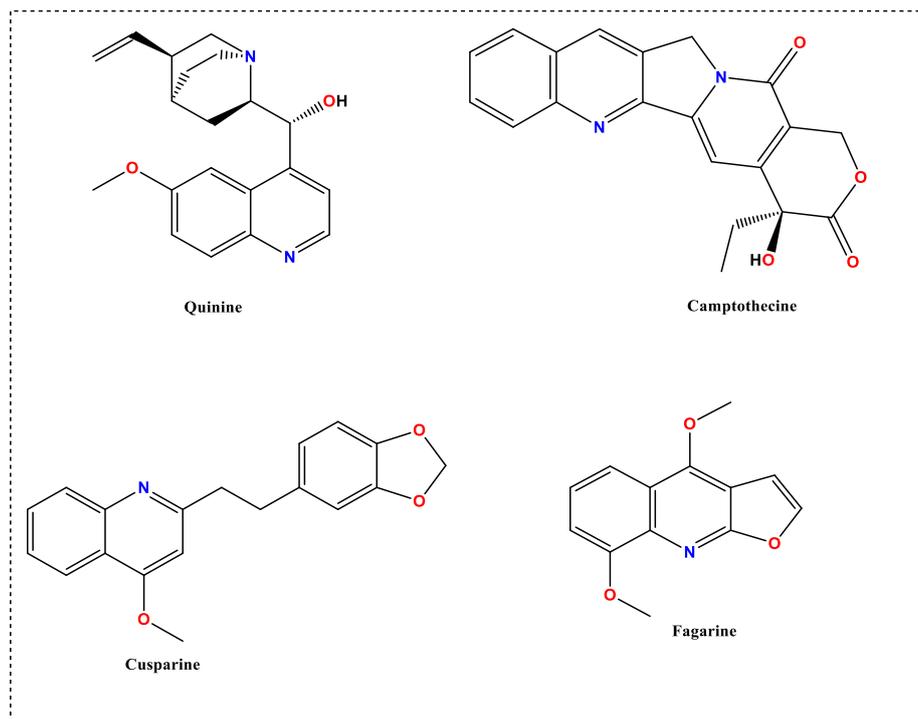


Figure I.29 : Structures des produits naturels portant un cycle quinoléine

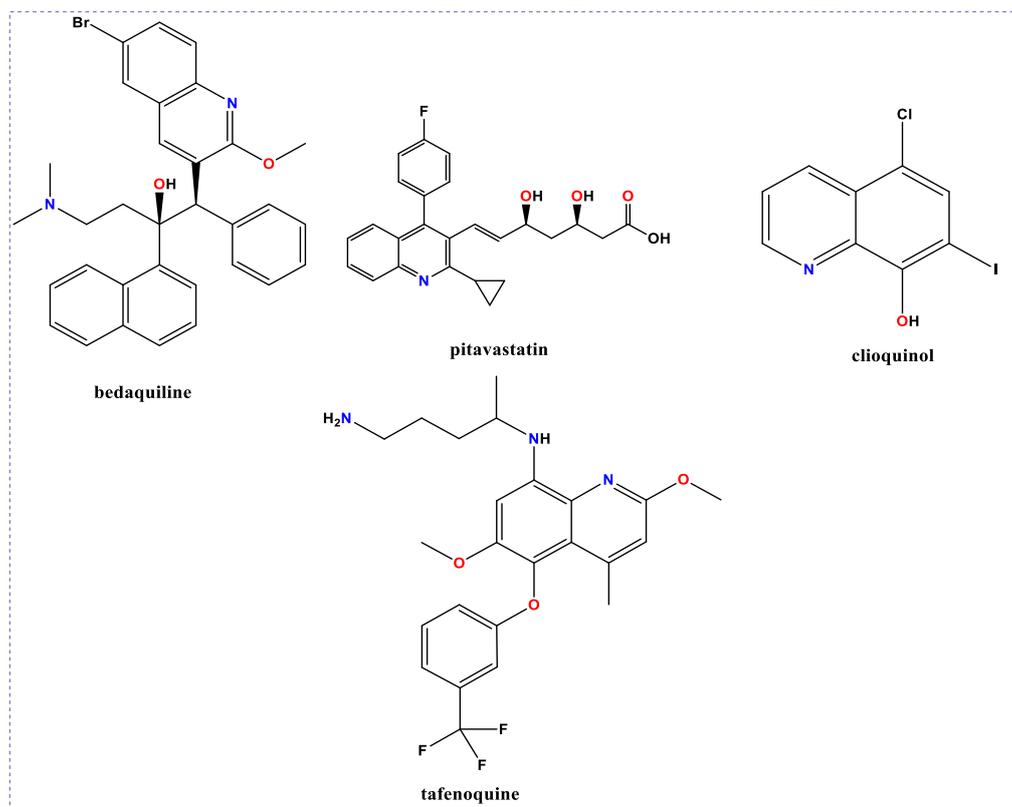


Figure I.30 : Structures de médicaments contenant de la quinoléine

I.B.2 Synthèse des dérivés de la quinoléine

I.B.2.1 À partir de l'aniline et de ses dérivés

Plusieurs méthodes classiques sont disponibles pour synthétiser le motif quinoléine. Parmi les approches les plus couramment utilisées figurent la réaction de Combes⁵⁴, la réaction de Skraup⁵⁵, la réaction de Conrad-Limpach⁵⁶, la réaction de Povarov⁵⁷, la réaction de Doebner, la réaction de Doebner-Miller, la réaction de Gould-Jacobs et la réaction de Riehm⁵⁸. Ces méthodes font principalement appel à l'aniline comme précurseur pour la synthèse de ce type de composé hétérocyclique (**Figure I.31**).

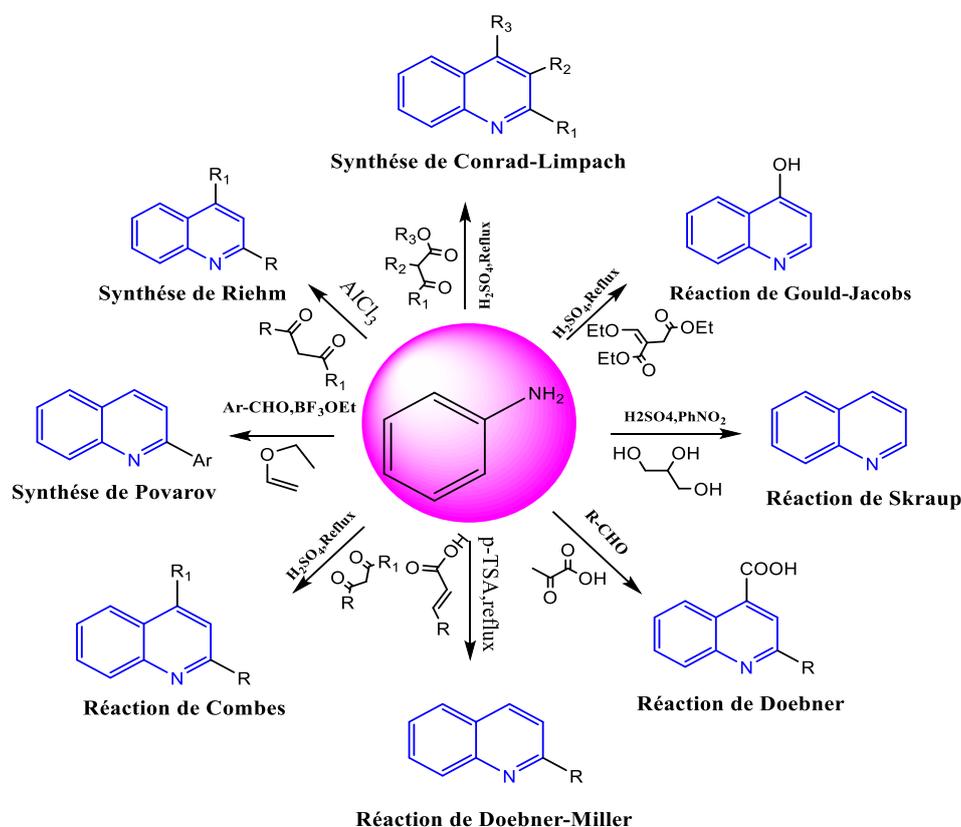


Figure I.31 : Voies classiques de synthèse de la quinoléine

⁵⁴ Combes, A. (1888). Sur les synthèses dans la série quinoléique au moyen de l'acétylacétone et de ses dérivés. Bull. Soc. Chim. Fr, 49, 89-92.

⁵⁵ Skraup, Z. H. (1880). Synthesis of quinolines from aromatic amines, glycerol, an oxidizing agent and sulfuric acid. Chem. Ber, 13, 2086-2087.

⁵⁶ Conrad, D., & Limpach, L. (1882). Ber. Dtsch. Chem. Ges. XXI, 2234.

⁵⁷ Povarov, L. S. (1967). $\alpha\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. Russian Chemical Reviews, 36(9), 656.

⁵⁸ Engler, C., & Riehm, P. (1885). Ueber die Einwirkung von Aceton auf Anilin. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 18(2), 2245-2249.

I.B.2.2 Synthèse à partir d'o-acyl-arylamines et de composés carbonylés

Diverses réactions ont été effectuées en utilisant des anilines substituées ou d'autres réactifs substitués pour obtenir des dérivés de quinoléine. Parmi celles-ci figurent la réaction de Knorr⁵⁹, la réaction de Pfitzinger⁶⁰, la réaction de Friedländer⁶¹, la réaction de Niementowski⁶², la réaction de Meth-Cohn⁶³ et la réaction de Camps⁶⁴ (**Figure I.32**).

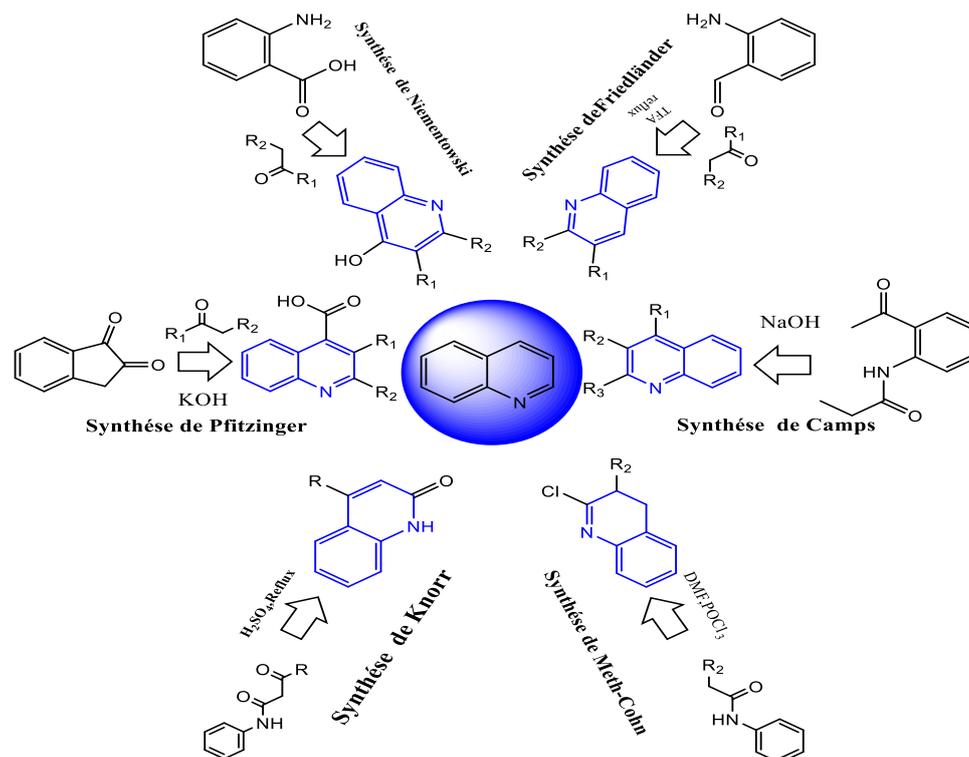


Figure I.32 : Synthèse à partir d'o-acyl-arylamines et de composés carbonylés

⁵⁹ Knorr, L. (1886). Synthetic Experiments with Acetoacetic Ester. *Justus Liebigs Ann Chem*, 236, 69-115.

⁶⁰ Pfitzinger, W. (1885). Chinolinderivate aus isatinsäure. *Journal fuer praktische Chemie*, 33(1), 100-100.

⁶¹ Friedländer, P., & Gohring, C. F. (1883). Ueber eine darstellungsmethode im pyridinkern substituierter Chinolinderivate. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16(2), 1833-1839.

⁶² Niementowsky S., *Ber.* (1894), 27, 1394.

⁶³ Meth-Cohn, O., Narine, B., & Tarnowski, B. (1981). A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1520-1530.

⁶⁴ Camps, R. (1901). *Ber.*, 22, 1899, 3228. Camps, R. *Arch. Pharm*, 239, 591.

I.B.2.3 Synthèses à partir des indoles

I.B.2.3.1 Méthode de Pfitzinger

La préparation de l'acide 6-sulfamoylquinoléine-4-carboxylique (**42**) à partir d'isatines (**41**) et de malonate de diéthyle, en utilisant un chauffage classique selon les conditions de la réaction de Pfitzinger, a été rapportée par Ivachtchenko *et al* (**Figure I.33**)⁶⁵.

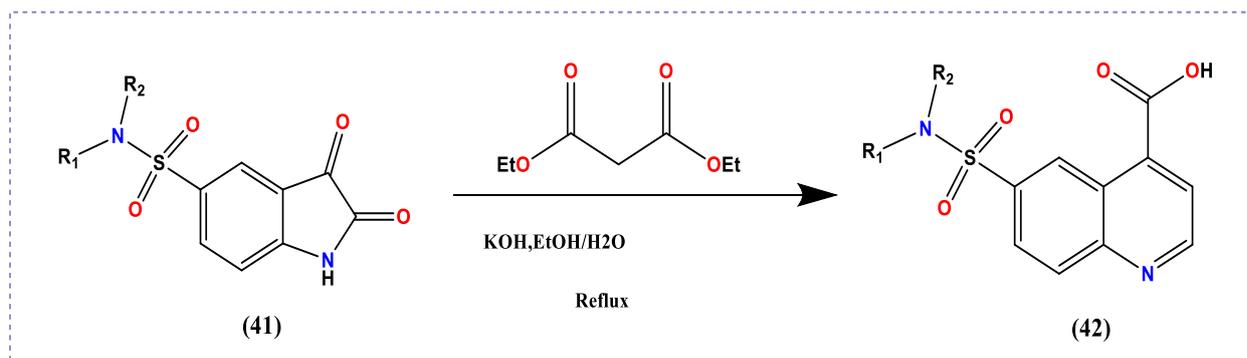


Figure I.33 : Synthèse de l'acide 6-sulfamoylquinoléine-4-carboxylique à partir d'isatin

Une autre méthode de type Pfitzinger pour la synthèse de quinoléines (**45**) substituées en position 2 implique la condensation de l'isatin (**43**) avec des cétones (**44**) en présence d'une base, effectuée dans de l'éthanol sous reflux (**Figure I.34**)^{66,67}.

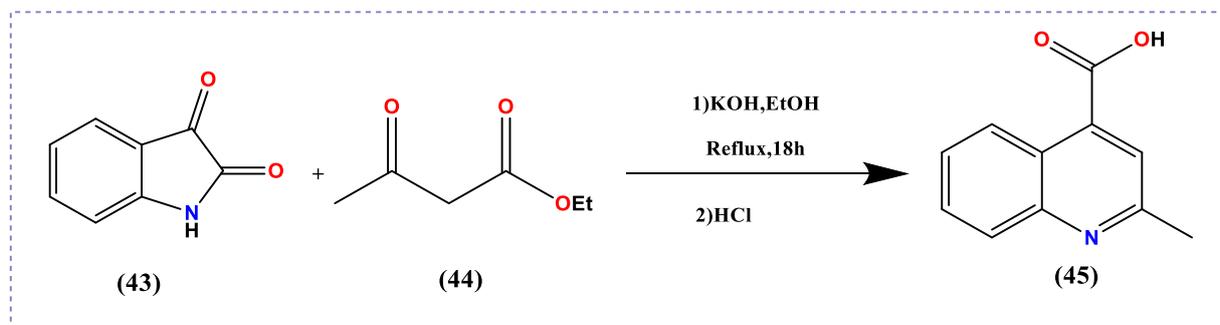


Figure I.34 : Synthèse de quinoléines substituées en position 2 implique la condensation de l'isatin avec des cétones

⁶⁵ Ivachtchenko, A. V., Kobak, V. V., Ilyn, A. P., Khvat, A. V., Kysil, V. M., Williams, C. T., ... & Kravchenko, D. V. (2005). Parallel liquid-phase synthesis of N-substituted 6-aminosulfonyl-2-oxo-1, 2-dihydroquinoline-4-carboxamide and 6-aminosulfonylquinoline-4-carboxamide derivatives. *Journal of combinatorial chemistry*, 7(2), 227-235.

⁶⁶ El-Feky, S. A., Thabet, H. K., & Ubeid, M. T. (2014). Synthesis, molecular modeling and anti-inflammatory screening of novel fluorinated quinoline incorporated benzimidazole derivatives using the Pfitzinger reaction. *Journal of Fluorine Chemistry*, 161, 87-94.

⁶⁷ Zhu, H., Yang, R. F., Yun, L. H., & Li, J. (2010). Facile and efficient synthesis of quinoline-4-carboxylic acids under microwave irradiation. *Chinese Chemical Letters*, 21(1), 35-38.

Zhu *et al*⁶⁸, ont rapporté une méthode efficace pour la préparation d'acides quinoléine-2,4-dicarboxyliques (**47**) via la réaction *Pfitzinger*. Cette méthode implique l'utilisation d'isatin (**43**) et de pyruvate de sodium (**46**) en présence d'hydroxyde de sodium comme base dans de l'eau en tant que solvant. La réaction est réalisée sous irradiation micro-ondes pendant 3 à 15 minutes, ce qui permet d'obtenir les composés (**47**) avec un rendement élevé (**Figure I.35**).

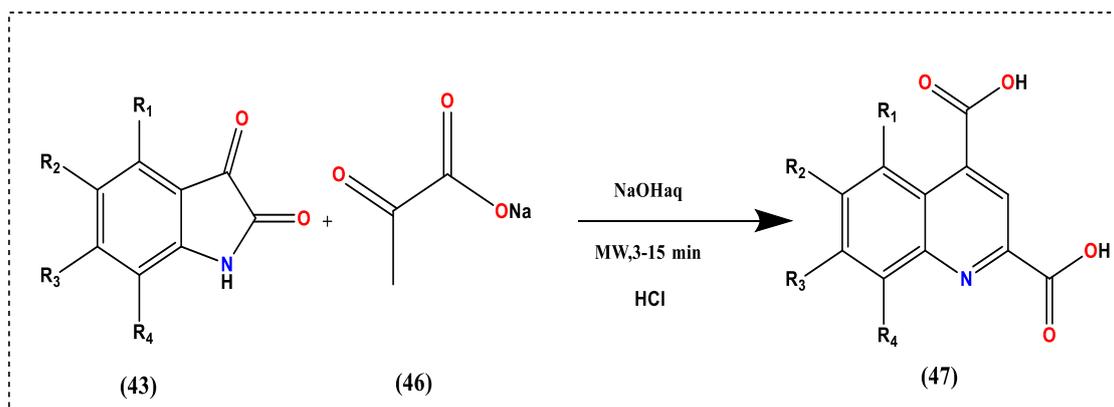


Figure I.35: Synthèse d'acides quinoléine-2,4-dicarboxyliques *via* la réaction *Pfitzinger*

Fedoseev *et al*⁶⁹. Ont décrit une méthode sélective pour la synthèse de 3,4-cyclopentan-quinoléin-3-ones (**49**) en utilisant un acide de Brønsted (acide trifluoroacétique dans le chloroforme) et l'indolyl-3-ynone (**48**), sous l'influence des micro-ondes (100 W) à 100 °C pendant 30 minutes. Ils ont observé que les substitutions du biphenyle et du p-fluorophényle, tous deux déficients en électrons, ont conduit à un excellent rendement, tandis que la substitution par l'o-tolyle, en raison de son encombrement stérique, a eu un effet négatif sur le rendement de la réaction (**Figure I.36**).

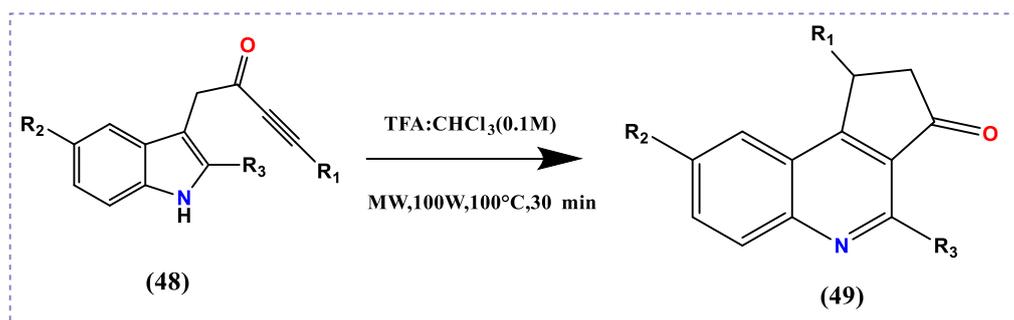


Figure I.36: Synthèse de 3,4-cyclopentan-quinoléin-3-ones en utilisant un acide de Brønsted

⁶⁸ Zhu, H., Yang, R. F., Yun, L. H., & Li, J. (2010). Facile and efficient synthesis of quinoline-4-carboxylic acids under microwave irradiation. *Chinese Chemical Letters*, 21(1), 35-38.

⁶⁹ Fedoseev, P., & Van der Eycken, E. (2017). Temperature switchable Brønsted acid-promoted selective syntheses of spiro-indolenines and quinolines. *Chemical communications*, 53(55), 7732-7735.

I.B.2.4 Réactions multi-composants

Saeed et *al* ont décrit un procédé efficace pour la synthèse de dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique. Cette méthode implique la condensation d'anilines substituées, de benzaldéhyde et d'acide pyruvique, sans l'utilisation de catalyseur, effectuée dans de l'éthanol sous reflux (**Figure I.37**)⁷⁰.

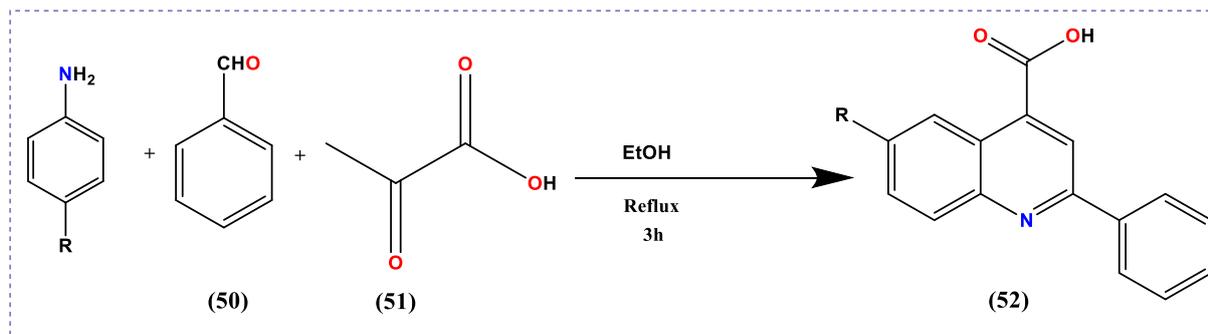


Figure I.37 : Synthèse de dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique par l'utilisation de l'acide phénylgyoxylique

La même réaction a été réalisée en utilisant de l'acide phénylgyoxylique à la place de l'acide pyruvique, dans des conditions de réaction similaires. Cette modification a conduit aux meilleurs résultats en termes de rendements en produit et de temps de réaction. Les auteurs ont évalué l'activité antibactérienne de tous les composés synthétisés par rapport à des souches bactériennes standard telles que *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* et *P. vulgaris*. Notamment, l'acide 2,3-diphényl-6-sulfanilamidoquinoléine-4-carboxylique a présenté l'activité la plus élevée contre les quatre souches testées (**Figure I.38**).

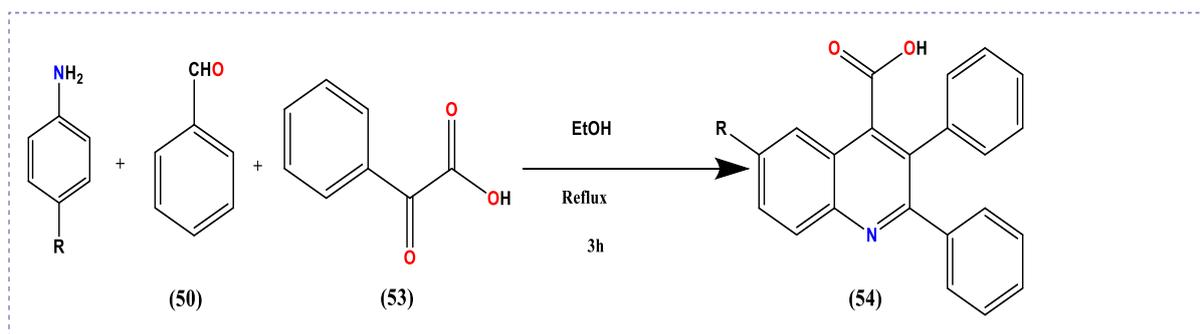


Figure I.38 : Synthèse de dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique par l'utilisation de l'acide pyruvique

⁷⁰ Saeed, A. E. M., & Elhadi, S. A. (2011). Synthesis of some 2-aryl-and 2, 3-diaryl-quinolin-4-carboxylic acid derivatives. *Synthetic Communications*, 41(10), 1435-1443.

I.B.3 Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

Les quinoléines sont des alcaloïdes d'origine végétale, ne sont plus disponibles en quantités suffisantes pour répondre à la demande croissante, ce qui a rendu indispensable leur synthèse chimique par diverses méthodes.

I.B.3.1 Activité antibactérienne

Divers agents antibactériens dérivés de la quinoléine ont été mentionnés dans les écrits scientifiques, tels que le Nibiol, utilisé pour traiter les infections urinaires ⁷¹, ainsi que les quinolones comportant une fonction carboxylique en position 4 comme la Norfloxacin ⁷² et la Lomofloxacin ⁷³. Cette dernière se distingue par son efficacité remarquable contre les agents pathogènes, même dans les cas où les antibiotiques traditionnels comme la pénicilline, les céphalosporines et les aminoglycosides se révèlent inefficaces. Étant donné la résistance qui se développe chez certains agents pathogènes à l'encontre des traitements existants, il est nécessaire d'explorer de nouvelles classes d'agents antibactériens.

Dans ce contexte, le groupe dirigé par Upadhayaya ⁷⁴ a décrit une méthode de synthèse de dérivés de 3-benzyl-6-bromo-2-méthoxyquinoléine (**55**) en utilisant la modélisation moléculaire. Ces composés ont montré une activité contre la souche *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v (**Figure I.39**). D'autre part, dans le but de contrer la réémergence de la tuberculose, le groupe dirigé par Eswaran ⁷⁵ a synthétisé une série de dérivés quinoléiques (**56**) en se basant sur la Mefloquine comme composé de référence, démontrant ainsi leur activité antituberculeuse (**Figure I.40**).

⁷¹ F. Dorvaults, (1982). « *L'officine* » XXI Eddition. Ed. Vigot, p 346.

⁷² Allen, R. C. (1984). To Market, To Market-1983. In *Annual reports in medicinal chemistry* (Vol. 19, pp. 313-326). Academic Press.

⁷³ Belfaitah, A., & Haiour, H. (2015). Préparation et évaluation biologique de composés polycycliques hybrides quinoléine-hétérocycles à visée thérapeutique.

⁷⁴ Upadhayaya, R. S., Vandavasi, J. K., Vasireddy, N. R., Sharma, V., Dixit, S. S., & Chattopadhyaya, J. (2009). Design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies of novel quinoline derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(7), 2830-2841.

⁷⁵ Eswaran, S., Adhikari, A. V., Chowdhury, I. H., Pal, N. K., & Thomas, K. D. (2010). New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties. *European journal of medicinal chemistry*, 45(8), 3374-3383.

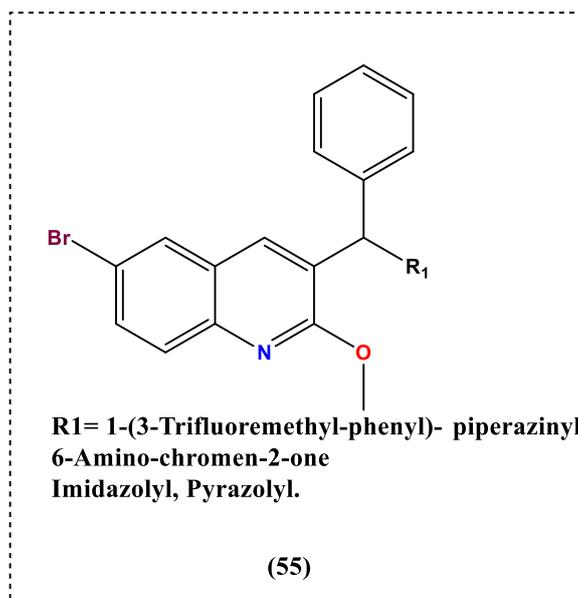


Figure I.39 : Molécule présentant une activité contre la souche *Mycobacterium tuberculosis*

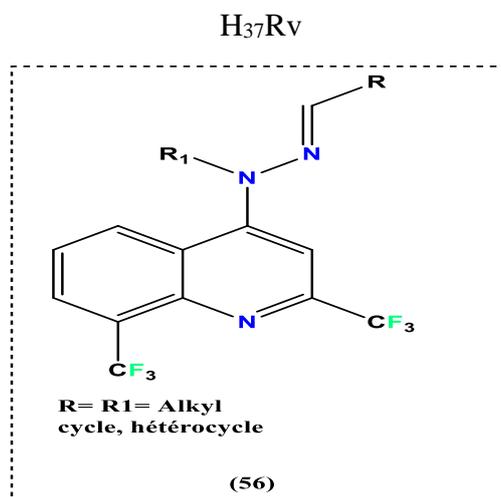


Figure I.40: Molécule dérivés quinoléiques présente une activité contre la tuberculose

I.B.3.2 Activité analgésique

Des recherches récentes ont démontré que les composés dérivés de la 7-trifluorométhylquinoléin-4-substituée, synthétisés par Abadi et al⁷⁶, présentent une efficacité analgésique prometteuse. Cette efficacité est associée à leur capacité à libérer de l'oxyde nitrique (**FigureI.41**).

⁷⁶ Abadi, A. H., Hegazy, G. H., & El-Zaher, A. A. (2005). Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(20), 5759-5765.

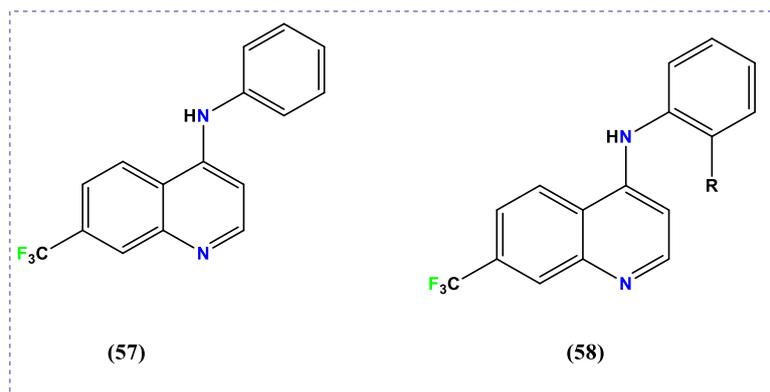


Figure I.41 : Quelques dérivés de la 7-trifluorométhylquinoléin-4-substituée

De plus, Gomtsyan et *al*⁷⁷. Ont développé un agent analgésique contenant le noyau quinoléine, dont l'efficacité est associée à son action antagoniste sur les récepteurs vanilloïdes. (FigureI.42)

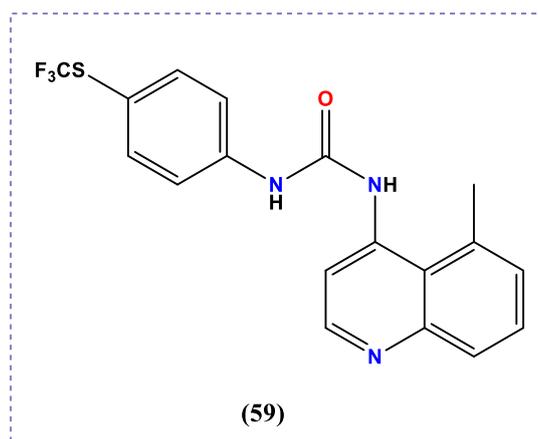


Figure I.42 : Quinoléine utilisée comme agent analgésique

⁷⁷ Perner, R. J., Koenig, J. R., DiDomenico, S., Gomtsyan, A., Schmidt, R. G., Lee, C. H., ... & Kort, M. E. (2010). Synthesis and biological evaluation of 5-substituted and 4, 5-disubstituted-2-arylamino oxazole TRPV1 antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(13), 4821-4829.

I.B.3.3 Activités anticancéreuses

Kitambi et *al*⁷⁸. Ont identifié un nouveau dérivé de la quinoléine, désigné sous le nom de Vacquinol-1(**60**), qui intègre le fragment piperidin-2-yl méthanol en position 4. Cette molécule présente un intérêt potentiel dans le traitement du glioblastome multiforme, une forme de cancer cérébral caractérisée par des taux de survie très faibles (**FigureI.43**).

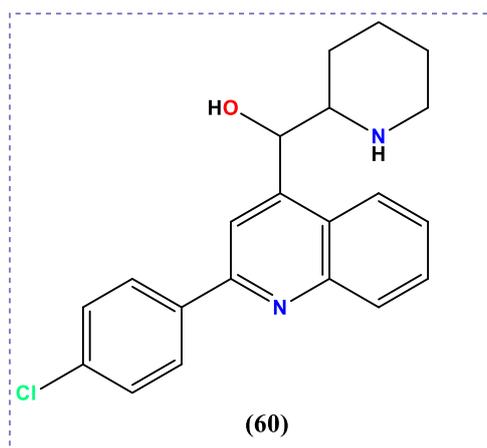


Figure I.43: Molécule présente un intérêt potentiel dans le traitement du glioblastome multiforme

Le brequinar de sodium (sel sodique de l'acide 6-fluoro-2-(2'-fluoro-1,10-biphényl-4-yl) -3-méthyl-4-quinoléine carboxylique) (**61**) est un dérivé fluoré de l'acide quinoléine carboxylique. Il a démontré une activité antinéoplasique dans divers criblages *in vitro* et dans des modèles de cancer murins, incluant des xénogreffes humaines de cancers du côlon, du sein, du poumon, de la tête, du cou et de l'estomac chez la souris (**FigureI.44**)^{79,80,81}.

⁷⁸ Kitambi, S. S., Toledo, E. M., Usoskin, D., Wee, S., Harisankar, A., Svensson, R., ... & Ernfors, P. (2014). RETRACTED: Vulnerability of glioblastoma cells to catastrophic vacuolization and death induced by a small molecule. *Cell*, 157(2), 313-328.

⁷⁹ Dexter, D. L., Hesson, D. P., Ardecky, R. J., Rao, G. V., Tippet, D. L., Dusak, B. A., ... & Forbes, M. (1985). Activity of a novel 4-quinolinecarboxylic acid, NSC 368390 [6-fluoro-2-(2'-fluoro-1, 1'-biphenyl-4-yl) -3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid sodium salt], against experimental tumors. *Cancer research*, 45(11_Part_1), 5563-5568.

⁸⁰ Chen, S. F., Ruben, R. L., & Dexter, D. L. (1986). Mechanism of action of the novel anticancer agent 6-fluoro-2-(2'-fluoro-1, 1'-biphenyl-4-yl) -3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid sodium salt (NSC 368390): inhibition of de novo pyrimidine nucleotide biosynthesis. *Cancer research*, 46(10), 5014-5019.

⁸¹ Peters, G. J., Sharma, S. L., Laurensse, E., & Pinedo, H. M. (1987). Inhibition of pyrimidine de novo synthesis by DUP-785. (NSC 368390). *Investigational new drugs*, 5, 235-244

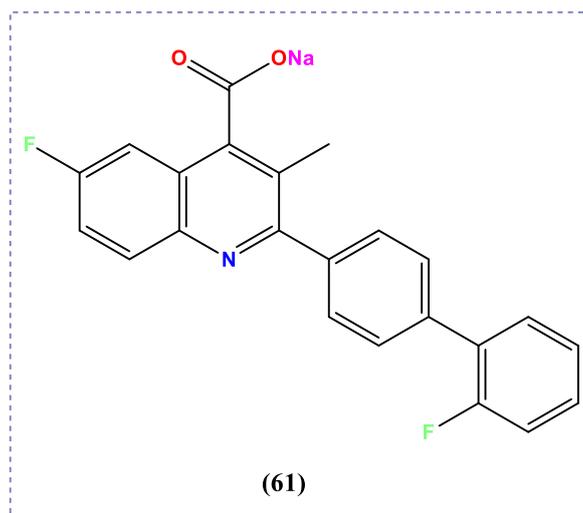


Figure I.44 : Molécule dérivée fluorée de l'acide quinoléine carboxylique présente une activité antinéoplasique

Chen et *al*⁸². Ont synthétisé plusieurs inhibiteurs de STAT3 (facteur de transcription et activateur de signal 3). Le composé (62) (HJC0123, **Figure I.45**), inhibe la progression du cycle cellulaire et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein et du pancréas, présentant des valeurs de CI_{50} allant de micromolaire à nanomolaire.

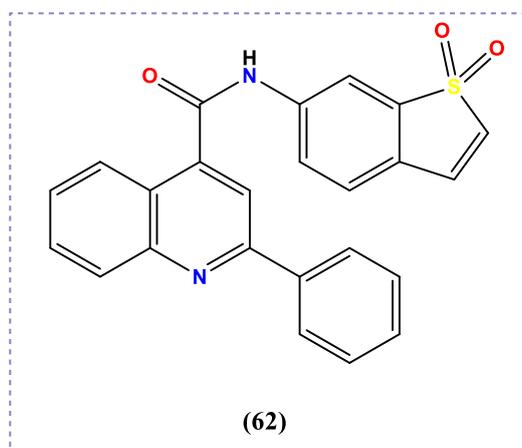


Figure I.45 : Molécule inhibant la progression du cycle cellulaire et favorisant l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein et du pancréas.

⁸² Chen, H., Yang, Z., Ding, C., Chu, L., Zhang, Y., Terry, K., ... & Zhou, J. (2013). Fragment-based drug design and identification of HJC0123, a novel orally bioavailable STAT3 inhibitor for cancer therapy. *European journal of medicinal chemistry*, 62, 498-507.

I.B.3.4 Activité Antifongique

Certains dérivés de tétrahydroquinoléine (**63**) synthétisés par Gholap et al⁸³ démontrent une activité antifongique prometteuse contre *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* et les champignons du genre *Mucor*. Kharkar et al⁸⁴. Ont également préparé quelques dérivés de la quinoléine (**64**) qui présentent des propriétés antifongiques intéressantes. Par ailleurs, Kumar et son équipe ont mis au point des agents antimycotiques à partir d'amines secondaires portant le motif de 2-chloroquinoléines (**65**) et ont évalué leur activité antifongique contre *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Monascus purpureus* et *A. flavus*⁸⁵.

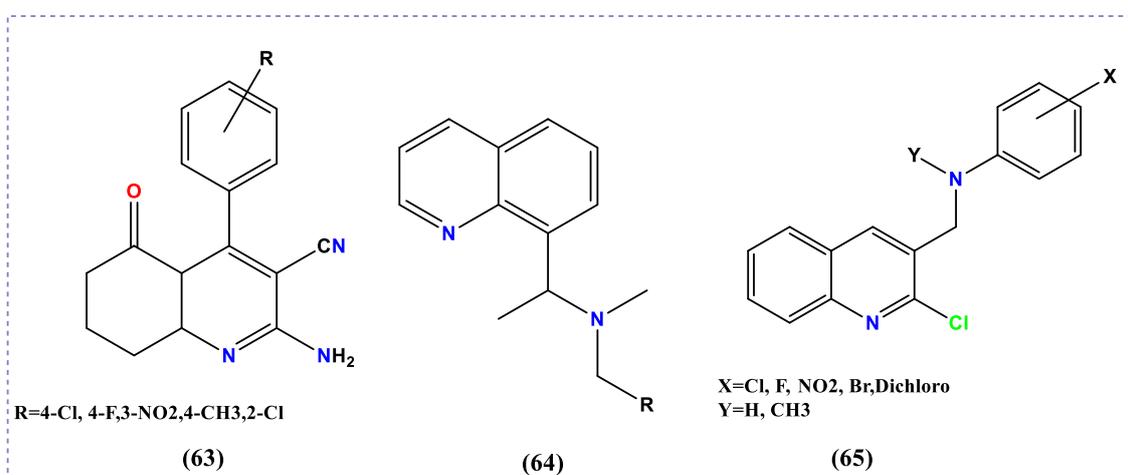


Figure I.46: Dérivés quinoléiques présentent un effet antifongique

⁸³ Gholap, A. R., Toti, K. S., Shirazi, F., Kumari, R., Bhat, M. K., Deshpande, M. V., & Srinivasan, K. V. (2007). Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5, 6, 7, 8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(21), 6705-6715.

⁸⁴ Kharkar, P. S., Deodhar, M. N., & Kulkarni, V. M. (2009). Design, synthesis, antifungal activity, and ADME prediction of functional analogues of terbinafine. *Medicinal chemistry research*, 18, 421-432.

⁸⁵ Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., & Panda, B. P. (2011). Design and synthesis of 2-chloroquinoline derivatives as non-azoles antimycotic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 1340-1348.

CHAPITRE II

Présentation de notre étude

Après avoir brièvement décrit les différents dérivés phosphorylés, leurs propriétés biologiques et les diverses méthodes de synthèse décrites dans la littérature, notre objectif est de synthétiser une série d' α -aminophosphonates et d' α -hydroxyphosphonates contenant le motif quinoléine, ainsi que d'évaluer leurs activités biologiques.

Nous avons mis au point la réaction de *Kabachnik-Fields* en utilisant des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine et de 2-oxo-3-formylquinoléine pour obtenir une série d' α -aminophosphonates fonctionnalisés avec un motif pyridine. Ces composés ont été étudiés pour leurs activités biologiques. Parallèlement, nous avons employé la réaction d'*Abramov* pour synthétiser des α -hydroxyphosphonates à partir de dérivés de 2-oxo-3-formylquinoléine. Les dérivés quinoléiques-carbaldehyde ont été utilisés comme précurseurs de base pour toutes les investigations.

II.1 Synthèse des précurseurs

II.1.1 Synthèse des acétanilides

Les acétanilides sont synthétisés selon une méthode bien connue et quantitative. Cette méthode implique la réaction de l'anhydride acétique (Ac_2O) avec les anilines à une température ambiante pendant une heure pour produire les produits bruts attendus. Ensuite, les produits obtenus sont purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol/eau distillée (80/20) avec des très bons rendements. La (Figure II.1) illustre la réaction, et les résultats sont récapitulés dans le (Tableau II.1).

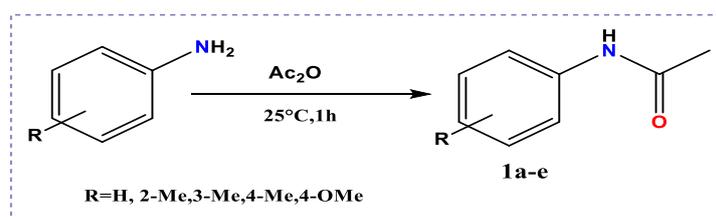


Figure II.1 : Synthèse des dérivés d'acétanilide

Tableau II.1 : Les rendements des dérivés d'acétanilides

Entrée	Structure	Rdt %
<i>1a</i>		Produit commercial
<i>1b</i>		87,59 %
<i>1c</i>		87,60 %
<i>1d</i>		85,86 %
<i>1e</i>		83 %

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

Diverses méthodes de synthèse ont été développées pour la préparation des quinoléines fonctionnalisées, mais la réaction de *Vilsmeier*, développée par *Meth-Cohn* et *Bramha* en

1978⁸⁶, demeure la plus couramment utilisée et la mieux adaptée pour ce type de composés. Cette méthode implique l'addition d'un réactif de *Vilsmeier-Haack* (composé de POCl₃ et de DMF) à des acétanilides dans des proportions spécifiques, ce qui conduit à la formation de dérivés de 2-chloro-quinoléine formylés avec des rendements acceptables. L'ensemble de ces réactions est illustré dans la (Figure II.2) suivantes :

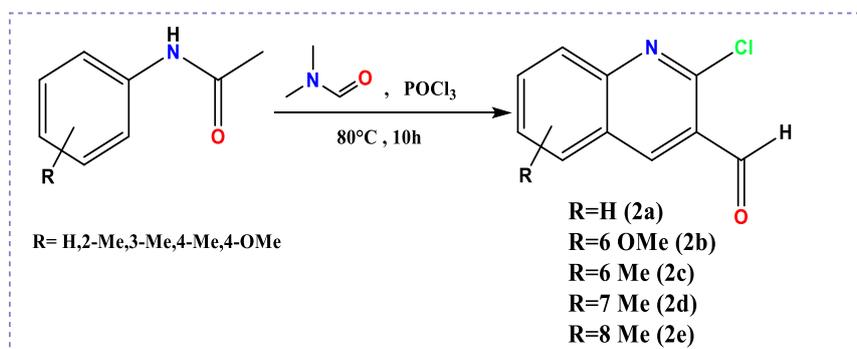


Figure II.2 : Synthèse des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes

La synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines a été réalisée à partir des acétanilides obtenus précédemment. Ce processus impliquait leur réaction avec le réactif de *Vilsmeier-Haack*, qui consiste en un mélange de (DMF / POCl₃), chauffé à 80°C pendant 10h. Les produits bruts obtenus étaient solides, et ils ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol. Les rendements des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines sont récapitulés dans le (Tableau II.2).

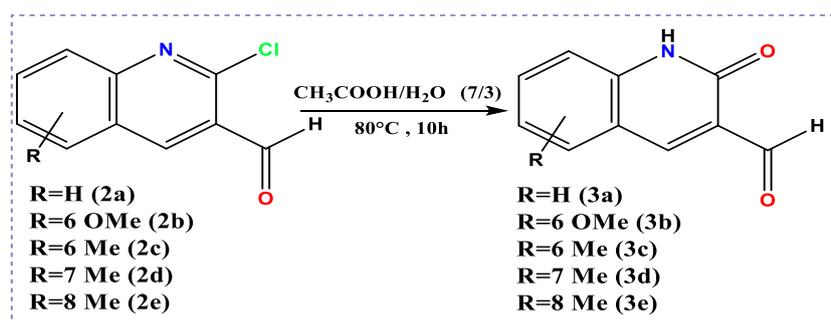
⁸⁶ Meth-Cohn, O., Narine, B., & Tarnowski, B. (1981). A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1520-1530.

Tableau II.2 : Les rendements des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

Entrée	Structure	Rdt %
2a		61,37 %
2b		51,71 %
2c		75,36 %
2d		65,24 %
2e		59,60 %

II.1.3 Synthèse des dérivés de 3-formyl-2-quinolones

Dans ce qui suit, nous représentons la préparation d'une série de quinolones (**Figure II.3**). Les dérivés de la 3-formyl-2-quinolone sont obtenus par hydrolyse du chlore en position 2 à l'aide CH_3COOH aqueux (7/3) à 80°C .

**Figure II.3** : Synthèse des 3-formyl-2-quinolones

Les dérivés des 3-formyl-2-quinolones ont été obtenus avec des très bons rendements entre 72-94 % (**Tableau II.3**).

Tableau II.3 : Les rendements des dérivés de 3-formyl-2-quinolones

Entrée	Structure	Rdt %
3a		94.61 %
3b		72.71 %
3c		91.7 %
3d		87.94 %
3e		82.1 %

II.2 Proposition du mécanisme de formation du 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde et 3-formyl-2-quinolones

Dans un premier temps l'amide substitué subit une addition sur le trichlorure de phosphore, libérant ainsi un ion chlorure. Cet ion chlorure se substitue ensuite au carbone porteur du groupe carbonyle précédent, formant ainsi le réactif de *Vilsmeier-Haack*. (Figure II.4).

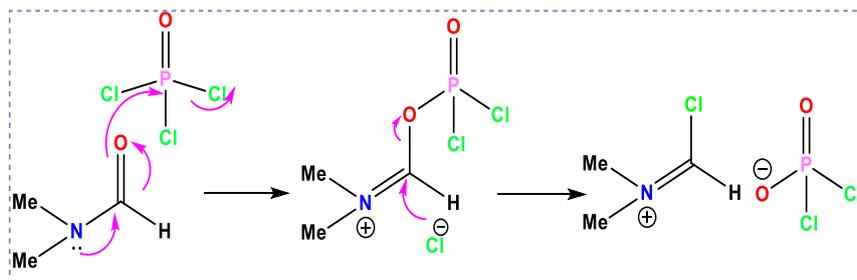


Figure II.4 : Mécanisme de préparation du réactif de *Vilsmeier-Haack*

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 (Figure II.5).

Le réactif utilisé dans cette réaction est formé en faisant réagir un formamide avec du chlorure de phosphore (POCl_3). Cette réaction génère un ion chloroiminium, aussi connu sous le nom de réactif de Vilsmeier-Haack. L'interaction entre le réactif de Vilsmeier et l'acétanilide conduit à la formation d'un ion iminium. Cet ion iminium subit ensuite une hydrolyse, donnant ainsi la quinoléine substituée.

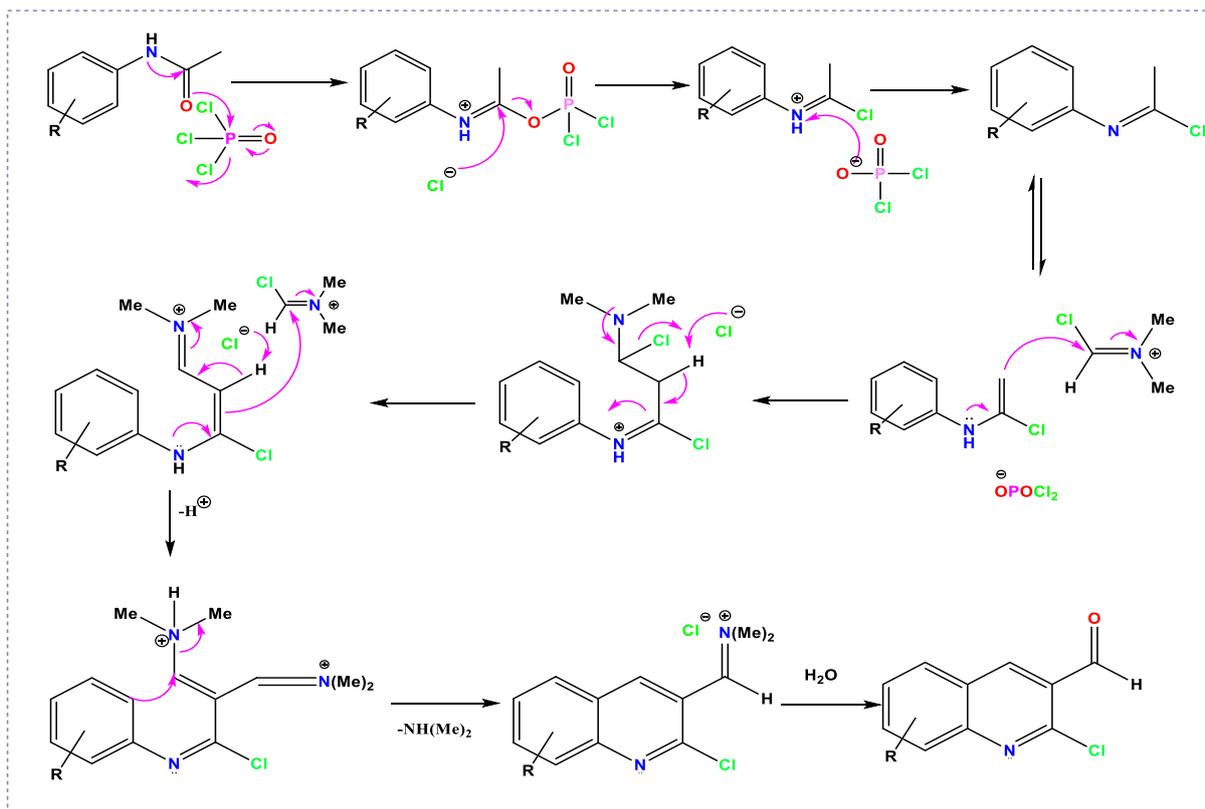


Figure II.5 : Mécanisme réactionnel de la formation de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde

Le mécanisme de la transformation de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde en 3-formyl-2-quinolones, est représenté dans le (Figure II.6) qui suit :

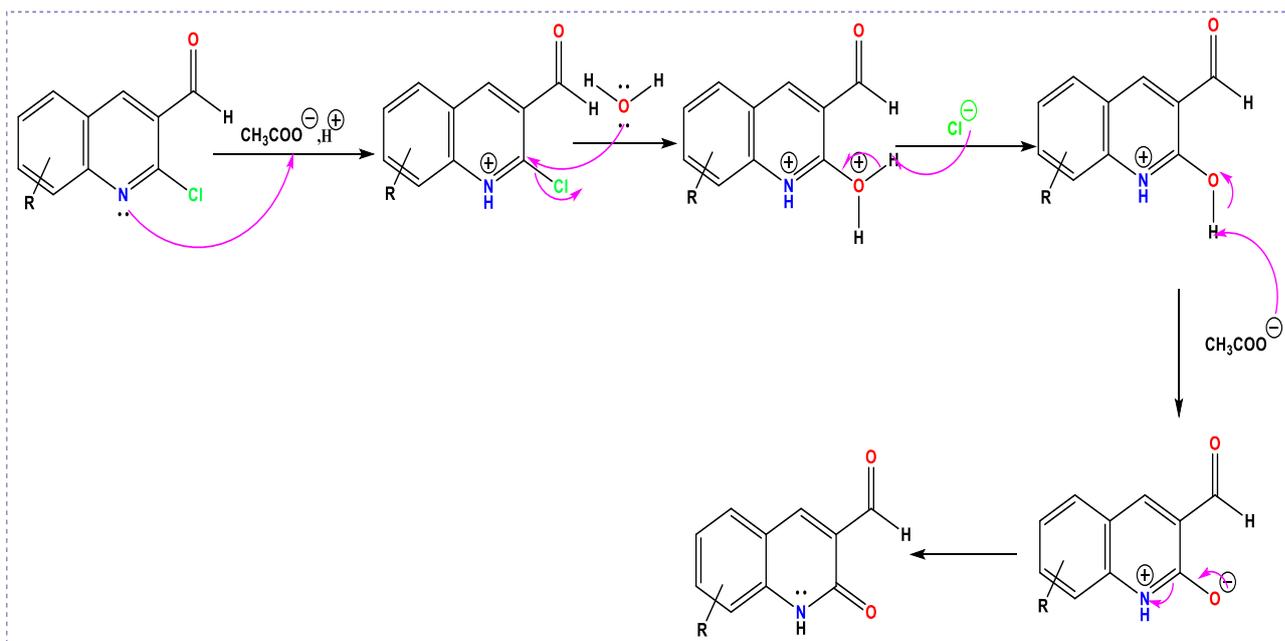


Figure II.6 : Mécanisme réactionnel de la formation de 3-formyl-2-quinolone

II.3 Synthèse des nouveaux α -hydroxyphosphonates quinoléiques

Dans le but de synthétiser des nouvelles molécules bioactives, nous avons proposé une stratégie prometteuse pour la création de dérivés d' α -hydroxyphosphonates contenant le motif quinolones. La synthèse de ces nouveaux α -hydroxyphosphonates repose principalement sur la réaction d'Abramov, impliquant la réaction entre le 3-formyl-2-quinolone substitué en présence d'une quantité minimale d'acide acétique, et le triéthylphosphite. Cette réaction est menée dans un bain d'huile chauffé à 80°C. Les résultats obtenus ont démontré la formation des produits désirés avec des rendements allant de 50 à 65%. La synthèse des α -hydroxyphosphonates quinoléiques a été réalisée selon la réaction représentée dans le (Figure II.7).

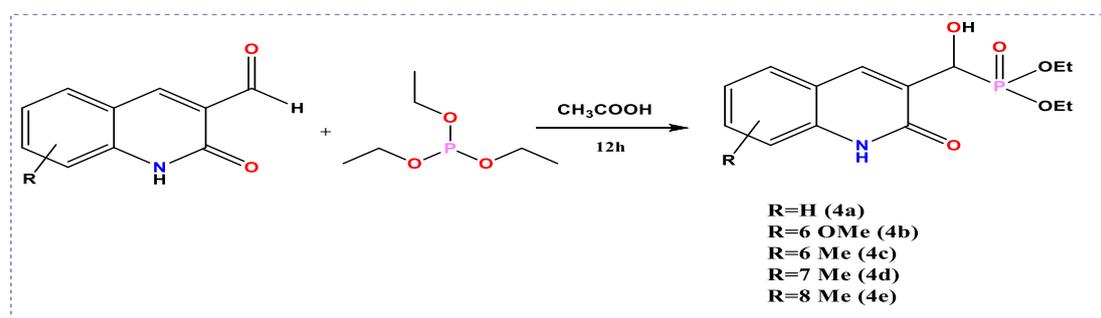
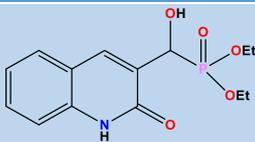
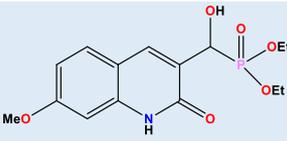
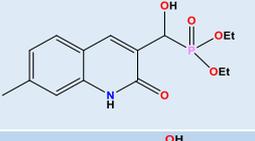
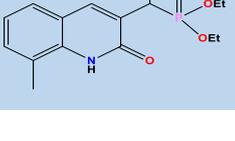


Figure II.7 : Synthèse des nouveaux α -hydroxyphosphonates quinoléiques

Les dérivés des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone ont été obtenus avec des rendements entre 50-65 % (Tableau II.4).

Tableau II.4 : Les rendements des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone

Entrée	Structure	Rdt %
4a		55,64 %
4b		50,60 %
4c		50,34 %
4d		65,23 %
4e		58,39 %

II.3.1 Mécanisme réactionnel général proposé pour la synthèse α -hydroxyphosphonates quinoléiques

Le mécanisme de la transformation de 3-formyl-2-quinolones en α -hydroxyphosphonates quinoléiques, est représenté dans le (Figure II.8).

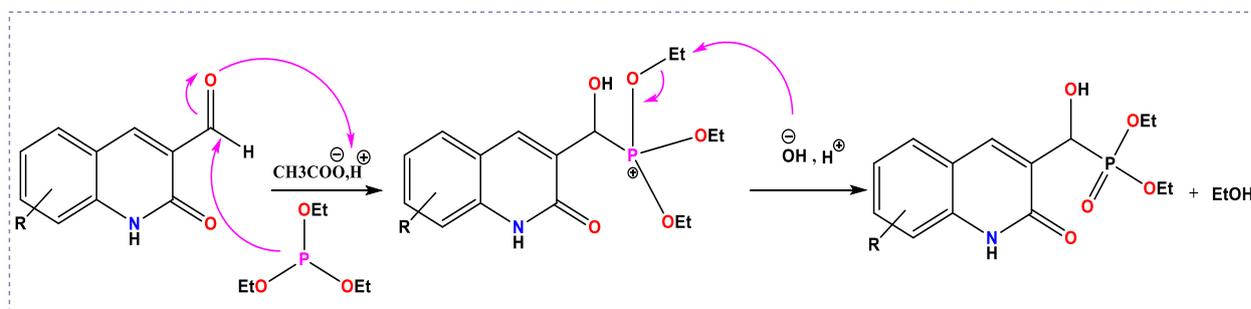


Figure II.8 : Mécanisme réactionnel de la formation de α -hydroxyphosphonates quinoléiques

II.4 Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates quinoléiques

La plupart des composés hétérocycliques porteurs d'azote sont potentiellement biologiquement actifs et jouent un rôle vital dans la conception et la découverte progressives de médicaments. Parmi eux, le noyau hétéroaromatique pyridine à six chaînons est omniprésent et se trouve dans des sources naturelles telles que les alcaloïdes (nicotine), les vitamines (niacine et pyridoxine) et les coenzymes.

Bien que la pyridine soit un solvant très courant dans les laboratoires de chimie organique, ses dérivés ont diverses applications dans les nanomatériaux fonctionnels, en tant que ligands importants pour les composés organométalliques et dans la catalyse asymétrique. En chimie organique, la pyridine et ses dérivés jouent des rôles vitaux et sont les précurseurs les plus largement utilisés pour la conception et la synthèse de médicaments. En effet, les composés contenant le squelette de la pyridine ont suscité un intérêt significatif dans plusieurs domaines de recherche. Cela est principalement lié à leur rôle fonctionnel hétéroaromatique unique en chimie organique, conversion facile en différents dérivés fonctionnels, effet profond sur l'activité pharmacologique et application en tant que pharmacophores en chimie médicinale. Ces propriétés ont conduit à la découverte de nombreux agents thérapeutiques à large spectre et de produits agrochimiques.⁸⁷ (Figure II.9)

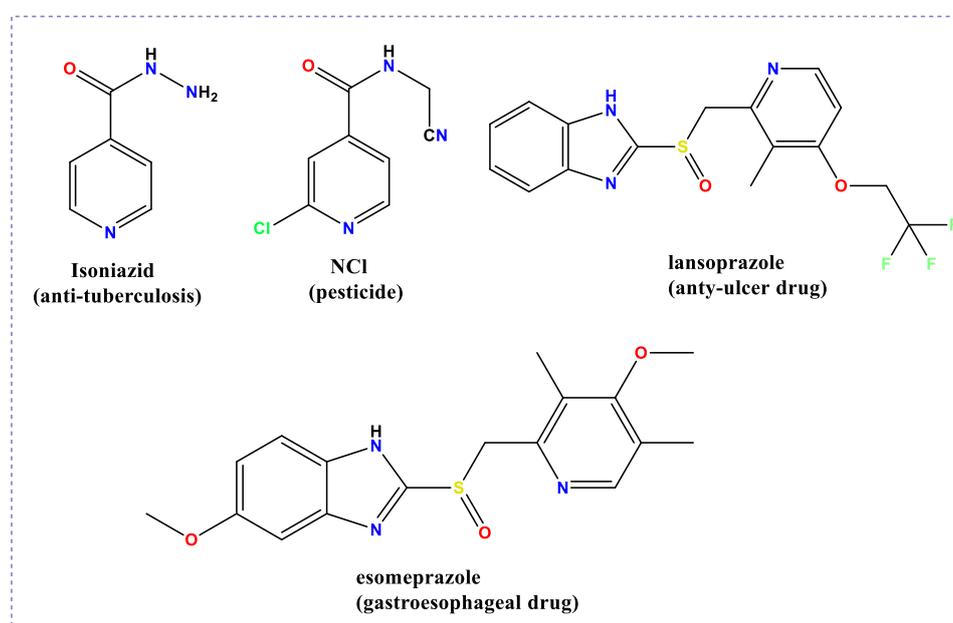


Figure II.9 : Structures contenant des motifs pyridine

⁸⁷ Islam, M. B., Islam, M. I., Nath, N., Emran, T. B., Rahman, M. R., Sharma, R., & Matin, M. M. (2023). Recent advances in pyridine scaffold: Focus on chemistry, synthesis, and antibacterial activities. *BioMed research international*.

Dans le but de synthétiser de nouvelles molécules bioactives, nous avons proposé une stratégie pour la synthèse de dérivés d' α -aminophosphonates contenant les motifs quinoléine et pyridine.

Nous avons alors développé une méthode "one-pot" via la réaction de *Kabachnik-Fields* pour produire une série de ces dérivés. En utilisant la 3-formyl-2-quinolone (**5a-c**) avec la 2-aminopyridine, ainsi que le triéthylphosphite. L'acide acétique a été utilisé comme solvant, à une température de 80°C. La synthèse des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone (**5a-c**) a été réalisée selon la réaction décrite dans le (Figure II.10).

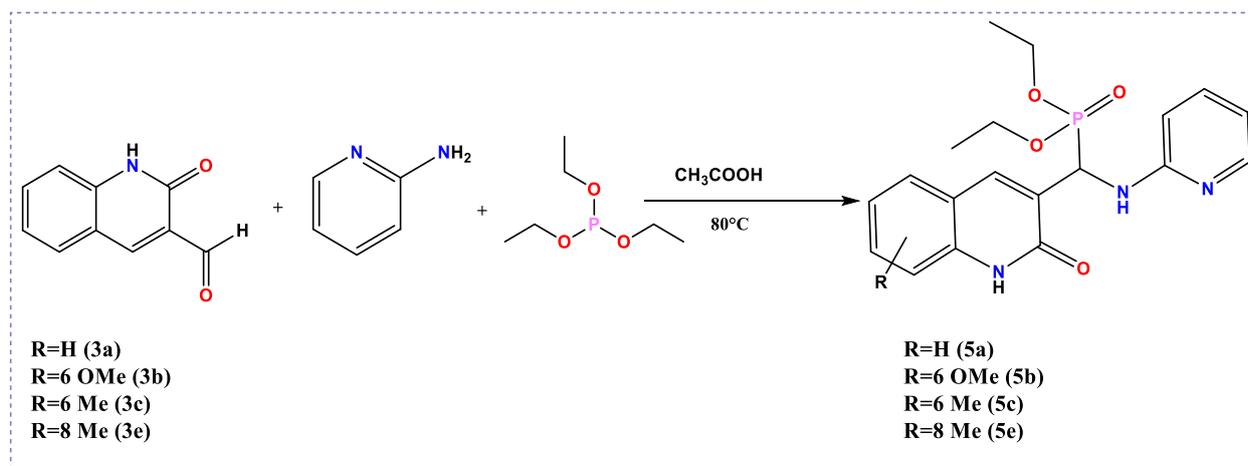


Figure II.10 : Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone (**5a-c**)

Nous avons également synthétisé une autre série d' α -aminophosphonate dérivés quinoléine via la réaction de *Kabachnik-Fields*. En utilisant la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**) avec la 2-aminopyridine, ainsi que le triéthylphosphite. Le toluène est utilisé comme solvant et l'acide acétique comme catalyseur, à une température de 80°C. La synthèse des α -aminophosphonates dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**) a été réalisée selon la réaction décrite dans le (Figure II.11).

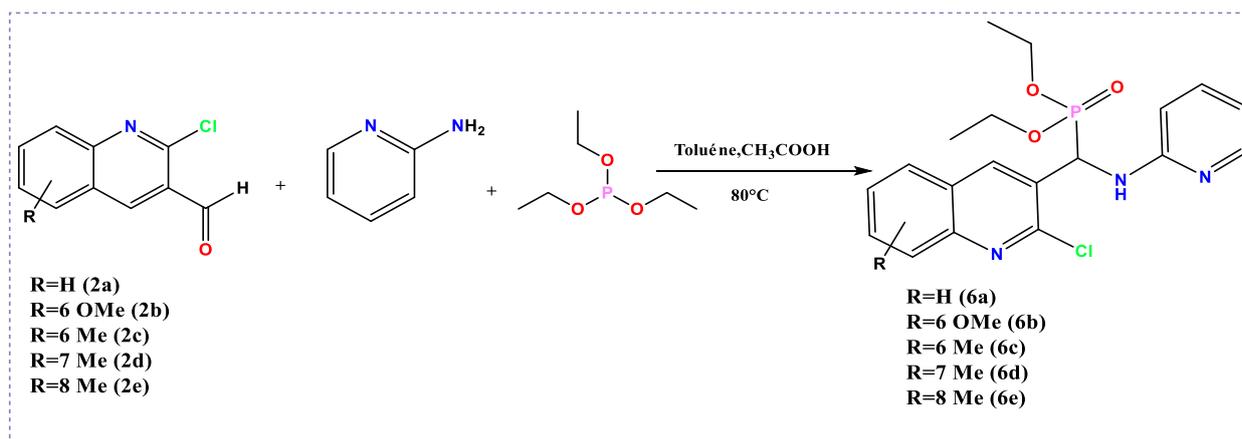
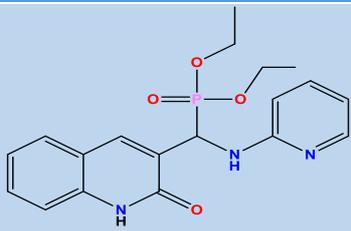
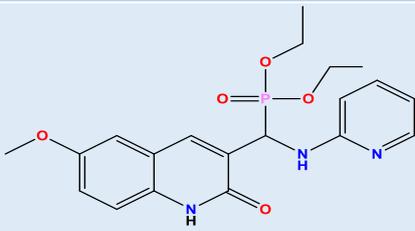
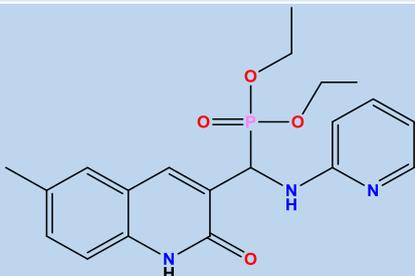
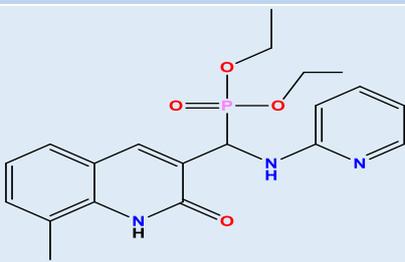
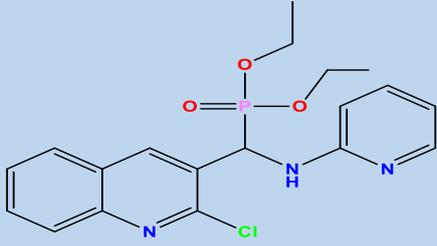
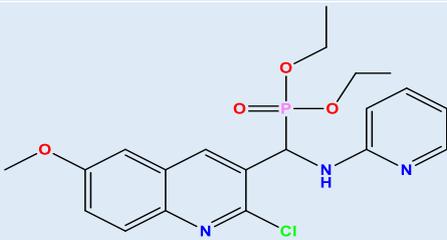
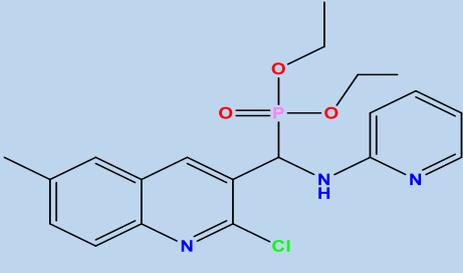
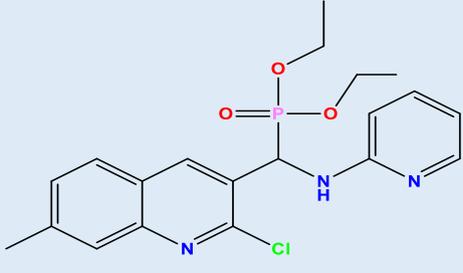
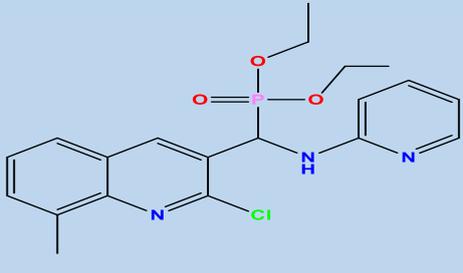


Figure II.11 : Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**)

Les dérivés des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone (**5a-c**) et la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**) ont été obtenus avec des rendements entre 43-85 % (**Tableau II.5**)

Tableau II.5 : Les rendements des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2 quinolone (**5a-d**) et la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**)

Entrée	Structure	Rdt %
5a		73,24 %
5b		55%
5c		46,63 %
5d		85,80 %
6a		63,65 %
6b		43,17 %

6c		55.01 %
6d		53.07%
6e		63,65 %

II.4.1 Mécanisme réactionnel général proposé pour la synthèse α -aminophosphonates quinoléiques

Pour la synthèse des molécules α -aminophosphonates quinoléiques que nous avons proposé d'étudier, nous avons appliqué la réaction "one-pot" à trois composants selon *Kabachnik-Fields*. Le mécanisme possible pour cette réaction est proposé dans la (**Figure II.12**). La première étape est la formation des imines. Ainsi, l'addition de la 2-aminopyridine sur les quinoléines 3-carbaldéhyde donne après déshydratation l'imine (très réactive), qui va réagir avec le triéthylphosphite par une deuxième réaction d'addition pour fournir les α -aminophosphonates. L'acide acétique (CH_3COOH), qui joue le rôle d'un catalyseur dans cette synthèse, rend les quinoléines plus aptes à l'attaque nucléophile par la fonction amine.

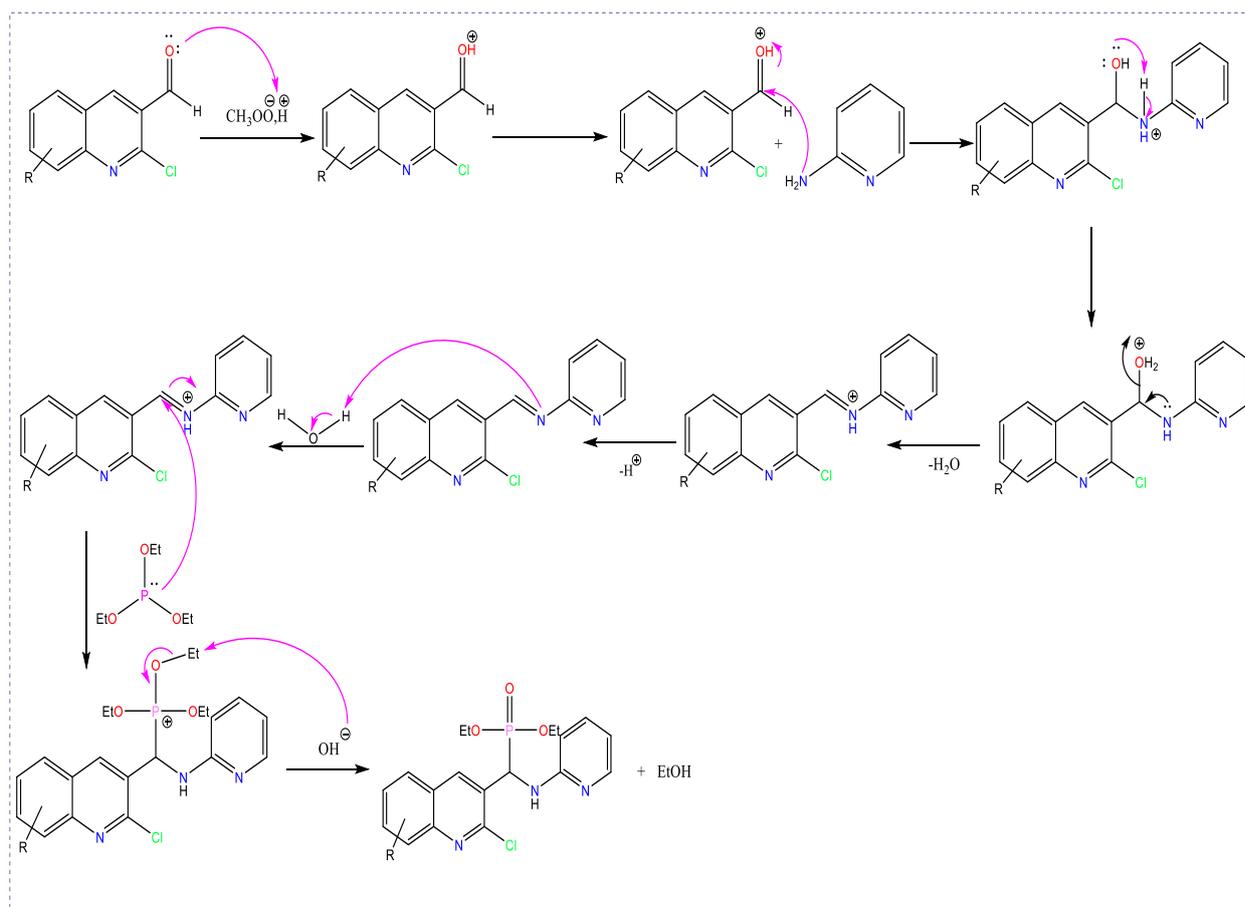


Figure II.12 : Synthèse des nouveaux α -aminophosphonates dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**)

II.4.2 Etude 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 : IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , HSQC et HMBC.

Spectroscopie IR :

Produit **6b** :

La bande du groupement amine secondaire (**N-H**) est observée à 3311 cm^{-1} , la bande caractéristique de (**C-N**) est observée à 1540 cm^{-1} , et la bande caractéristique de (**P-O**) est observée entre 1000 cm^{-1} . Une autre bande caractéristique de (**P=O**) du groupement phosphonate est observée vers 1200 cm^{-1} .

Produit 4a :

La bande du groupement hydroxyle (OH) est observée entre 3225 cm^{-1} , la bande à 1688 cm^{-1} correspond au groupe Amide cyclique, en outre la bande caractéristique de (C-N) est observée à 1540 cm^{-1} , et la bande caractéristique de (P-O) est observée à 1000 cm^{-1} , une autre bande caractéristique de (P=O) est observée vers 1200 cm^{-1} .

Spectroscopie RMN ^1H :

Les deux composés quinoléiques (**6b** et **6e**) synthétisés sont caractérisés en RMN du proton par l'apparition d'un signal correspondant au proton du carbone asymétrique (P-*CH), qui résonne sous forme de doublet de doublets (dd) vers $\delta = 6,06\text{ ppm}$, avec une constante de couplage $J = 14,6\text{ Hz}$ et $J_{\text{H-P}} = 8,9\text{ Hz}$, en raison du couplage de ce proton avec le proton du groupement voisin NH et avec le phosphore. L'apparition de deux triplets bien séparés correspondant aux protons méthyliques (CH₂-CH₃) du groupement phosphonate est observée à **1,11** et **1,34 ppm**. Un massif caractéristique des protons du groupement méthylène (2CH₂-CH₃), d'intégration 4H, résonne entre **3,83** et **4,27 ppm**, et les protons du groupe O-CH₃ résonnent sous forme de multiplet (s) vers 3,83 ppm pour le composé (**6b**). Les protons du groupe CH₃ en position 8 résonnent sous forme de singulet vers **2,75 ppm** pour le composé (**6e**). Les protons aromatiques sont observés dans la zone habituelle, entre **6,51** et **8,35 ppm**.

Spectroscopie RMN ^{13}C : les structures sont confirmées par l'apparition d'un pic du carbone asymétrique (P-C*H) qui résonne vers **48.83-50.63 ppm** avec une constante de couplage $J_{\text{C-P}} = 154\text{ Hz}$, ainsi que par l'existence de deux nouveaux signaux vers **16** et **64 ppm** correspondant au groupement CH₃CH₂O de la fonction phosphonate introduite dans la molécule. La présence des pics des cycles aromatiques dans l'intervalle **105-158 ppm** confirme la formation des α -aminophosphonates avec des constantes de couplage C-P varie entre **2.2** et **154 Hz**.

Spectroscopie RMN 2D HSQC : L'élucidation de la structure des composés est confirmée par les corrélations 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 et 1-4**).

Spectroscopie RMN ^{31}P : la présence de la fonction phosphonate dans la structure a été confirmée par le signal vers **21.67 ppm**, qui montre la présence d'un atome de phosphore (P).

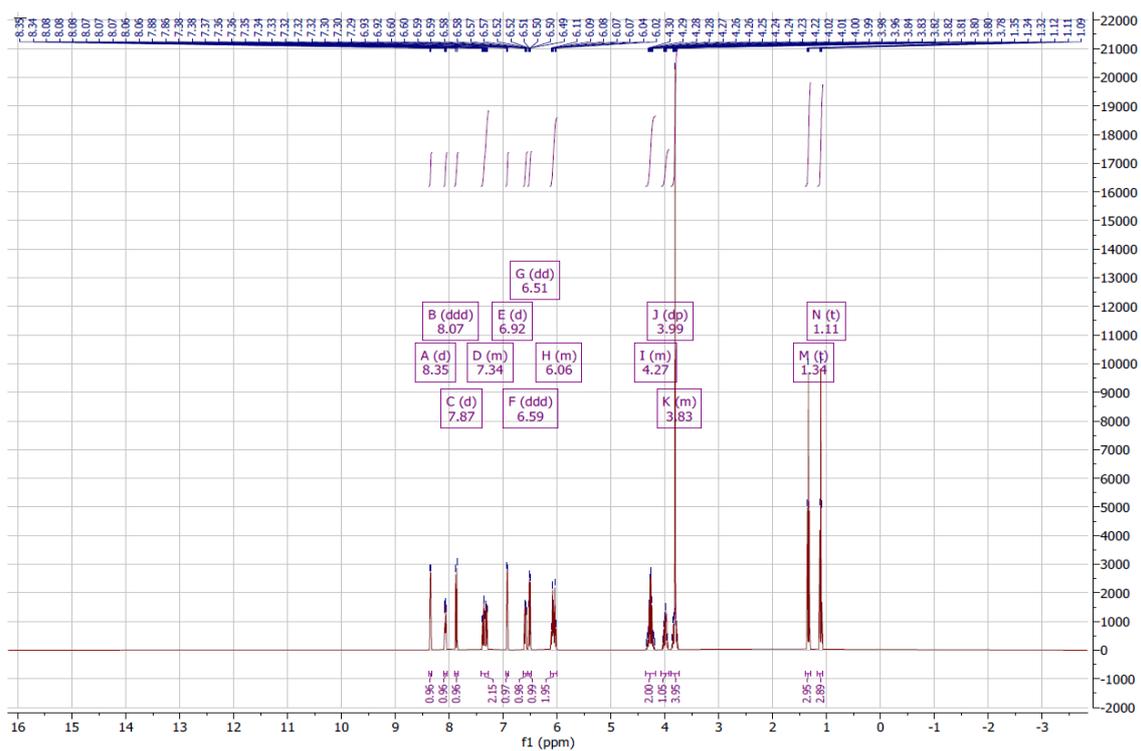


Figure II.13 : Spectres RMN ¹H de produit (6b)

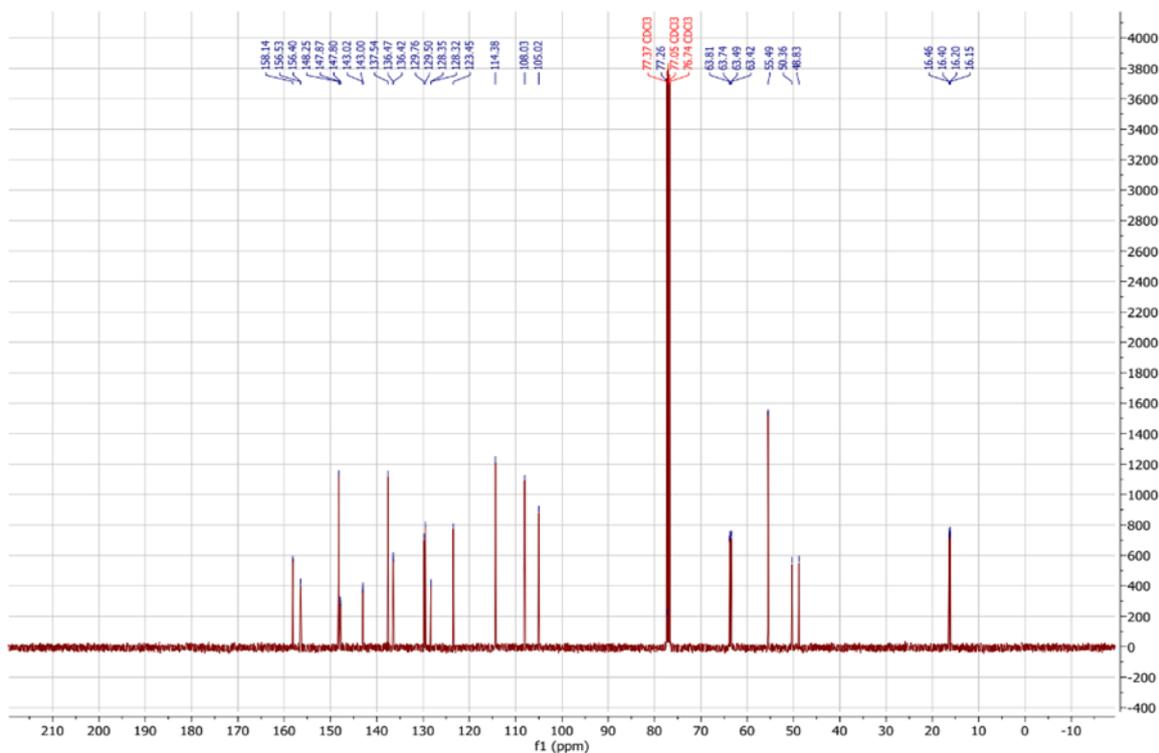


Figure II.14 : Spectres ¹³C de produit 6b

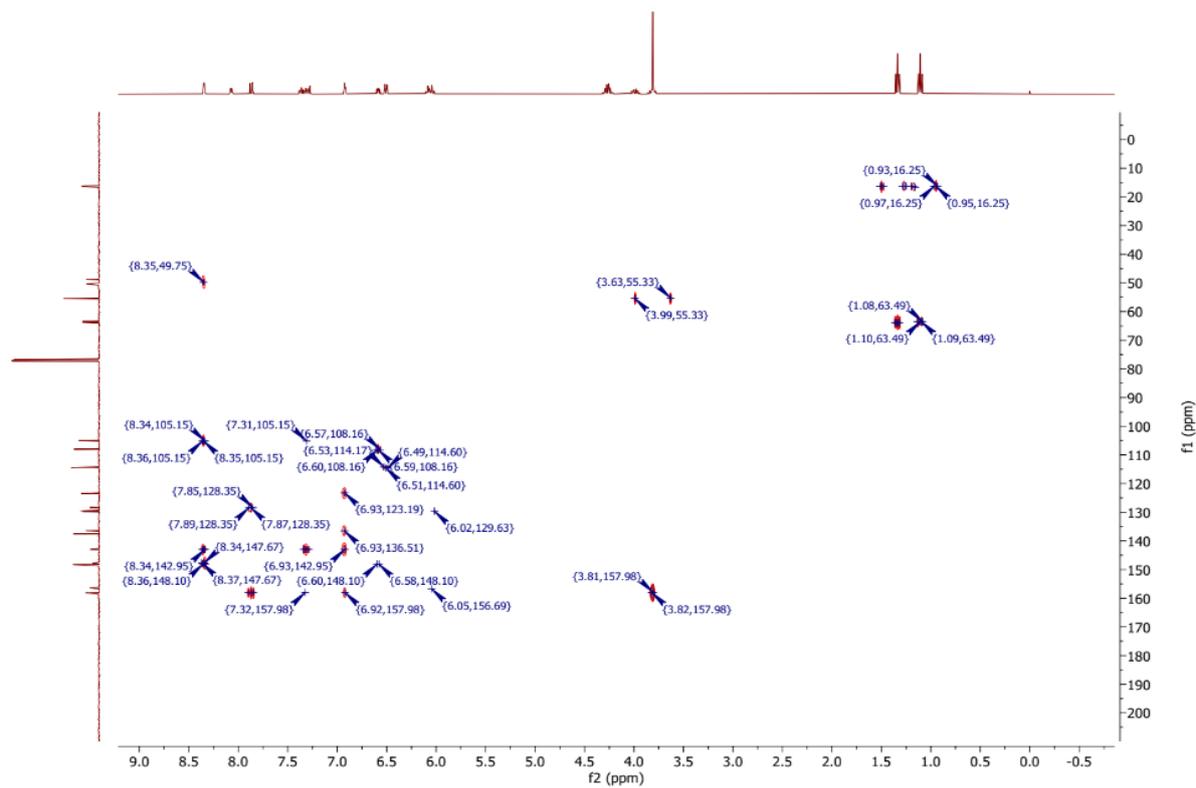


Figure II.15 : Spectres RMN 2D (HMBC) de produit 6b

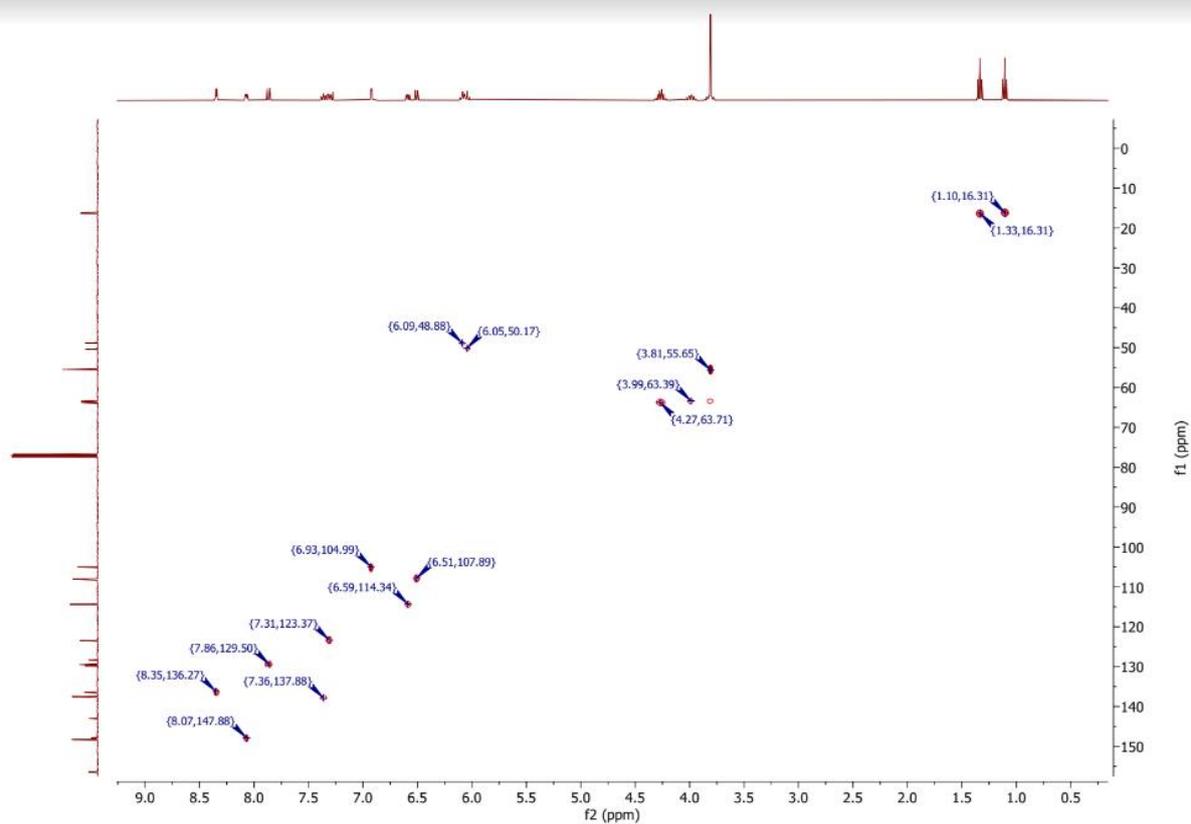


Figure II.16 : Spectre RMN 2D (HSQC) de produit **6b**

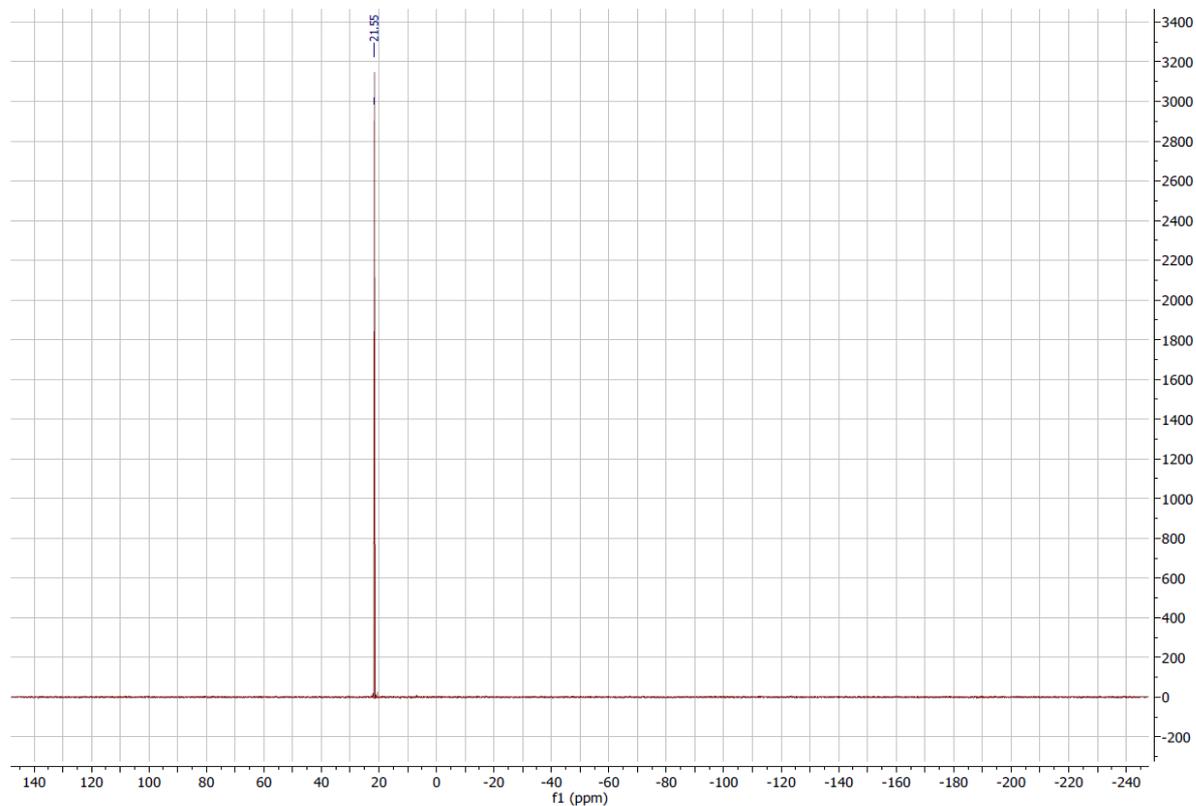


Figure II.17 : Spectre ^{31}P de produit **6b**

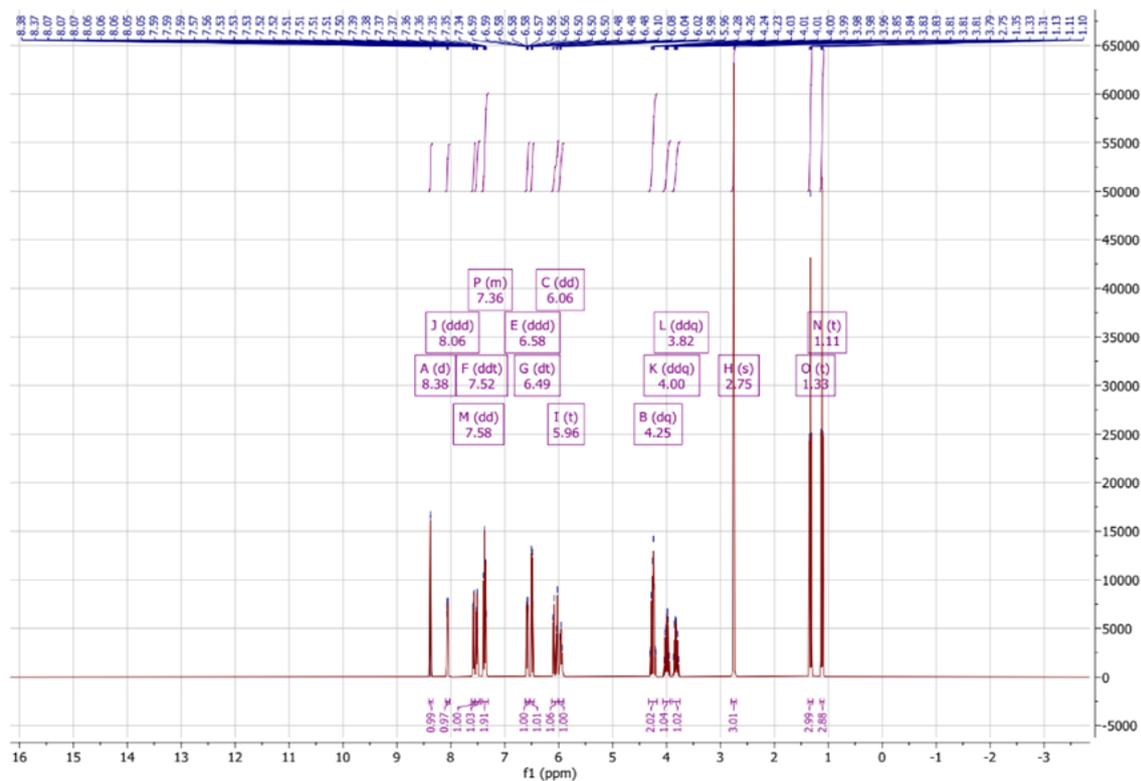


Figure II.18 : Spectres RMN ¹H de produit 6e

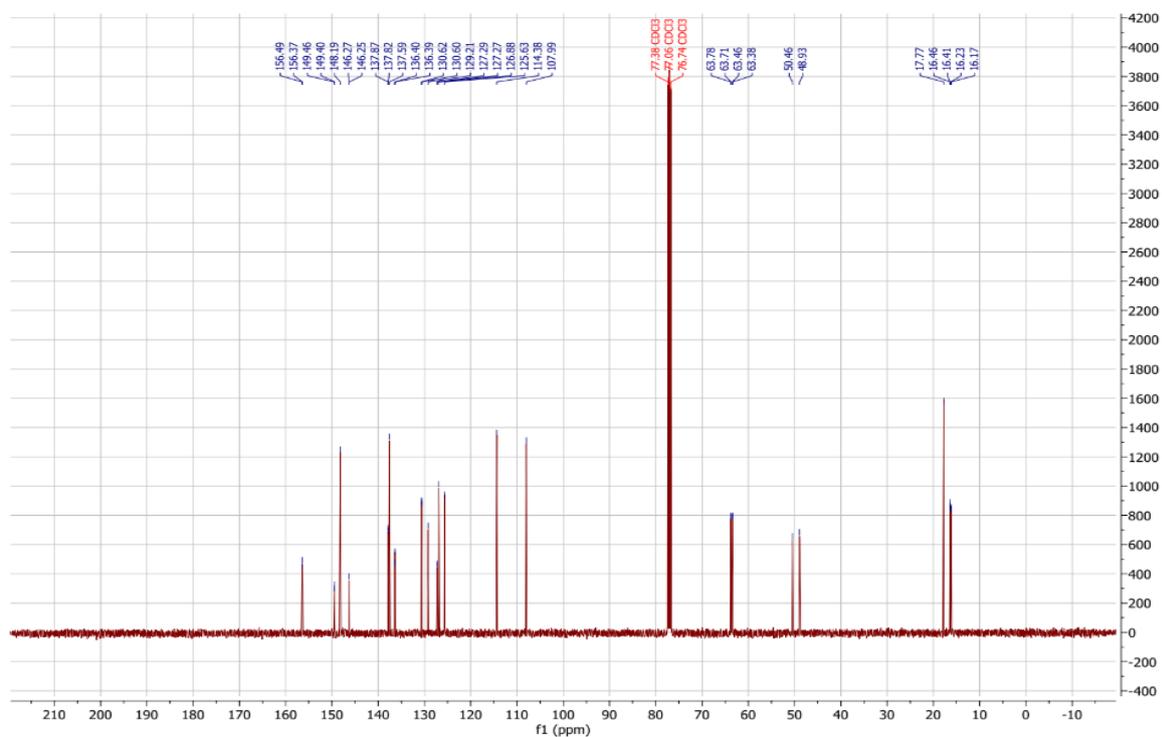


Figure II.19 : Spectres ¹³C de produit 6e

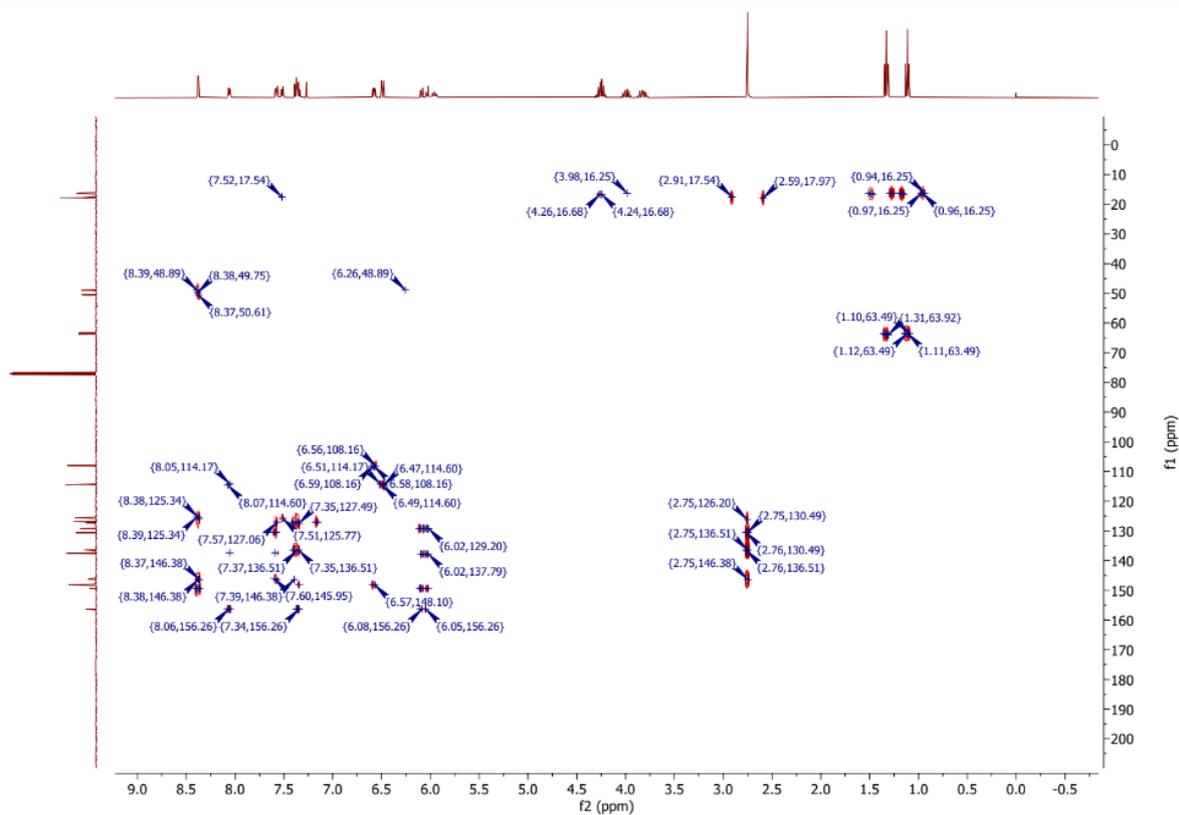


Figure II.20: Spectres RMN 2D (HMBC) de produit 6e

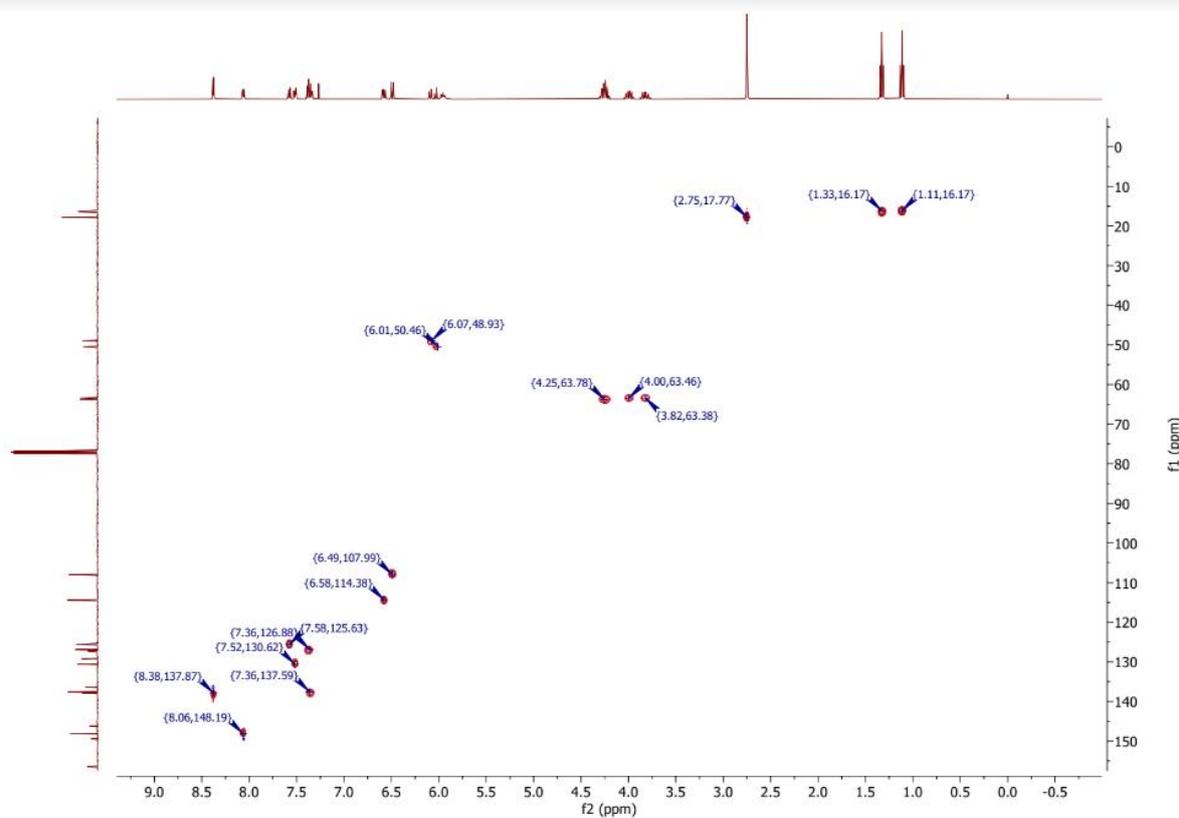
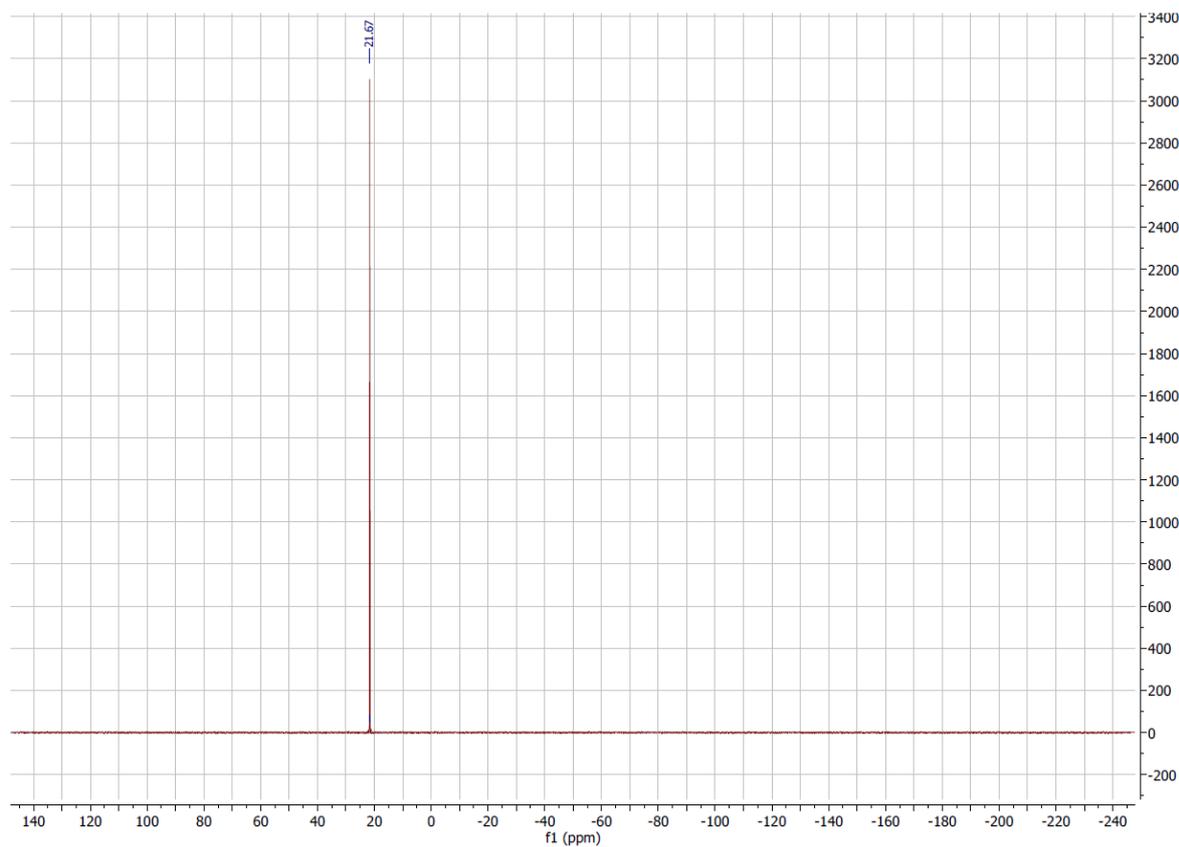
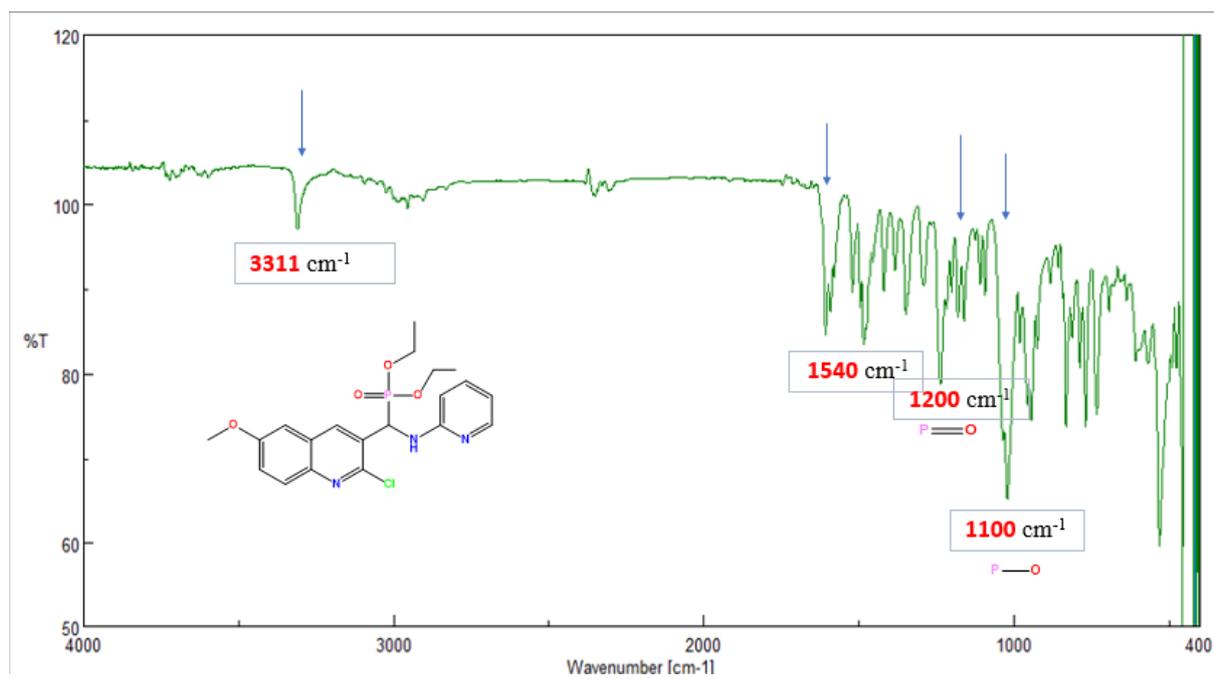


Figure II.21: Spectre RMN 2D (HSQC) de produit 6e

Figure II.22 : Spectre ^{31}P de produit **6e**Figure II.23 : Spectre IR du produit **6b**

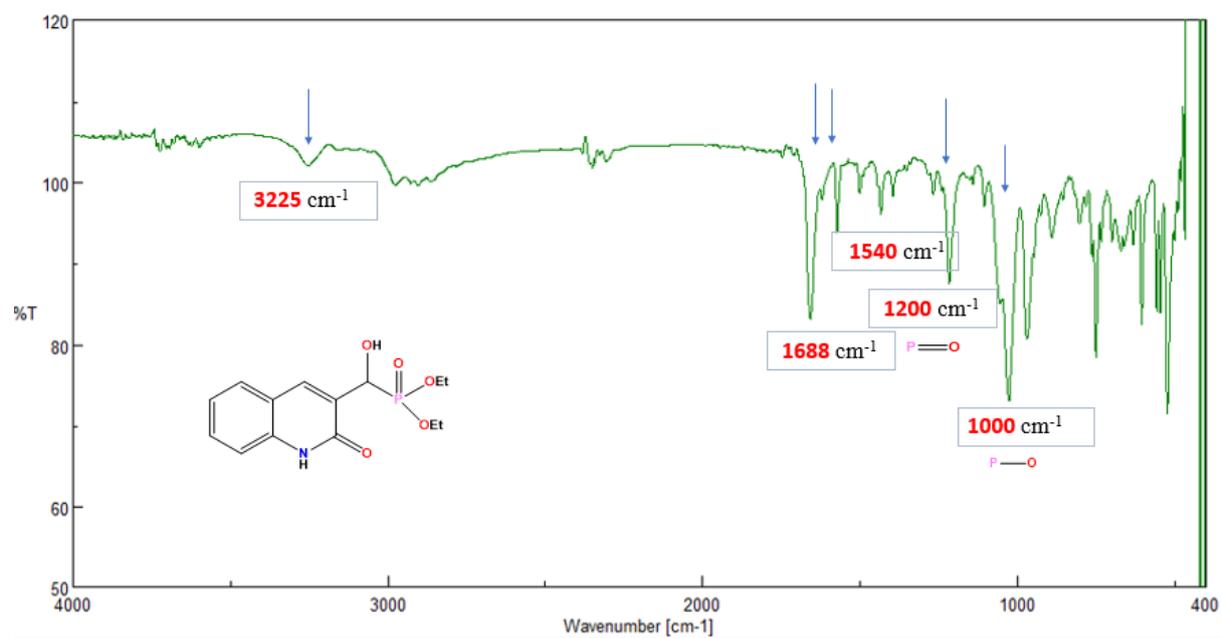


Figure II.24 : Spectre IR du produit 4a

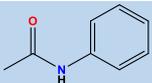
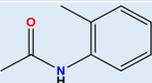
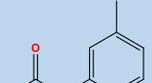
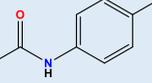
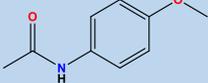
II.5 Partie expérimentale

II.5.1 Synthèse des acétanilides

- Mode opératoire général

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 4 g du dérivé de l'aniline avec 3 ml d'anhydride acétique (Ac_2O). La solution est agitée à 25°C pendant 1 heure. Après l'ajout d'eau distillée, le solide formé est filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (80:20).

Tableau II.6 : Caractéristiques physico-chimiques des acétanilides obtenus

Entrée	Structure	Propriétés physico-chimiques
1a	 Phénylacétamide	Produit commercial FB= $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ PM=135,07 g/mol T.fus = $117\text{-}118^\circ\text{C}$ Aspect : solide blanc
1b	 6-méthylacétanilide	FB= $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ PM=149,08 g/mol T.fus = $115\text{-}116^\circ\text{C}$ Rdt = 87,59 %. Aspect : solide blanc
1c	 3-méthylacétanilide	FB= $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ PM=149,08 g/mol T.fus = $106\text{-}107^\circ\text{C}$ Rdt = 87,60 %. Aspect : solide blanc
1d	 4-méthylacétanilide	FB= $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ PM=149,08 g/mol T.fus = $146\text{-}147^\circ\text{C}$ Rdt = 85,86 %. Aspect : solide blanc
1e	 4-méthoxyacétanilide	FB= $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ PM=149,08 g/mol T.fus = $136\text{-}137^\circ\text{C}$ Rdt = 83 %. Aspect : solide marron

D'après les résultats présentés dans le (Tableau II.6), on peut observer plusieurs points intéressants concernant les caractéristiques physico-chimiques des acétanilides obtenus :

1. Formule brute (FB) et masse molaire (PM)

Tous les acétanilides, à l'exception du phénylacétamide, ont la même formule brute ($C_9H_{11}NO$) et la même masse molaire (149,08 g/mol). Le phénylacétamide a une formule brute différente (C_8H_9NO) et une masse molaire plus faible (135,07 g/mol).

2. Rendement (Rdt)

Les rendements varient légèrement entre les différents acétanilides de 87 à 83%. Ce qui est expliqué par la réactivité des anilines vis-à-vis l'anhydride acétique.

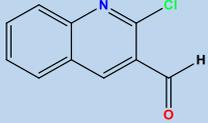
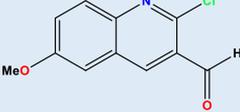
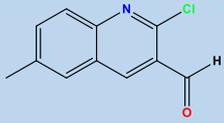
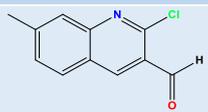
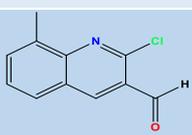
Ces résultats montrent que de légères modifications de la structure chimique (par exemple, l'ajout d'un groupe méthyle ou méthoxy) peuvent avoir un impact significatif sur le rendement de la réaction, tout en conservant les mêmes propriétés physiques (aspect solide blanc). Cela pourrait être dû à des différences dans la réactivité des précurseurs ou dans les conditions de réaction.

II.5.2 Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines

▪ Mode opératoire général

Dans un ballon de 500 ml on introduit à partir ampoule a brome 7,82 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 28 ml d'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$). Lorsque l'addition est terminée, on laisse le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute, ensuite, 5g de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 80°C pendant une période de 10 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'éthanol.

Tableau II.7 : Caractéristiques physico-chimiques des 2-chloro-3-formylquinoléines obtenus

Entrée	Structure	Propriétés physico-chimiques
2a	 2-chloro-3-formylquinoléine	FB = C ₁₀ H ₆ ClNO PM =191,01g/mol T.fus = 140-141 °C Rdt = 61,37 % Aspect : solide jaune
2b	 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine	FB = C ₁₁ H ₈ ClNO ₂ PM =221,02 g/mol T.fus = 149-150°C Rdt = 51,71 % Aspect : solide marron
2c	 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine	FB = C ₁₁ H ₈ ClNO PM =205,03 g/mol T.fus = 123-124 °C Rdt = 75,36 % Aspect : solide jaune
2d	 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine	FB = C ₁₁ H ₈ ClNO PM =205,03 g/mol T.fus = 130-131 °C Rdt = 65,24 % Aspect : solide jaune
2e	 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine	FB = C ₁₁ H ₈ ClNO PM =205,03 g/mol T.fus = 142-143 °C Rdt = 59,60 % Aspect : solide jaune

Les résultats présentés dans le **Tableau II.7** mettent en évidence plusieurs aspects intéressants concernant les caractéristiques physico-chimiques des 2-chloro-3-formylquinoléines obtenues. Voici une discussion basée sur ces résultats :

1. Formule brute et masse molaire

On remarque que les différentes 2-chloro-3-formylquinoléines présentent des variations dans leur formule brute (**FB**) et leur masse molaire (**PM**). Ces variations sont dues aux substitutions de groupes fonctionnels sur le noyau quinoléine. Par exemple, les composés 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (**2b**) et 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine (**2c**) ont des masses molaires plus élevées que la 2-chloro-3-formylquinoléine de base (**2a**) en raison de la présence de groupes méthoxy (**-OCH₃**) et méthyle (**-CH₃**) respectivement.

2. Rendement

Les rendements varient également entre les différentes réactions de synthèse des 2-chloro-3-formylquinoléines. Par exemple, la 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine (**2c**) présente le rendement le plus élevé (75,36 %), tandis que la 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (**2b**) affiche le rendement le plus faible (51,71 %). Ces différences de rendement pourraient être attribuées à des facteurs tels que la réactivité des précurseurs, les conditions de réaction.

3. Aspect

Un autre point intéressant concerne l'aspect des produits obtenus. La plupart des composés sont décrits comme des solides de couleur jaune, à l'exception de la 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (**2b**), qui est un solide de couleur marron. Ces variations de couleur pourraient résulter des différences dans la structure moléculaire et la présence de groupes fonctionnels aromatiques.

En conclusion, les résultats du (**Tableau II.7**) montrent que les variations dans la structure chimique des précurseurs conduisent à des variations significatives dans les propriétés physico-chimiques des produits obtenus. Ces observations soulignent l'importance de comprendre les relations structure-propriété dans la conception et la synthèse de composés chimiques, ainsi que la nécessité d'optimiser les conditions de réaction pour obtenir des rendements élevés et des produits de haute pureté.

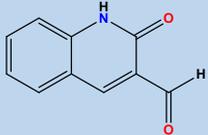
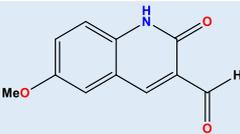
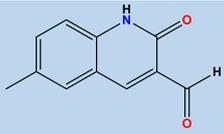
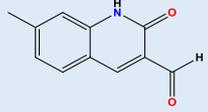
II.5.3 Synthèse des dérivés de 3-formylquinolone

- *Mode opératoire général*

Les dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine ont subi un traitement avec une solution aqueuse d'acide acétique à 70 % (100 ml) à 80 °C pendant 10 heures. Ensuite, la solution a été refroidie à température ambiante, Le précipité formé est filtré sous vide Ensuite, puis purifié dans l'éthanol.

Voici les caractéristiques physico-chimiques des quinolones obtenues, présentées dans le (Tableau II.8).

Tableau II.8 : Caractéristiques physico-chimiques des quinolones obtenues

Entrée	Structure	Propriétés physico-chimiques
3a	 <p><i>2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-Carbaldehyde</i></p>	<p>FB= C₁₀H₇NO₂ PM=173.05 g/mol T.fus = 202–203°C Rdt = 94.61 % Aspect : Des aiguilles jaune</p>
3b	 <p><i>2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine</i></p>	<p>FB= C₁₁H₉NO₃ PM=203.06 g/mol T.fus = 189–190°C Rdt = 72.71 % Aspect : Des aiguilles marron</p>
3c	 <p><i>2-chloro-6-méthylquinoléine-3-Carbaldehyde</i></p>	<p>FB= C₁₁H₉NO₂ PM=187,20 g/mol T.fus = 205–206°C Rdt = 91.7 % Aspect : Des aiguilles jaune</p>
3d	 <p><i>2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine</i></p>	<p>FB= C₁₁H₉NO₂ PM=187,20 g/mol T.fus = 200–201°C Rdt = 87.94 % Aspect : Des aiguilles jaune</p>
3e	 <p><i>2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine</i></p>	<p>FB= C₁₁H₉NO₂ PM=187,20 g/mol T.fus = 196–197°C Rdt = 82.1 % Aspect : Des aiguilles jaune</p>

D'après les résultats présentés dans le **Tableau II.8** on peut observer plusieurs points intéressants concernant les caractéristiques physico-chimiques des quinolones obtenues :

1. Formule brute (FB) et masse molaire (PM)

La formule brute et la masse molaire varient en fonction de la structure de chaque composé. Par exemple, la 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbaldehyde a une formule brute de $C_{10}H_7NO_2$ et une masse molaire de 173.05 g/mol, tandis que la 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine a une formule brute de $C_{11}H_9NO_3$ et une masse molaire de 203.06 g/mol.

2. Rendement (Rdt)

Les rendements varient également entre les différents composés. Le 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbaldehyde a le rendement le plus élevé (94.61 %), tandis que le 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine a le rendement le plus faible (72.71 %).

3. Aspect

L'aspect des composés varie en fonction de leur structure. Par exemple, la 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbaldehyde et la 2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldehyde sont des solides jaunes, tandis que la 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine est un solide marron.

Ces résultats montrent que de légères modifications de la structure chimique peuvent avoir un impact significatif sur le rendement de la réaction et les propriétés physiques du produit final. Cela pourrait être dû à des différences dans la réactivité des précurseurs ou dans les conditions de réaction. Il serait intéressant d'explorer plus en détail les mécanismes réactionnels pour comprendre ces différences de rendement et de propriétés physiques.

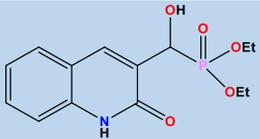
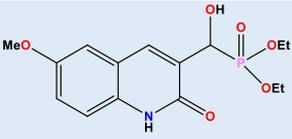
II.5.4 Synthèse des α -hydroxyphosphonates

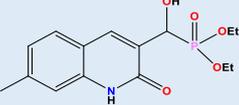
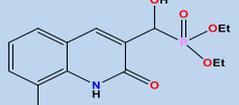
- *Mode opératoire général*

Un mélange de 0,2 ml de triéthylphosphite et de 0,15 g d'aldéhydes est agité à 80°C pendant 10 heures en présence d'un minimum d'acide acétique comme catalyseur et solvant. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince en utilisant un mélange de DCM/MeOH (9.5 : 0.5) comme éluant. Ensuite, le précipité formé est filtré sous vide et purifié dans l'éthanol pour obtenir les α -hydroxyphosphonates avec d'excellents rendements.

Voici les caractéristiques physico-chimiques des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone obtenues, présentées dans le (Tableau II.9).

Tableau II.9 : Caractéristiques physico-chimiques des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone

Entrée	Structure	Propriétés physico-chimiques
4a	 <p><i>Diethyl (hydroxy(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₄H₁₈NO₅P PM=311,09 g/mol Rdt = 55,64 % R_f= 0.3 Eluant : DMC/MeOH (95 :5) Aspect : solide blanc</p>
4b	 <p><i>Diethyl (hydroxy(6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₅H₂₀NO₆P PM=341,10 g/mol Rdt = 50,60 % R_f=0.3 Eluant : DMC/MeOH (95 :5) Aspect : solide blanc</p>
4c	 <p><i>Diethyl (hydroxy(6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₅H₂₀NO₅P PM=325,11 g/mol Rdt = 50,34 % R_f=0.3 Eluant : DMC/MeOH (95 :5) Aspect : solide blanc</p>

4d	 <p><i>Diethyl (hydroxy(7-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₅H₂₀NO₅P PM=325,11 g/mol Rdt = 89,23 % R_f=0.3 Eluant : DMC/MeOH (95 :5) Aspect : solide blanc</p>
4e	 <p><i>Diethyl (hydroxy(8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₅H₂₀NO₅P PM=325,11 g/mol Rdt =58,39 % R_f=0.3 Eluant : DMC/MeOH (95 :5) Aspect : solide blanc</p>

Les données présentées dans le **Tableau II.9** fournissent des informations sur les rendements et les propriétés physico-chimiques des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolones. Voici quelques points à discuter à partir de ces résultats :

1. Comparaison des structures

Chaque entrée correspond à un α -hydroxyphosphonate dérivé d'une 3-formyl-2-quinolone spécifique, avec des substitutions variées sur le noyau de quinolone. Ces substitutions comprennent des méthoxy et des groupes méthyle, qui peuvent influencer les propriétés physico-chimiques du composé.

2. Analyse des rendements

Les rendements de synthèse varient entre environ 50% et 65%, ce qui indique une efficacité variable dans la formation des α -hydroxyphosphonates. Ces différences de rendement peuvent être dues à plusieurs facteurs, la solubilité des quinolones utilisées dans l'acide acétique, la pureté des réactifs de départ.

3. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques des α -hydroxyphosphonates, telles que la masse molaire et l'aspect physique, sont également fournies dans le tableau. On observe que tous les composés sont des solides blancs, ce qui suggère une certaine pureté et homogénéité dans leur structure.

4. Corrélation entre structure et rendement

Il serait intéressant d'analyser comment les substitutions sur le noyau de quinolone influent sur les rendements de synthèse. Par exemple, les groupes méthyle ou méthoxy pourraient avoir des effets différents sur la réactivité des aldéhydes, ce qui pourrait se refléter dans les rendements observés.

En conclusion, l'analyse des résultats présentés dans le (**Tableau II.10**) permet de tirer des conclusions sur les rendements et les propriétés physico-chimiques des α -hydroxyphosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolone. Ces données fournissent des informations précieuses pour guider de futures recherches et applications de ces composés.

II.5.5 Synthèse des α -aminophosphonates

▪ *Mode opératoire général des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2 quinolone*

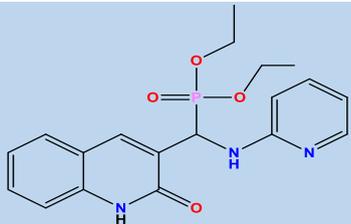
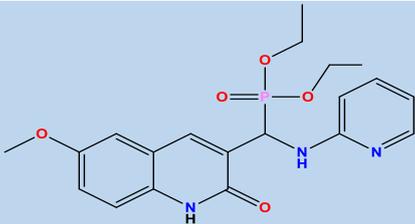
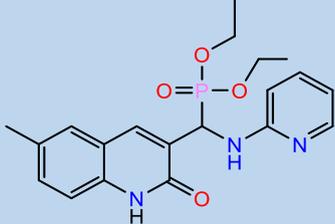
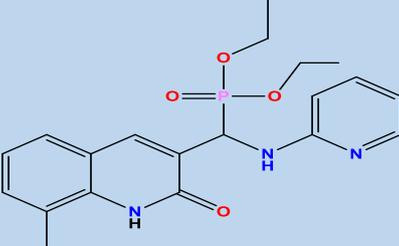
Dans un ballon de 10 ml, on introduit un mélange équimolaire d'aldéhyde, d'amine et de tri-éthyle phosphite, en présence de 5 ml d'acide acétique comme solvant et catalyseur, à 80°C pendant 6 heures. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. À la fin de la réaction, le produit est isolé par filtration sous vide et bien lavé avec de l'éthanol. Les composés (**5a-d**) sont obtenus avec des rendements compris entre 46 et 85 %. Les principaux paramètres physico-chimiques et les structures de toutes les molécules synthétisées sont regroupés dans le (**Tableau II.11**).

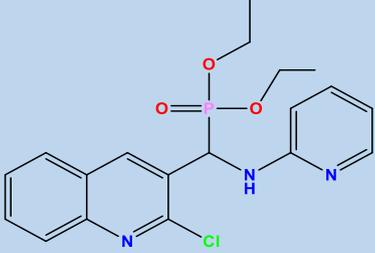
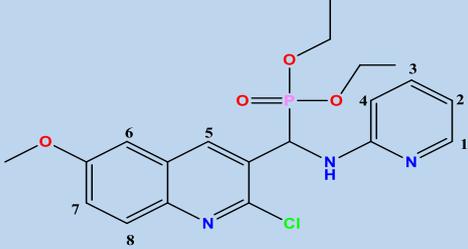
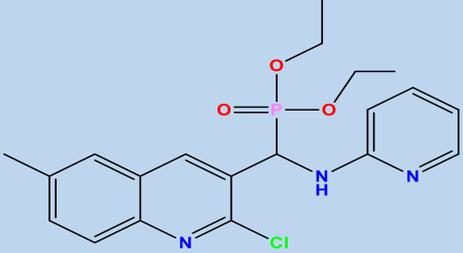
▪ *Mode opératoire général des α -aminophosphonates dérivés de la 2-chloro-3 formylquinoléine*

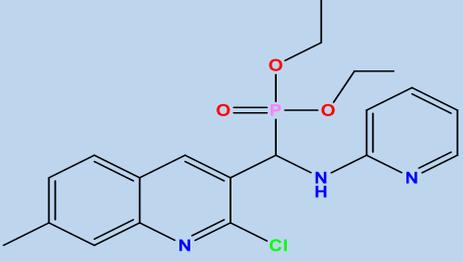
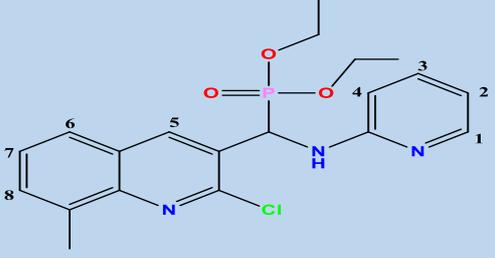
Dans un ballon de 10 ml, on introduit un mélange équimolaire d'aldéhyde, d'amine et de tri-éthyle phosphite, ainsi que 5 ml de toluène en présence de 1 ml d'acide acétique comme catalyseur, à 80°C pendant 6 heures. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. À la fin de la réaction, le produit est isolé par filtration sous vide et bien lavé avec de l'éthanol. Les composés (**6a-e**) sont obtenus avec des rendements compris entre 43 et 63 %. Les principaux

paramètres physico-chimiques et les structures de toutes les molécules synthétisées sont regroupés dans le (Tableau II.10).

Tableau II.10 : Caractéristiques physico-chimiques des α -aminophosphonates dérivés de la 3-formyl-2-quinolones (**5a-d**) et la 2-chloro-3-formylquinoléine (**6a-e**)

Entrée	Structure	Propriétés physico-chimiques
5a	 <p><i>Diethyl ((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₉H₂₂N₃O₄P PM=387,13 g/mol Rdt = 73,24 % R_f=0.35 Eluant : DMC/MeOH Aspect : solide blanc</p>
5b	 <p><i>Diethyl ((6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₀H₂₃N₃O₅P PM=417,15 g/mol Rdt = 55% R_f=0.35 Eluant : DMC/MeOH Aspect : solide blanc</p>
5c	 <p><i>Diethyl ((6-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₀H₂₄N₃O₄P PM=401,40 g/mol Rdt = 46,63 % R_f=0.35 Eluant : DMC/MeOH Aspect : solide blanc</p>
5d	 <p><i>Diethyl ((8-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₀H₂₄N₃O₄P PM=401,40 g/mol Rdt = 85,80 % R_f=0.35 Eluant : DMC/MeOH Aspect : solide jaune</p>

6a	 <p><i>Diethyl ((2-chloroquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₁₉H₂₁ClN₃O₃P PM=405,10 g/mol Rdt = 63,65 % R_f=0.55 Eluant : DMC Aspect : Cristaux</p>
6b	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₀H₂₃ClN₃O₄P PM=435,11 g/mol Rdt = 43,17 % R_f=0.55 Eluant : DMC Aspect : Cristaux</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H₅), 8.07 (ddd, <i>J</i> = 5.0, 1.9, 0.8 Hz, 1H₁), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H₃), 7.41 – 7.27 (m, 2H_{7,8}), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H₆), 6.59 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H₄), 6.51 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H₂), 6.13 – 6.00 (m, 2H), 4.36 – 4.17 (m, 2H), 3.99 (dp) <i>J</i> = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 4H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.14, 156.47 (<i>J</i>_{C-P} = 12.1 Hz), 148.25, 147.83 (<i>J</i>_{C-P} = 6.3 Hz), 143.01 (<i>J</i>_{C-P} = 2.3 Hz), 137.54, 136.45 (<i>J</i>_{C-P} = 5.2 Hz), 129.76, 129.50, 128.33 (<i>J</i>_{C-P} = 2.7 Hz), 123.45, 114.38, 108.03, 105.02, 63.78 (<i>J</i>_{C-P} = 7.0 Hz), 63.46 (<i>J</i>_{C-P} = 7.4 Hz), 55.49, 49.59 (<i>J</i>_{C-P} = 154.1 Hz), 16.43 (<i>J</i>_{C-P} = 5.7 Hz), 16.18 (<i>J</i>_{C-P} = 5.7 Hz).</p> <p>³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.67.</p>		
6c	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-6-methylquinolin-3-yl) (pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	<p>FB= C₂₀H₂₃ClN₃O₃P PM=419,12 g/mol Rdt = 55.01 % R_f=0.55 Eluant : DMC Aspect : solide vert</p>

6d	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-7-methylquinolin-3-yl)(pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p>	Non purifié
6e	 <p><i>Diethyl ((2-chloro-8-methylquinolin-3-yl)(pyridin-2-ylamino) méthyl) phosphonate</i></p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H₅), 8.06 (ddd, <i>J</i> = 5.1, 1.9, 0.9 Hz, 1H₁), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H₃), 7.52 (ddt, <i>J</i> = 7.1, 1.7, 0.9 Hz, 1H₇), 7.42 – 7.30 (m, 2H_{6,8}), 6.58 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H₄), 6.49 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H₂), 6.06 (dd, <i>J</i> = 14.6, 8.9 Hz, 1H), 5.96 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (dq, <i>J</i> = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 4.00 (ddq, <i>J</i> = 10.1, 7.9, 7.1 Hz, 1H), 3.82 (ddq, <i>J</i> = 10.1, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.43 (<i>J</i>_{C-P} = 12.1 Hz), 149.43 (<i>J</i>_{C-P} = 6.2 Hz), 148.19, 146.26 (<i>J</i>_{C-P} = 2.2 Hz), 137.85 (<i>J</i>_{C-P} = 5.2 Hz), 137.59, 136.39 (<i>J</i>_{C-P} = 1.5 Hz), 130.61 (<i>J</i>_{C-P} = 1.3 Hz), 129.21, 127.28 (<i>J</i>_{C-P} = 2.7 Hz), 126.88, 125.63, 114.38, 107.99, 63.74 (<i>J</i>_{C-P} = 6.8 Hz), 63.42 (<i>J</i>_{C-P} = 7.3 Hz), 49.70 (<i>J</i>_{C-P} = 154.0 Hz), 17.77, 16.43 (<i>J</i>_{C-P} = 5.8 Hz), 16.20 (<i>J</i>_{C-P} = 5.6 Hz).</p> <p>³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.55.</p>	<p>FB= C₂₀H₂₃ClN₃O₃P PM=419,12 g/mol Rdt = 63,65 % R_f=0.55 Eluant : DMC Aspect : Cristaux</p>

Les composés **(5a-d)** et **(6a-e)** partagent une structure commune d' α -aminophosphonates avec des variations au niveau des substituants sur le noyau quinoléine. Ces variations influencent leurs propriétés physico-chimiques, (Rdt), et l'aspect physique.

1-Rendement et Aspect Physique

Les rendements des composés varient de 43,17 % à 85,80 %. Le composé **(5d)** présente le rendement le plus élevé (**85,80 %**), tandis que le composé **(6b)** montre le rendement le plus

faible (**43,17 %**). Les rendements peuvent être influencés par la pureté des réactifs, les conditions de réaction, et la stabilité des produits intermédiaires.

L'aspect physique des composés varie entre solide blanc, solide jaune, cristaux, et solide vert. Les variations de couleur et de forme cristalline peuvent indiquer des différences dans la pureté et la structure cristalline des produits finaux.

2-Influence des Substituants

Les substituants sur les noyaux quinoléine (comme les groupes méthoxy et méthyl) affectent les propriétés physico-chimiques des composés. Par exemple, l'ajout d'un groupe méthoxy augmente la masse molaire et peut également influencer la solubilité et la stabilité des composés. La position des substituants (par exemple, en position 6 ou 8) peut également affecter les rendements et l'aspect physique des produits finaux.

II.6 Activité antioxydante des α -hydroxy et α -aminophosphonate

Plusieurs études ont montré que α -hydroxyphosphonate et α -aminophosphonate possèdent une activité biologique intéressante liée à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires. Les α -hydroxyphosphonates⁸⁸, grâce à la présence du groupe hydroxyle adjacent au phosphonate, peuvent neutraliser les radicaux libres et prévenir les dommages oxydatifs dans les cellules. De même, les α -aminophosphonates⁸⁹, qui contiennent un groupe amino, sont capables de piéger les radicaux libres et de stabiliser les espèces réactives de l'oxygène. Cette capacité antioxydante des composés α -hydroxy et α -aminophosphonate est essentielle pour la protection des cellules contre le stress oxydatif, contribuant ainsi à la prévention de diverses maladies dégénératives et à l'amélioration de la santé cellulaire globale. En raison de leurs propriétés uniques, ces composés sont étudiés pour leur potentiel thérapeutique dans le développement de nouveaux médicaments antioxydants.

II.7 Évaluation de l'activité antioxydantes des molécules synthétisées (in-vitro)

Cette étape du travail a été réalisée au sein du laboratoire des matériaux organiques et hétérochimie à l'université Echahid Cheikh Larbi Tebessi. L'étude de l'activité antioxydante des différents composés synthétisés est testée selon deux méthodes : le piégeage des radicaux libres (**DPPH**) et l'activité photo-protectrice.

II.7.1 Activité photo-protectrice

Chaque année, environ un million de personnes reçoivent un diagnostic de cancer de la peau, et parmi elles, environ 10 000 décèdent des suites d'un mélanome malin. La majorité des cancers de la peau surviennent sur les parties du corps les plus exposées au soleil, telles que le visage, le cou, la tête et le dos des mains^{90,91,92}.

⁸⁸ Gundluru, M., Mallu, K. K. R., Sarva, S., & Cirandur, S. R. (2022). Green and eco-friendly synthesis of α -hydroxyphosphonates as antioxidant and antimicrobial agents. *Journal of Molecular Structure*, 1256, 132554.

⁸⁹ LAHBIB, K., ESSID, I., & TOUIL, S. Antioxidant Activity of α -aminophosphonates L'activité antioxydante des α -aminophosphonates.

⁹⁰ Allen, M. W., & Bain, G. (2008). Measuring the UV protection factor of fabric. Retrieved March 25, 2008, from Varian Australia Pty Ltd. Web site: http://www.Thermo.Com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile_6716.Pdf.

⁹¹ Lim, J., Chan, J. Y., & Wong, L. C. (2019). Antioxidants and cactus extract enhances the sun protection factor of octocrylene and oxybenzone solution. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 15(4), 566-571.

⁹² More, B. H., Sakharwade, S. N., Temburne, S. V., & Sakarkar, D. M. (2013). Evaluation of Sunscreen activity of Cream containing Leaves Extract of *Butea monosperma* for Topical application. *International Journal of Research in Cosmetic Science*, 3(1), 1-6.

La dangerosité des rayonnements solaires provient principalement de la région ultraviolette (UV) du spectre électromagnétique. Une exposition prolongée aux rayonnements UV entraîne un stress oxydatif. Le spectre des UV s'étend de 200 à 400 nm, et on distingue trois types de radiations UV en fonction de leurs activités biologiques et de leur capacité à pénétrer la peau :

- **UV-A** : avec une longueur d'onde de 320 à 400 nm.
- **UV-C** : avec une longueur d'onde de 200 à 280 nm, sont les plus meurtrières pour tous les organismes vivants en raison de leur rayonnement électromagnétique à haute énergie. Heureusement, ces rayonnements sont principalement bloqués par la couche d'ozone dans la stratosphère.
- **UV-B** : avec une longueur d'onde de 290 à 320 nm, sont les plus dangereux pour la peau humaine et sont largement responsables des coups de soleil et du bronzage. Lorsque la peau humaine est exposée aux rayonnements UV-B, l'ADN des kératinocytes les absorbe⁹³.

⁹³ Mishra, A. K., Mishra, A., & Chattopadhyay, P. (2011). Herbal cosmeceuticals for photoprotection from ultraviolet B radiation: A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3).

II.7.1.1 Écrans solaires

Pour prévenir les effets nocifs du soleil, les scientifiques ont développé des crèmes et des lotions corporelles contenant des écrans solaires en tant qu'ingrédients actifs. Ces écrans solaires protègent la peau en absorbant, diffusant ou réfléchissant les radiations solaires nocives.

Aujourd'hui, des écrans solaires sont intégrés dans de nombreux produits d'usage quotidien, tels que les hydratants, crèmes, lotions, huiles, shampooings, mousses, et autres formulations pour les cheveux et la peau. Ces produits contiennent une variété de produits chimiques, y compris des composés organiques et leurs dérivés, des esters organiques, des sels, ainsi que des composés inorganiques (minéraux) dotés d'une absorbance particulière. Les molécules d'un écran solaire absorbent principalement les UV-B, empêchant ainsi ces radiations d'atteindre la peau, de la même manière que les molécules de l'atmosphère absorbent les UV-C et les empêchent d'atteindre la surface terrestre^{94,95,96,97}.

II.7.1.2 Facteur de protection solaire (SPF)

L'efficacité des écrans solaires est mesurée par le facteur de protection solaire (**SPF**). Le SPF est défini comme le rapport entre l'énergie UV nécessaire pour produire une dose érythémale minimale (**MED**) sur la peau protégée et l'énergie UV nécessaire pour produire un MED sur la peau non protégée (**Equation 1**)⁹⁸. Plus le SPF est élevé, plus l'écran solaire est efficace pour prévenir les coups de soleil.

$$SPF = \frac{\text{dose capable de provoquer un érythème sur la peau protégée}}{\text{dose capable de provoquer un érythème sur la peau non protégée}} \quad (1)$$

⁹⁴ Bernerd, F., Vioux, C., Lejeune, F., & Asselineau, D. (2003). The sun protection factor (SPF) inadequately defines broad spectrum photoprotection: demonstration using skin reconstructed in vitro exposed to UVA, UVB or UV-solar simulated radiation. *European Journal of Dermatology*, 13(3), 242-249.

⁹⁵ Fonseca, A. P., & Rafaela, N. (2013). Determination of sun protection factor by UV-vis spectrophotometry. *Health Care*, 1(1), 1000108.

⁹⁶ Kale, S., Kavade, E., & Yadav, A. V. (2012). Formulation and in-vitro evaluation for sun protection factor of *Crinum asiaticum* Linn flower (Family-Amaryllidaceae) extract sunscreen creams. *Indian J. Pharm. Educ*, 46, 112-119.

⁹⁷ Shenekar, P. N., Ukirade, P. S., Salunkhe, S. D., Sutar, S. T., Magdum, C. S., Mohite, S. K., ... & Metri, S. M. (2014). In vitro evaluation of sun protection factor of fruit extract of *Carica papaya* L. as a lotion formulation. *European Journal of Experimental Biology*, 4(2), 44-47.

⁹⁸ Shaath, N. (2005). *Sunscreens: Regulations and commercial development*. CRC Press.

La dose érythémale minimale (**MED**) correspond à la quantité de rayonnement UV qui cause un érythème minimal (rougeur ou coup de soleil dû à l'engorgement des capillaires) sur la peau d'un individu quelques heures après l'exposition au soleil ⁹⁹.

II.7.1.3 Protocol

L'activité photoprotectrice suit le protocole détaillé par Mansur et *al.* (1986). Le facteur de protection solaire (**SPF**) d'un écran solaire évalue son efficacité contre les effets à court terme de l'exposition aux rayonnements UV. Ce chiffre représente le niveau de protection anti-UV-B offert par le produit testé. Les valeurs SPF sont calculées en utilisant l'équation de Mansur (**Équation 2**) ^{100,101}.

$$SPF = CF \times \sum_{290}^{320} E(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda) \quad (2)$$

EE : spectre d'effet érythémal.

I : spectre d'intensité solaire.

Abs : absorbance du produit solaire.

CF : facteur de correction (= 10).

Les valeurs d'EE x I sont constantes et prédéterminées par Sayre et *al* ¹⁰² sont présentées dans le tableau ci-dessous :

⁹⁹ Heckman, C. J., Chandler, R., Kloss, J. D., Benson, A., Rooney, D., Munshi, T., ... & Oslin, D. W. (2013). Minimal erythema dose (MED) testing. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (75), e50175.

¹⁰⁰ Lim, J., Chan, J. Y., & Wong, L. C. (2019). Antioxidants and cactus extract enhances the sun protection factor of octocrylene and oxybenzone solution. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 15(4), 566-571.

¹⁰¹ Mishra, A. K., Mishra, A., & Chattopadhyay, P. (2011). Evaluation of sun protection factor of some marketed formulations of sunscreens by ultraviolet spectroscopic method. *J Curr Pharm Res*, 5(1), 32-35.

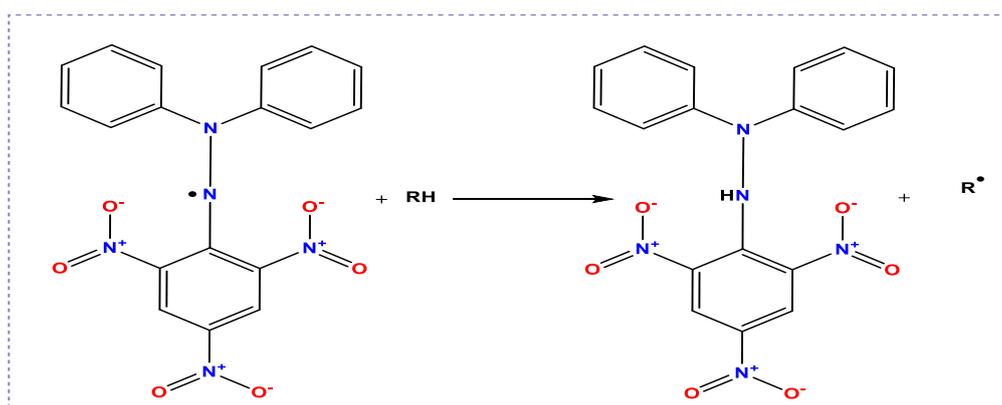
¹⁰² Sayre, R. M., Agin, P. P., LeVee, G. J., & Marlowe, E. (1979). A comparison of in vivo and in vitro testing of suncreening formulas. *Photochemistry and Photobiology*, 29(3), 559-566.

Tableau II.11 : Fonction normale des constantes utilisée dans le calcul de la SPF

Longueur d'onde λ (nm) EE (λ) x I(λ) (Normes)	Longueur d'onde λ (nm) EE (λ) x I(λ) (Normes)
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0837
320	0,0180
Totale 1	1

II.7.2 Piégeage du radical libre DPPH•

Cette méthode vise à déterminer l'activité antioxydante en utilisant le radical stable 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH•), qui est violet en solution. Lorsqu'une substance réductrice (antioxydant) est présente, le DPPH se réduit par un mécanisme combinant le transfert d'un atome d'hydrogène et le transfert d'électrons, comme illustré dans le schéma ci-dessous. Cette réaction de réduction entraîne un changement de couleur de la solution, passant du violet au jaune. Ce test est particulièrement recommandé pour les composés contenant des groupes SH⁻, NH⁻, et OH⁻ ¹⁰³.

**Figure II.25** : Transformation du radical DPPH• en DPPHH

¹⁰³ Boyd, B., Ford, C., Koepke, M. C., Gary, K., Hom, E., Mc Analley, S., & Mc Analley, B. (2003). Etude pilote ouverte de l'effet antioxydant d'Ambrotose AOTM sur des personnes en bonne santé. *GlycoScience et Nutrition*, 4(6), 7.

II.7.2.1 Protocole

L'activité du DPPH a été mesurée suivant le protocole décrit par Blois¹⁰⁴. Le principe de cette méthode repose sur la réduction du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) violet en 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine jaune par un mécanisme combinant le transfert d'un atome d'hydrogène et le transfert d'électrons. Le DPPH absorbe à 517 nm, mais cette absorption diminue lors de la réduction par un antioxydant. En bref, une solution de 0,4 mM de DPPH préparée dans le méthanol a été utilisée. 1600 µL de cette solution ont été ajoutés à 400 µL d'échantillon de différentes concentrations. Trente minutes plus tard, l'absorbance a été mesurée à 517 nm. Le BHT et le BHA ont été utilisés comme références pour comparer l'activité des produits testés. Une faible absorbance du mélange réactionnel indique une activité de piégeage des radicaux libres élevée. 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 les produits synthétiques.

¹⁰⁴ Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature, 181(4617), 1199-1200.

II.8 Évaluation de l'activité anti-inflammatoire des molécules synthétisées (*in-vitro*)

La thérapie anti-inflammatoire contrôle l'excès de réaction aspécifique des tissus et prévient la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique, en raison de la grande variété de stimulants inflammatoires pouvant endommager l'organisme (immunité, microcristaux, infections, corps étrangers, traumatismes, etc.), les anti-inflammatoires sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie. Ils appartiennent à des classes chimiques différentes les uns des autres et ont généralement une activité antipyrétique et analgésique périphérique supplémentaire. Leur mode d'action est purement symptomatique, car ils n'arrêtent généralement pas l'évolution de la maladie. L'inflammation n'est qu'une conséquence, et à notre connaissance, traiter sa cause est l'objectif principal des praticiens ¹⁰⁵.

II.8.1 Protocol

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* a été testée par la méthode de la dénaturation des protéines en utilisant l'albumine sérique bovine (**BSA**) selon la méthode décrite par Karthik et *al.* (2013) ¹⁰⁶.

Pour cela, 1 ml de différentes concentrations des échantillons a été mélangé avec 1 ml de BSA (0,2%) dans un tampon Tris-HCl (**pH 6,8**). Les tubes hermétiquement fermés ont été incubés dans un four à 37 °C pendant 15 minutes, puis chauffés dans un bain-marie à 72 °C pendant 5 minutes. L'absorbance de la turbidité a été mesurée à 660 nm. Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines a été déterminé à l'aide de l'équation suivante (**Équation 3**).

$$\% I = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100 \quad (3)$$

Où, **A₀** représente l'absorbance du contrôle et **A₁** l'absorbance après l'ajout de l'échantillon.

Les résultats ont été exprimés en moyennes ± SD de trois mesures parallèles et comparés avec des composés de référence.

¹⁰⁵ Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. EMC-Stomatologie, 1(1), 21-29.

¹⁰⁶ Kandikattu Karthik, K. K., Kumar, P. B. R., Priya, R. V., Kumar, K. S., & Rathore, R. S. B. (2013). Evaluation of anti-inflammatory activity of *Canthium parviflorum* by *in-vitro* method.

II.9 Résultats et discussion

Les nouveaux produits synthétisés ont été soumis à deux méthodes d'évaluation *in vitro* pour caractériser leur activité antioxydante : la détermination du facteur de protection solaire (SPF) et le test DPPH (**2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle**). Le SPF mesure la capacité des échantillons à protéger contre les rayons UV, tandis que le test DPPH évalue leur capacité à neutraliser les radicaux libres. Ces deux approches complémentaires offrent une vue exhaustive du potentiel antioxydant des échantillons.

En outre, nous avons évalué l'activité anti-inflammatoire des mêmes produits. Cette évaluation nous donne une idée préliminaire sur les propriétés thérapeutiques et le potentiel anti-inflammatoires des produits synthétisés.

II.9.1 Détermination du facteur de protection solaire (SPF)

L'activité photoprotectrice des produits synthétisés a été évaluée par un test *in vitro*, en utilisant la méthode de calcul du SPF selon l'équation mathématique de Mansur *et al.* (1986). Cette activité est une mesure de l'efficacité de la protection solaire. Plus le SPF est élevé, plus la protection contre les rayons UV est efficace, permettant ainsi de prévenir les coups de soleil et les dommages qu'ils peuvent provoquer.

Les résultats des tests effectués sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II.12 : Valeurs du facteur de protection solaire (SPF)

<i>Compounds</i>	<i>SPF</i>
6c	39.36±0.16
4b	37.16±0.51
6b	36.48±1.31
6e	37.55±1.24
4c	36.42±0.61
Vichy *	50.11±0.53
Nivea *	44.22 ±0.35

Tableau II.13 : Catégories de protection affichées sur les produits solaires en fonction des facteurs de protection mesurés, selon la Recommandation de la Commission Européenne 2006

Catégorie Indiquée	Facteur de protection Indiqué	Facteur de protection Solaire mesuré
« Faible protection »	6	6 - 9,9
	10	10 - 14,9
« Protection moyenne »	15	15 - 19,9
	20	20 - 24,9
	25	25 - 29,9
« Haute protection »	30	30 - 49,9
	50	50 - 59,9
« Très haute protection »	50	60 ≤

Ce **Tableau II.12** présente l'efficacité photoprotectrice de plusieurs composés testés, mesurée par le facteur de protection solaire (**SPF**). Le SPF est un indicateur de la capacité d'un produit à protéger la peau contre les rayons UV_B, qui sont responsables des coups de soleil et peuvent contribuer au cancer de la peau.

Les composés testés montrent des valeurs de SPF comprises entre 36.42 et 39.36, indiquant une Haute protection contre les UV_B selon le (**Tableau II.13**) Recommandé par la Commission Européenne.

Le SPF le plus élevé parmi les composés testés, a été observé par le (**6c**) avec une valeur de 39.36 proches de celle de composé de référence *Nivea*.

II.9.2 Piégeage du radical libre DPPH•

Dans le présent travail, l'activité antiradicalaire des produits synthétisés a été évaluée par la mesure des concentrations inhibitrices à 50% (**IC₅₀**), en se basant sur la capacité d'une substance à réduire le radical libre comparé à des antioxydants standards (**BHA**, **BHT**).

Les résultats de l'activité antiradicalaire *vis-à-vis* du DPPH• sont présentés dans le **Tableau II.14**.

Tableau II.14 : Les résultats de l'activité antiradicalaire vis-à-vis du DPPH•

Composées	DPPH piégeage des radicaux
	IC ₅₀ (µg/ml)
4e	-
6e	-
4c	>400
5d	>400
6b	-
6c	192.92±0.40
4b	-
5a	>400
BHT *	12.99±0.41
BHA *	6.14±0.41

- : aucune activité

* : référence

Le **Tableau II.14** présente les données sur l'activité de piégeage des radicaux DPPH (**2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle**) de divers composés, mesurée par leurs valeurs IC₅₀ en µg/ml.

IC₅₀ indique la concentration d'un composé nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité des radicaux DPPH. Des valeurs IC₅₀ plus faibles signifient une activité antioxydante plus élevée.

Les composés **4e**, **6e**, **6b**, et **4b** n'ont montré aucune activité de piégeage des radicaux DPPH. Cela pourrait être dû à des caractéristiques structurales qui les rendent inefficaces pour donner des atomes d'hydrogène ou des électrons afin de neutraliser les radicaux DPPH.

Les **5a**, **4c** et **5d** avec des valeurs IC_{50} supérieures à 400 $\mu\text{g/ml}$, ont des activités antioxydantes très faibles. Leurs structures peuvent empêcher une interaction efficace avec les radicaux DPPH, ou ils peuvent posséder des groupes fonctionnels qui ne favorisent pas le piégeage des radicaux.

Le composé **6c** a une activité antioxydante significative, bien que moins forte que celle du BHT ou du BHA avec une valeur IC_{50} de $192,92 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$ suggère que **6c** peut agir comme un antioxydant, mais de manière moins efficace par rapport aux composés de référence.

En résumé, l'activité antioxydante de divers composés testés présentent peu ou pas d'activité, à l'exception du **6c**, qui montre un potentiel modéré.

II.9.3 Le test de l'activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* des produits synthétisés a été évaluée en utilisant la méthode de dénaturation des protéines avec de l'albumine sérique bovine (BSA). Les résultats, exprimés en moyennes \pm SD de trois mesures parallèles, ont été comparés avec ceux des composés de référence (Diclofénac) et sont présentés dans l'histogramme ci-dessous :

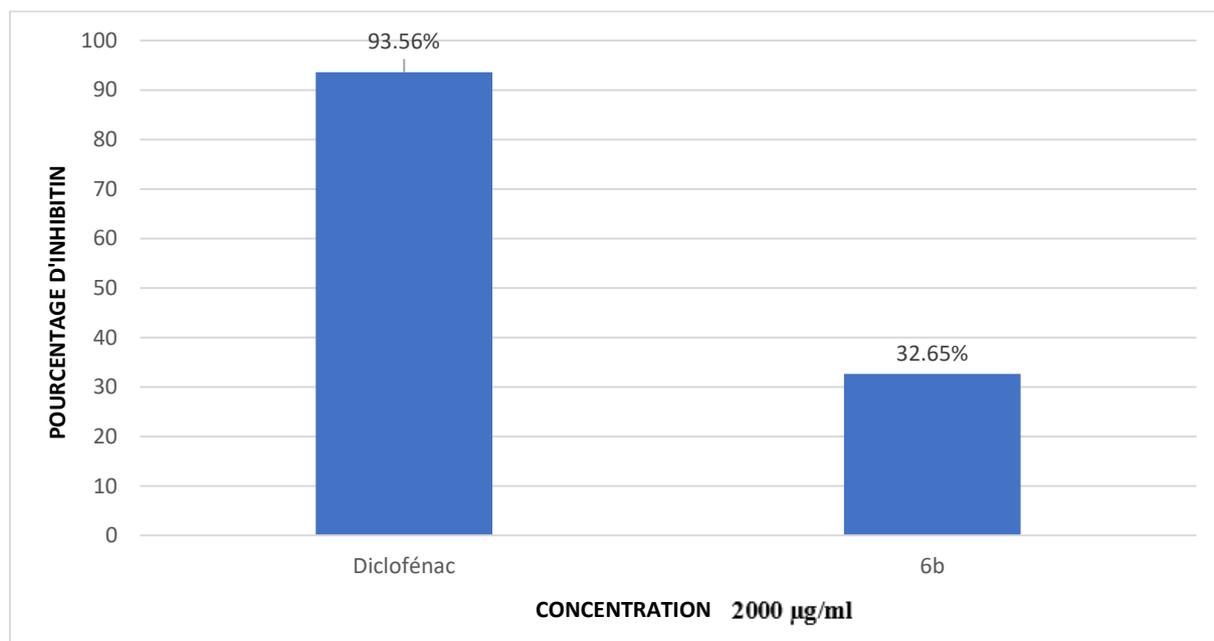


Figure II.26 : Comparaison de l'Activité Anti-Inflammatoire entre le Diclofénac et le Produit Synthétisé (**6b**)

Les résultats obtenus montrent que ces produits possèdent une faible capacité anti-inflammatoire. Les produits testés **4c** et **4b** n'ont pas d'activité anti-inflammatoire, avec un pourcentage d'inhibition inférieur à 10 %. En revanche, le produit **6b** montre un pourcentage d'inhibition de 32,65 %, soit presque un tiers de celui du Diclofénac (**93,56 %**). Ces résultats indiquent que, bien que les produits synthétisés testés n'atteignent pas l'efficacité du Diclofénac, le produit **6b** montre un potentiel prometteur pour une activité anti-inflammatoire modérée. Ces observations suggèrent que des modifications chimiques pourraient améliorer l'efficacité de ce produit, les rendant plus compétitifs par rapport aux anti-inflammatoires traditionnels comme le Diclofénac.

CONCLUSION
GÉNÉRALE

Conclusion générale

Le but de ce mémoire était de synthétiser des α -hydroxyphosphonates et des α -aminophosphonates *via* des méthodes spécifiques et optimisées, telles que la réaction d'*Abramov* et la réaction de *Kabachnik-Fields*. Nous avons commencé notre étude par une revue bibliographique détaillée qui a mis en lumière l'importance et les applications potentielles de ces composés en chimie médicinale et organique.

Notre travail s'est concentré sur plusieurs aspects

➤ Synthèse des précurseurs

Nous avons préparé des acétanilides et des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes, bases nécessaires pour les réactions subséquentes.

➤ Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons étudié l'influence de divers solvants et catalyseurs, ainsi que l'utilisation d'ultrasons et de liquides ioniques, pour améliorer les rendements des réactions.

➤ Évaluation des mécanismes réactionnels

Nous avons proposé et analysé des mécanismes spécifiques pour la formation des α -hydroxyphosphonates et α -aminophosphonates, ce qui nous a permis d'optimiser les conditions expérimentales.

➤ Caractérisation des produits

Les composés synthétisés ont été identifiés et caractérisés à l'aide de méthodes spectroscopiques, notamment RMN ^1H et RMN ^{13}C , HMBC, HSQC confirmant leur structure et pureté.

Les principaux résultats obtenus révèlent que les meilleures conditions pour la synthèse des α -hydroxyphosphonates sont réalisées *via* la réaction d'*Abramov* avec des rendements atteignant **89.23 %**. Pour les α -aminophosphonates, la réaction de *Kabachnik-Fields*, en utilisant des catalyseurs appropriés et des conditions optimisées, a permis d'obtenir des rendements allant jusqu'à **85.80 %**.

En conclusion, ce mémoire apporte des contributions significatives à la chimie des organophosphorés en démontrant :

➤ L'efficacité des méthodes de synthèse utilisées

Les réactions d'*Abramov* et de *Kabachnik-Fields*, adaptées et optimisées, offrent des rendements élevés et des produits de grande pureté.

Conclusion générale

➤ L'impact des avancées méthodologiques sur les applications pratiques

Les composés synthétisés montrent des propriétés biologiques prometteuses, ouvrant la voie à de futures recherches en chimie médicinale et pharmacologie.

Ces résultats mettent en évidence non seulement la faisabilité de la synthèse de ces composés sous des conditions optimisées, mais aussi leur potentiel applicatif dans divers domaines de la chimie organique et médicinale.